



Республиканский
специализированный
научно-практический
медицинский
центр терапии
и медицинской
реабилитации,
Ташкент, Узбекистан

Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане

М.М. Каримов, д.м.н., проф., Г.Н. Собирова, д.м.н., З.З. Саатов, к.м.н.,
Ш.З. Исламова, С.Т. Рустамова

Адрес для переписки: Мирвасит Мирвасикович Каримов, mirvasit61@rambler.ru

Для цитирования: Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. и др. Распространенность и молекулярно-генетические характеристики *Helicobacter pylori* в Узбекистане // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-48-51

Цель – определить степень инфицированности населения *Helicobacter pylori*, частоту выявления патогенных *Cag+*-штаммов и уровень антибиотикорезистентности в Узбекистане.

Материал и методы. Проведены клинические, биохимические, иммунологические, генетические и инструментальные исследования. Для диагностики *H. pylori* использовали СЛО-тест в биоптатах и ¹³С-уреазный дыхательный тест. Молекулярно-генетическими методами определены *CagA*- и *VacA*-статус, резистентность к кларитромицину (выявление точечных мутаций A2142G/C, A2143G в V-функциональном домене 23S рРНК-гена). Оценивали эффективность семидневной тройной терапии и 14-дневной тройной терапии, усиленной висмута трикалия дицитратом (ВТД).

Результаты. Установлено, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения *H. pylori* (80%). 84% населения Узбекистана имеют смешанный *IceA1*-/*IceA2*-генотип *CagA*. При язвенной болезни превалирует патогенный штамм *CagA+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1,2*, при хроническом гастрите (тип В), ассоциированном с *H. pylori*, – штамм *Cag+* *VacA s1*, *VacA m2* и *IceA 1*. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину достигает 13,3%. Пролонгирование эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней ВТД позволяет повысить эффективность эрадикации *H. pylori* до 95%.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хронический гастрит

4,4 млрд человек во всем мире инфицированы *H. pylori*. Распространенность *H. pylori* варьируется от 18,9% в Швейцарии (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 13,1–24,7) до 87,7% в Нигерии (95% ДИ 83,1–92,2). Различия в распространенности *H. pylori* установлены не только между континентами и странами, но и между регионами одной страны [2]. Ряд исследователей отмечают повышение риска инфицирования среди врачей, особенно гастроэнтерологов и эндоскопистов. Частота инфицирования напрямую коррелирует с количеством выполненных процедур и увеличением стажа профессиональной деятельности [3, 4].

Лечение инфекции, обусловленной *H. pylori*, – непростая задача, поскольку схемы, гарантирующие 100%-ную эффективность, отсутствуют. Ученые проявляют повышенный интерес к данной теме. Подтверждение тому – свыше 120 метаанализов контролируемых исследований эффективности эрадикационной терапии [5]. В середине 1990-х гг. эффективность терапии достигала 90%. Сегодня во многих регионах мира данный показатель редко превышает 60% [6, 7].

Согласно эпидемиологическим данным, выявлена прямая корреляционная связь между степенью

Исходя из современных представлений, *Helicobacter pylori* – не только одна из наиболее распространенных патогенных бактерий, но и один из ведущих агрессивных факторов патогенеза кислотозависимых заболеваний [1]. По данным опубликованного в 2017 г. систематического обзора, приблизительно



инфицированности и общим экономическим развитием страны, уровнем жизни и образования, а также санитарно-гигиеническими условиями в месте проживания [8].

В настоящее время серьезной проблемой стала антибиотикорезистентность. В соответствии с Маастрихтским соглашением, критерием эффективности эрадикационных схем считается степень эрадикации не менее 80%. Если изначально стандартная семидневная тройная эрадикационная терапия отвечала предъявляемым требованиям, то со временем (менее пяти лет) ее эффективность снизилась до 65–75%. Причин несколько: резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам, низкая приверженность пациентов лечению, развитие побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков, проявляющихся нарушением функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ухудшающих выполнение больными предписаний врача.

В ряде исследований анализировали связь бактериальных факторов вирулентности и генетических полиморфизмов хозяина с характером гастрита и риском других заболеваний, особенно язвенной болезни и рака желудка [9]. В одном из исследований у пациентов, инфицированных штаммами *H. pylori*, вырабатывающими вакуолизирующий цитотоксин (VacA s1), возрастал риск развития рака желудка (отношение шансов – 87). В этом аспекте внимание сосредоточено на трех генетических локусах бактерий: CagA, VacA и IceA. Однако информация, полученная в ходе исследований, весьма противоречива. В Португалии, Италии и Испании VacAs1 и CagA *H. pylori* ассоциированы с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В Англии и Франции подобная закономерность не прослеживается. В ряде английских работ показано доминирование у здоровых жителей нескольких стран CagA, VacA штаммов *H. pylori*. Проблема усугубляется тем, что свойства бактерий зависят от географических факторов [10].

При изучении *H. pylori* у жителей 20 стран мира установлены определенные различия генотипов. Однако в регионах Центральной Азии, в частности в Узбекистане, подобные исследования не проводились. Кроме того, наблюдается тенденция к неуклонному снижению эффективности эрадикации *H. pylori* до 70% на фоне стандартной терапии первой линии, а в ряде стран – до 60%. Одна из причин – антибиотикорезистентность [11]. Основным антибиотиком, к которому выявлена резистентность, признан кларитромицин, предложенный для лечения данной инфекции в начале 1990-х гг.

В рекомендациях по эрадикации *H. pylori* не предусматривалось использование кларитромицина в монорежиме, однако применение препарата в качестве единственного антибиотика в эрадикационных схемах способствовало появлению резистентных штаммов [12]. Во второй половине 1990-х гг. наметилась тенденция к быстрому росту числа таких штаммов. Если в некоторых странах Западной Европы резистентность к кларитромицину у нелеченых больных составляла всего 0–2% и не влияла на показатели эрадикации, то во многих центрах Европы она достигала 8–15% и более. В Азии и ряде европейских стран данный показатель составлял 60% [13].

Исследований резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Узбекистане не проводилось, что осложняло выбор эрадикационных схем.

Цель исследования – определить степень инфицированности населения *H. pylori*, частоту выявления патогенных Cag+ штаммов и уровень антибиотикорезистентности в Узбекистане.

Материал и методы

Проведены клинические, биохимические, иммунологические, генетические и инструментальные исследования. Для выявления *H. pylori* выполнены СЛО-тест в биоптатах и ¹³С-уреазный дыхательный тест. Генетические исследования проводились в Институте биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан. Материалом для молекулярно-гене-

тического исследования служила геномная ДНК *H. pylori*. Мутации определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов. Для определения резистентности к кларитромицину с помощью ПЦР выявляли точечные мутации A2142G/C, A2143G в V функциональном домене 23S рРНК гена, ответственного за формирование резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Всем *H. pylori*-позитивным больным назначали эрадикационную терапию. 40 пациентов первой группы получали стандартную тройную терапию – ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин и кларитромицин в течение семи дней, 40 больных второй группы – ИПП + амоксициллин + кларитромицин и висмута трикалия дицитрат (ВТД) в течение 14 дней. Контрольное обследование включало быстрый уреазный тест и ¹³С-уреазный дыхательный тест через четыре недели после окончания курса эрадикационной терапии.

Результаты и обсуждение

Установлено, что распространенность *H. pylori* в Узбекистане в среднем превышает 80% в популяции (рис. 1). Сказанное означает, что Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности *H. pylori*. Кроме того, обнаружены 1367 идентичных генов с европейским штаммом HP26695 и 1162 гена, идентичных генам африканского штамма J99. Эти гены составляют функциональное ядро генома *H. pylori*. 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 штаммовой гетерогенностью в большей степени отличались гены, отвечающие за метаболизм ДНК, и белки клеточной оболочки. Оценка географического распределения генотипов *H. pylori* показала, что во всех регионах превалирует CagA-положительный вариант

гастроэнтерология



Рис. 1. Распространенность *H. pylori* в регионах Узбекистана

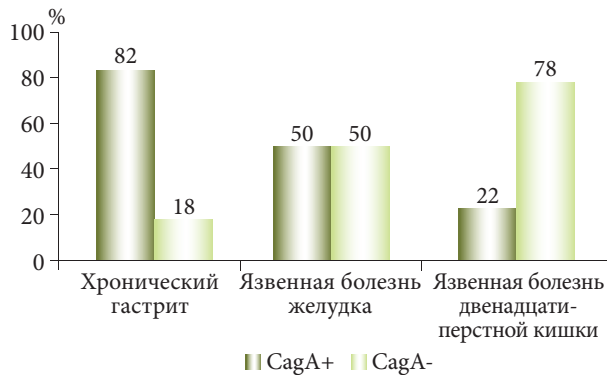


Рис. 2. Факторы вирулентности *H. pylori*: CagA-позитивные штаммы по аллелю *VacA s1m1* и *VacA s2m2*

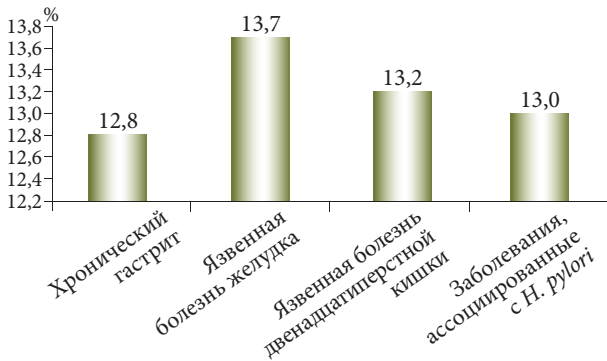


Рис. 3. Резистентность *H. pylori* к кларитромицину по кодирующему гену *23S* в мутациях *A2142G/C*, *A2143G*

Сравнительная эффективность эрадикационных схем

Тест	Схема эрадикационной терапии	
	ИПП + амоксициллин + кларитромицин + ВТД (14 дней)	ИПП + амоксициллин + кларитромицин (7 дней)
Дыхательный ¹⁴ C-тест	38 (95%)	29 (72,5%)
Быстрый уреазный тест	38 (95%)	29 (72,5%)

(рис. 2). *VacA s1m1* чаще регистрировался в Хорезмском регионе и Каракалпакстане, *VacA s1m2* – в Намангане и Ташкенте. В Хорезме обнаружено большое количество (84%) смешанного *IceA1/IceA2* генотипа. В остальных областях доминирует *IceA1* аллель этого гена. Выявлены генотипы бактерии, ассоциированные с различными заболеваниями ЖКТ.

У больных гастритом превалирует штамм *CagA+ VacA s1, VacA m2* и *IceA 1*, у пациентов с язвенной болезнью – штамм *CagA+ VacA s1, VacA m2, IceA 1,2*. Эти исследования позволяют адаптировать имеющиеся стандарты диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, к условиям региона с высокой степенью инфицированности. При определении резистентности *H. pylori* к кларитромицину в режиме реального времени проведена ПЦР на обнаружение мутаций в генах *A2142G/C, A2143G*. Из 30 образцов в четырех выявлена *A2142G/C*-мутация (13,3%) (рис. 3). Мутация *A2143G* в исследованных образцах не обнаружена. Полученные показатели ниже предельного значения 15%, регламентированного Маастрихтским соглашением.

При проведении контрольных тестов после эрадикационной терапии установлено, что в группе пациентов, принимавших стандартную тройную терапию в течение семи дней, ее эффективность составила 72,5%, что значительно ниже необходимого порога удовлетворительного эффекта (таблица).

У больных, получавших тройную терапию, усиленную ВТД, в течение 14 дней, эрадикация отмечалась в 95% случаев. Полученные данные сопоставимы с результатами ранее опубликованных исследований, посвященных оценке эффективности схем с ВТД [14, 15].

По данным разных авторов, эффективность семидневной тройной терапии с использованием ИПП, амоксициллина и кларитромицина варьируется от 60 до 78%. Исходя из современных требований, допустимый нижний порог эффективности схем эрадикации – 90%.

Согласно результатам проведенных в нашем регионе исследований, эффективность тройной семидневной эрадикационной терапии – 72,5%. Пролонгирование эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней ВТД способствуют повышению эффективности эрадикации до 95% (уреазный и дыхательный тесты).

Таким образом, Узбекистан относится к регионам с высокой степенью инфицированности населения *H. pylori*. При анализе патогенных свойств *H. pylori* установлено, что 84% населения Узбекистана имеют смешанный *IceA1/IceA2* генотип. У больных язвенной болезнью превалирует патогенный штамм *CagA+ VacA s1, VacA m2, IceA 1,2*. У больных хроническим гастритом типа В доминирует штамм *CagA+ VacA s1, VacA m2* и *IceA 1*. Уровень резистентности штаммов *H. pylori* к кларитромицину – 13,3%. Учитывая, что эффективность традиционной семидневной тройной терапии ниже 80%, целесообразно продлевать срок эрадикационной терапии до 14 дней и использовать препараты висмута.

Выводы

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

Среди пациентов с заболеваниями ЖКТ, ассоциированными с *H. pylori*, степень инфицированности с Cag-положительными штаммами до 80% обнаружена у больных хрониче-



ческим атрофическим и неатрофическим гастритом.

Степень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Узбекистане – 13,3%.

Эффективность семидневной тройной терапии в Узбекистане составляет в среднем 65%, что свидетельствует о нецелесообразности ее использования.

Удлинение сроков эрадикационной терапии до 14 дней и добавление к ней препаратов висмута позволяют повысить эффективность лечения до 95%. ☉

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
2. Hooi J.K., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.
3. Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И. и др. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 40–49.
4. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 12 (148). С. 20–24.
5. Georgopoulos S.D., 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.
6. Graham D.Y. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: implications for therapy // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. № 5. P. 1272–1277.
7. Бордин Д.С., Эмбунтниева Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.
8. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: present and future // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2012. Vol. 3. № 4. P. 68–73.
9. Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A. et al. 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. Vol. 54. Pt. 6. P. 567–574.
10. Francesco V.D., Zullo A., Hassan C. et al. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: an updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2011. Vol. 2. № 3. P. 35–41.
11. O'Connor A., Gisbert J.P., McNamara D., O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010 // Helicobacter. 2010. Vol. 15. Suppl. 1. P. 46–52.
12. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in Helicobacter pylori eradication // Gastroenterol. Res. Pract. 2012.
13. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 7–10.
14. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A. et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019. pii: S1542-3565(19)30369-6.
15. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 32. С. 8–12.

Prevalence and Molecular-Genetic Characteristics of *Helicobacter pylori* in Uzbekistan

M.M. Karimov, MD, PhD, Prof., G.N. Sobirova, MD, PhD, Z.Z. Saatov, PhD, Sh.Z. Islamova, S.T. Rustamova
Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Contact person: Mirvasit M. Karimov, mirvasit61@rambler.ru

Objective – to determine *Helicobacter pylori* infection rate of the population, the frequency of detection of pathogenic Cag+ strains and antibiotic resistance in Uzbekistan.

Material and methods of research included clinical, biochemical, immunological, genetic, instrumental methods of research. CLO test in biopsies and ¹³C-urease breath test was used for diagnostics *H. pylori*. Cag A and Vac A status, resistance to clarithromycin (identifying point mutations A2142G/C, A2143G in the functional domain of the 23S rRNA gene) were determined by using molecular-genetic methods. The efficacy of triple 7-day therapy and 14-day triple bismuth tricalcium dicitrate-enhanced (VTD) was evaluated.

Results. It was found that population of Uzbekistan belongs to the regions with a high degree of *H. pylori* infection (80%). In 84% of the population of Uzbekistan found mixed IceA1/IceA2 genotype GagA. It was noted that in peptic ulcer prevalent pathogenic strains are CagA+ VacAs1, VacAm2 and Ice 1,2. In patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis (type B) dominate Cag+ VacA s1, VacA m2 and IceA 1 strains. The resistance of *H. pylori* strains to clarithromycin is 13.3%. Prolongation of the period of eradication therapy to 14 days and the addition of VTD can improve the efficiency of *H. pylori* eradication up to 95%.

Key words: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, chronic gastritis

гастроэнтерология