

## ГЕНОТИПЫ *H. PYLORI* И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Мусаева Дилфуза Махмудовна

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

### ***H. PYLORI* ГЕНОТИПЛАРИ ВА УЛАРНИНГ КИСЛОТАГА БОҒЛИҚ КАСАЛЛИКЛАР ФАРМАКОТЕРАПИЯСИДАГИ АҲАМИЯТИ**

Мусаева Дилфуза Махмудовна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

### ***H. PYLORI* GENOTYPES AND THEIR SIGNIFICANCE IN PHARMACOTHERAPY OF ACID-DEPENDENT DISEASES**

Musayeva Dilfuza Makhmudovna

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [info@bdti.uz](mailto:info@bdti.uz)

**Резюме.** Мақолада гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, сурункали гастрит, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраси каби кислотага боғлиқ касалликларда (*КБК*) *H. pylori* бактерияларининг вирулент *Ice A* гени генотипик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган. *КБК* билан оғриган беморларда *H. pylori* бактерияларининг *Ice A1/Ice A1* генотипи кўпроқ аниқланди. Бундан ташқари, *H. pylori* бактериясининг барча генотипик вариантлари *КБК* фармакотерапияси учун дори воситаларини танлаш ва даволаш натижалари билан бевосита боғлиқ бўлиб, улар *КБК* фармакотерапиясини персонификация қилиш учун асос бўлиши мумкин.

**Калит сўзлар:** *H. pylori*, *H. pylori Ice A* гени, генотип, фармакотерапия тимсоли, кислотага боғлиқ касалликлар.

**Abstract.** The article presents the results of a study of the genotypic characteristics of the virulent *Ice A* gene of *H. pylori* bacteria in acid-dependent diseases (ADD), which include gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, and peptic ulcer of the stomach and duodenum. It was found that the *Ice A1/Ice A1* genotype of *H. pylori* bacteria is more often detected among patients with CVD. In addition, all genotypic variants of the *H. pylori* bacterium have a direct relationship with the choice of drugs for the pharmacotherapy of CVD and the results of treatment, which should be taken as the basis for the personification of CVD pharmacotherapy.

**Key words:** *H. pylori*, *H. pylori Ice A* gene, genotype, personification of pharmacotherapy, acid-dependent diseases.

**Актуальность.** Исследователями полагают, что в этиологии кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) пищеварительной системы имеют особое место экзогенные и эндогенные факторы [2, 15, 17]. Кроме того, обсуждается точка зрения в плане того, что процесс поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) может быть самостоятельным заболеванием, рассматриваемым как первичное поражение органа, так и вторичным, обусловленным некоторыми инфекционными и неинфекционными заболеваниями организма или его интоксикацией [1, 7]. Науке известно, что КЗЗ пищеварительной системы развиваются вследствие нарушения равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты СОЖ и ДПК [8, 10, 18]. Тем не менее, решающая роль в развитии КЗЗ пищеварительной системы в настоящее время отводится микроорганизмам

*H. pylori* [12, 16]. Инфицированность *H. pylori* в 95% случаев способствует развитию антрального гастрита, а в 56% случаев хеликобактер-ассоциированного пангастрита [3]. Эти результаты исследования доказывают роль *H. pylori* в хронизации гастрита (гастрит типа В), в развитии ЯБЖ и ЯБДПК, а также в таких заболеваниях, как МАЛТ-лимфома и рак желудка [13]. Основными предполагаемыми путями передачи *H. pylori* являются орально-оральный, фекально-оральный и заражение от медицинских инструментов - ятрогенный путь [11, 19]. По статистическим данным известно, что в Узбекистане носительство по *H. pylori* достигает от 60% до 80%, с чем по мнению узбекских ученых связано увеличение частоты рака желудка в регионе, поэтому исследователи считают, что назрела необходимость создания национальных государственных программ, в рамках которого нужно изучить роль *H. pylori* в пато-

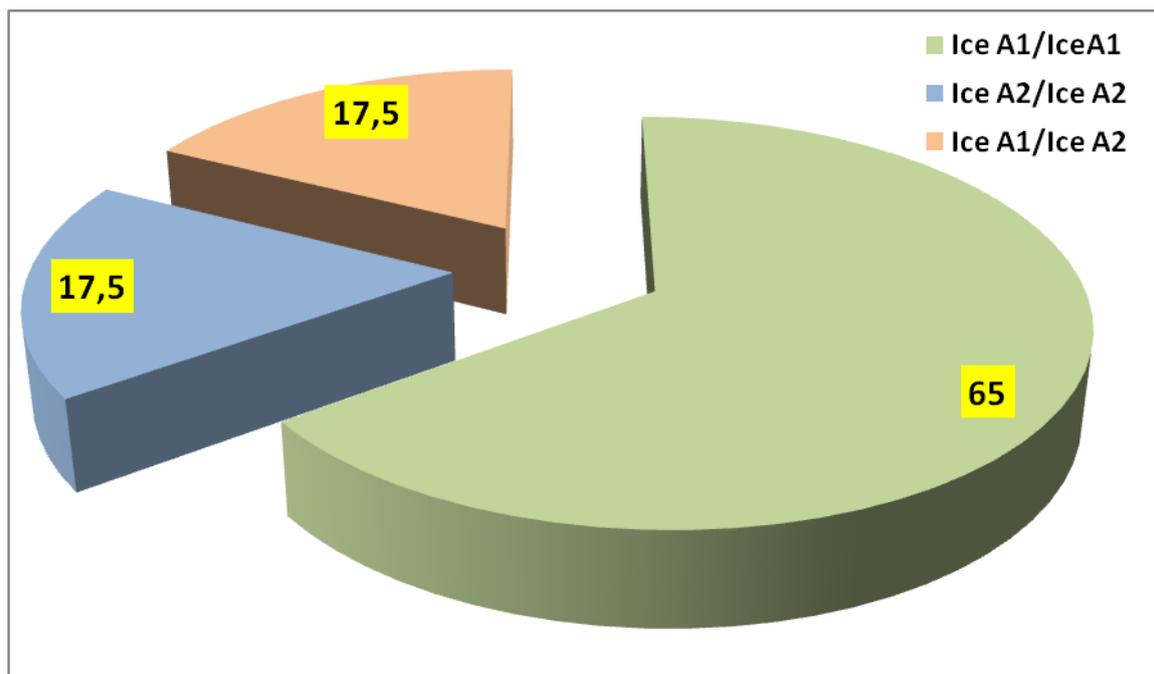
генезе кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы, характеристику бактерий в узбекской популяции – этнические особенности *H.pylori*, разработать стандарты для ранней диагностики и эффективного лечения хеликобактериоза [4, 14].

Являясь патогенной бактерией, *H.pylori* имеет несколько штаммов. В геноме микроорганизмов *H.pylori* имеются гены, обеспечивающие повышенную вирулентность этих бактерий. Это Cag A (cytotoxin – associated gene), Vac A (vacuolating - associated cytotoxin), Bab A2 (blood group antigen – binding adhesin), Ice A (induced by contact with epithelium) гены. Бактерии этой штаммы вырабатывают вакуолизирующий цитотоксин, которые воздействуя на клетки СОЖ, образуют цитоплазматические вакуоли и тем самым способствуют разрушению эпителиальных клеток. А CagA-штаммы *H.pylori* экспрессируют ген, ассоциированный с цитотоксином, который интегрируясь в эпителиоциты, вызывает выраженные воспалительные изменения в СОЖ. А Ice A определяет тяжесть инфильтрации и степень повреждения эпителиальных клеток СОЖ в зависимости от этнической характеристики [5, 9]. Исходя из вышеизложенного целью нашего исследования было изучения распределения генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H.pylori* и их взаимосвязь с фармакотерапией кислотозависимых заболеваний пищеварительной системы.

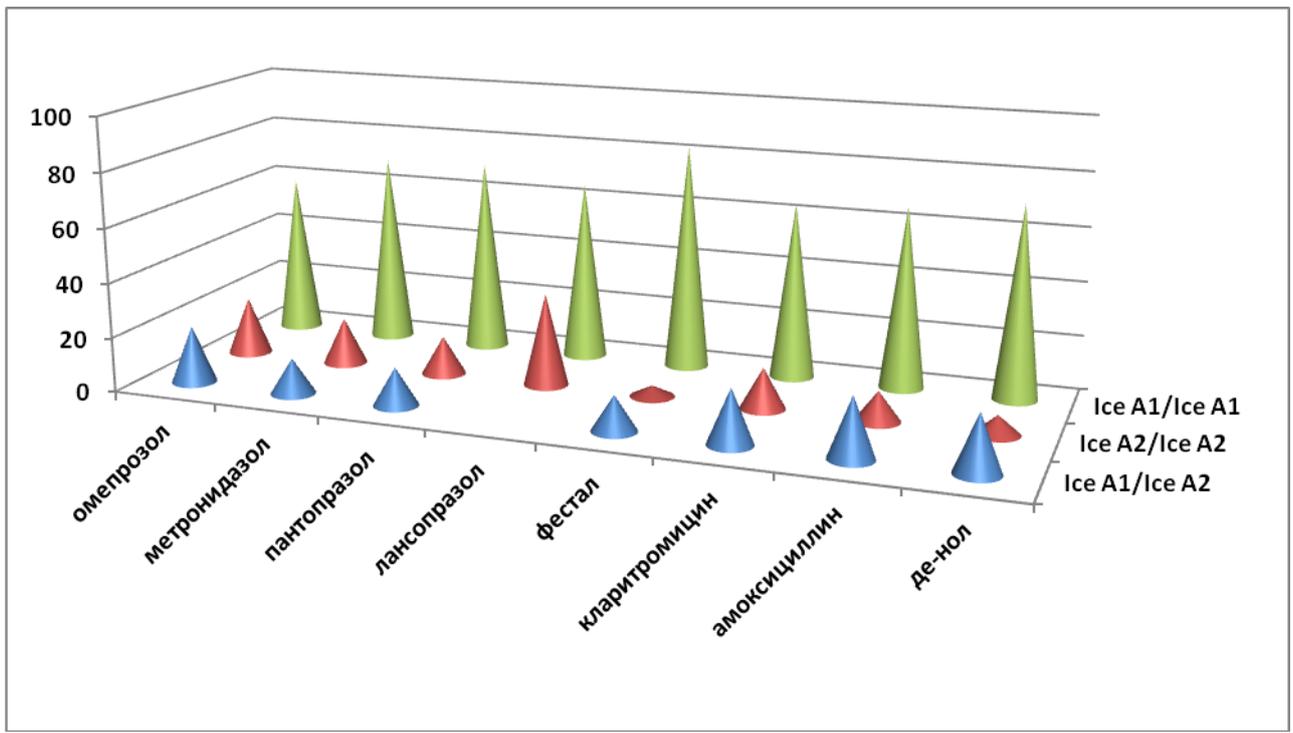
**Материалы и методы исследования.** В ходе молекулярно-генетических исследований осуществляли забор биологического материала в виде биоптатов из желудка больных с кислотозависимыми заболеваниями для

выделения ДНК бактерий *H. pylori*. Генотипирование образцов ДНК бактерий *H. pylori* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и аллель-специфичных флуоресцентных зондов с использованием набора для проведения ПЦР-РВ. ПЦР амплификация в реальном времени проводилась по стандартному протоколу. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по двум детекторам FAM и HEX в графическом режиме на соответствующей программе.

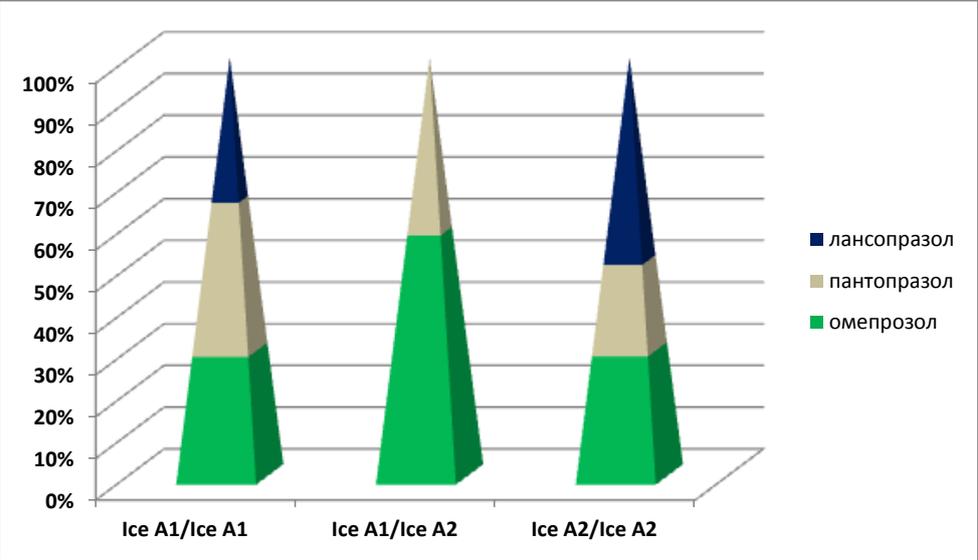
**Результаты исследования.** Относительно недавно описанный вирулентный ген *iceA* (induced by contact with epithelium) существует в двух аллельных формах - *iceA1* и *iceA2*. Вирулентный ген Ice A1 бактерий *H.pylori* имеет 3 генотипа: Ice A1/Ice A1, Ice A2/Ice A2 и Ice A1/Ice A2 [9]. При определении встречаемости генотипических вариантов гена Ice A бактерий *H. pylori* при КЗЗ пищеварительной системы (рис. 1), оказалось, что у пациентов с КЗЗ преобладает генотипический вариант Ice A1/IceA1 – около 65%, тогда как остальные варианты генотипов определяются в одинаковых количествах – по 17,5% соответственно. Также, было интересно изучить структуру использованных ЛС для фармакотерапии КЗЗ в зависимости от генотипов инфекции *H.pylori*, где больше лекарств применялись при наличии генотипа бактерии Ice A1/Ice A1 – 67% от всего арсенала примененных ЛС, остальное количество ЛС разделили генотипы бактерии Ice A2/Ice A2 и Ice A1/Ice A2.



**Рис. 1.** Частота распределения генотипов вирулентного гена Ice A бактерий *H.pylori* у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями (%)



**Рис. 2.** Частота использованных основных лекарственных средств по генотипам бактерии *H.pylori* (%)

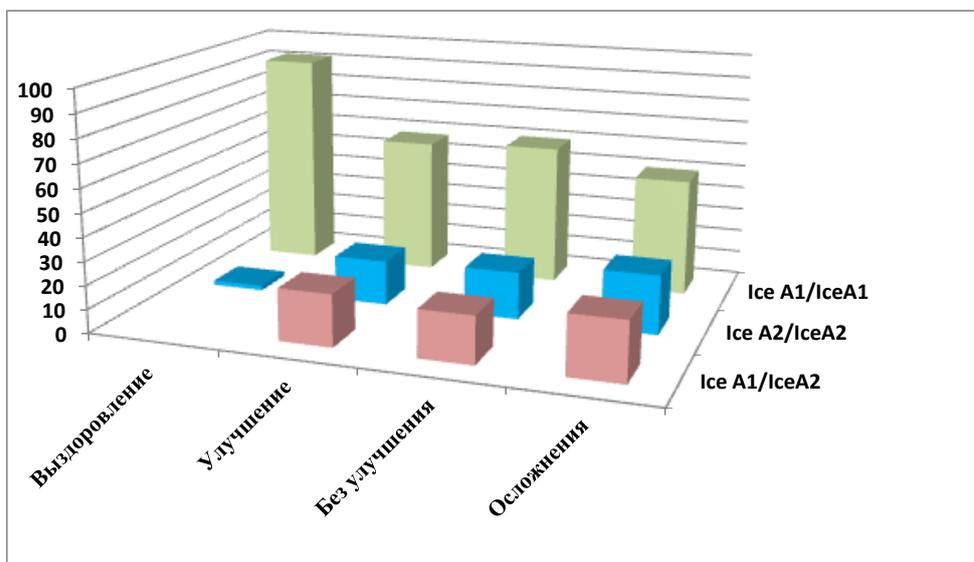


**Рис. 3.** Взаимосвязь частоты применения ИПП с генотипами вирулентного гена *Ice A* бактерии *H.pylori* у пациентов с КЗЗ

Кроме того, в структуре применяемых групп препаратов пациентам с наличием бактерий с генотипом *Ice A1/Ice A1* и *Ice A1/Ice A2* первое место заняли антибиотики и препараты висмута, второе – ИПП и ферменты, третье - антациды и спазмолитики, затем прокинетики и другие ЛС. А при наличии генотипа *Ice A2/Ice A2* хоть и структура ЛС совпадала, но препараты висмута почти не понадобились. У пациентов с наличием бактерий с генотипом *Ice A1/Ice A1* препараты применялись (рис. 2) в следующих количествах: левофлоксацин, метрогил, пантапрозол, де-нол и фестал в среднем около 75%, тогда как омепразол,

амоксициллин, лансопразол, кларитромицин, но-шпа и креон в среднем по 65%, а цефтриаксон и алмагель в среднем по 50% соответственно.

А при присутствии генотипов *Ice A2/Ice A2* и *Ice A1/Ice A2* омепразол по 21%, метрогил 17% и 13%, пантапрозол по 14%, но-шпа по 20%, фестал – 4% и 13%, креон и кларитромицин по 15% и 20%, алмагель по 26%, амоксициллин по 11% и 22%, де-нол по 7% и 21%, цефтриаксон по 14% и 29%, левофлоксацин по 14%, однако лансопразол был использован только в 33% при наличии генотипа *Ice A1/Ice A2*.



**Рис. 4.** Взаимосвязь генотипических вариантов вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* с результатами фармакотерапии кислотозависимых заболеваний

Фармакотерапия КЗЗ как препараты первого ряда включает ЛС из группы ИПП [6], в качестве которых применялись препараты омепразол, пантопризол и лансопризол (рис. 3). При изучении взаимосвязи применяемости ИПП и генотипов микроорганизмов выявлено, что при наличии генотипа Ice A1/Ice A1 инфекции *H. pylori* около 71% пациентов с КЗЗ получали пантопризол, около 67% получали лансопризол и около 59% больных с КЗЗ получали омепразол, тогда как при наличии остальных генотипических вариантов ИПП применялись в наименьшем количестве. Нужно отметить, что при наличии генотипа Ice A2/Ice A1 инфекции *H. pylori* ИПП лансопризол применялся в единичных случаях или не применялся.

Как было указано, в основе всех КЗЗ по современным представлениям лежит инфекция *H. pylori*, что является основной причиной применения фармакотерапии, направленную на эрадикацию бактерий *H. pylori*, эффективность которого определяет исход заболевания. Полагаясь на эти соображения мы установили взаимосвязь генотипов Ice A1/Ice A1, Ice A2/Ice A2 и Ice A1/Ice A2 вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* с результатами лечения КЗЗ. Так, пациенты с подобными заболеваниями получили стандартное лечение, результаты которых оказались различными по генотипическим вариантам вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori*.

Пациенты с наличием бактерий *H. pylori*, которые имели генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* после фармакотерапии КЗЗ выздоровление отмечалось у 29% пациентов, улучшение после лечения – у 51% боль-

ных. Однако, результат был без улучшения в 15% случаев и осложнения заболевания были выявлены у 5% пациентов (рис. 4).

Также, при наличии бактерий с генотипом Ice A2/Ice A2 вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* результаты фармакотерапии КЗЗ были следующим образом: выздоровление у 9% пациентов, улучшение у около 64% больных, лечение было без улучшений у 18% пациентов и осложнения отмечались у 9% больных.

А генотип Ice A1/Ice A2 вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori* отличался тем, что выздоровление не отмечалось, улучшение было в 72% случаев, без улучшения были 18% пациентов и осложнения наблюдались в 9% случаев.

Таким образом, нужно отметить, что генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A инфекции *H. pylori* чаще выявляется у больных с КЗЗ. Можно предположить, что генотип Ice A1/Ice A1 бактерий *H. pylori* способствуют прогрессированию КЗЗ.

Кроме того, эрадикационная терапия в наибольшем количестве проводилась у пациентов, с наличием генотипа Ice A1/Ice A1 инфекции *H. pylori*, что указывает на бурное клиническое течение КЗЗ у больных с хеликобактериозом. Также, результаты лечения напрямую связаны с генотипическими вариантами вирулентного гена Ice A бактерий *H. pylori*.

Нам думается, что выявление наличия генотипов инфекции *H. pylori* способствует наиболее оптимизировать лечение КЗЗ в виде персонализации фармакотерапии, для повышения эффективности и безопасности лечения.

### Литература:

1. Аввакумова Н.В., и др. Кл.-морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных кислотозависимыми заболеваниями // Медицинские науки. 2016. № 3 (04). С. 8–10.
2. Галиев Ш.З. и др. Степень дуоденогастрального рефлюкса коррелирует с уровнем кислотности желудочного содержимого // Материалы 19-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «СПб-Гастро-2017». – 2017. С. 72.
3. Ивашкин В.Т., и др. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы // Рос журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2018. - 28(3). С. 26-32.
4. М.М.Каримов, и др. Заболевания пищеварительной системы: пособие для врачей – 2016. - С. 400.
5. Логинов В.А., и др. Синдром избыточного бактериального роста у больных со сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка // Материалы 19-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «СПб-Гастро-2017». – 2017. С. 91.
6. Можина Т.Л. Эффективность и безопасность терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: преимущества пантопразола // Гастроэнтерология. Обзор. – 2018. № 7 (428). С. 19-20.
7. Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний // Терапия. – 2016. - №2(6). С. 43-46.
8. Мусаева Д.М., и др. Персонализированная фармакотерапия хронического гастрита // Фармакология разных стран. – 2020. – С. 116-119.
9. Мусаева Д. М., Сагдуллаева Г. У. *Helicobacter pylori* и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны // Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74
10. Очиллова Г. С. Генотип пациента – основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита // Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.
11. Павленко В.И., Гончарова О.М., Солуянова И.П. Кислотозависимые и ассоциированные с *Helicobacter pylori* заболевания в практике участкового врача-терапевта: учебное пособие. Амурская государственная медицинская академия. – Благовещенск: АГМА, 2021. 167 с.
12. Ризаев Ж. А., Асадуллаев Н. С., Абдувакилов Ж. У. Динамика возрастных показателей физико-химического состава ротовой жидкости у лиц пожилого и старческого возраста // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Т. 1. – №. 3 (145). – С. 382-385.
13. Ризаев Ж. А., Ахророва М. Ш. Оценка особенностей изменения слизистой оболочки и состояния полости рта при covid-19 // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
14. Трухан Д.И., Гришечкина И.А. Актуальные аспекты антисекреторной терапии ГЭРБ // Медицинский совет. Заболевания пищевода и желудка – 2017. - №15. С. 28-35.
15. Уроков А. Особенности кислотообразующей функции желудка у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Проблемы биологии и медицины. Мат-лы 74-й Межд. научн-практ конф. Самарканд, СамГМИ, 2020, 1.1(117). С.222.
16. Хомерики Н.М. Особенности лечения кислотозависимых заболеваний при пандемии COVID-19. Терапевтический архив. Т.93, 2.2021. Приложение. С.55-56.
17. Locke GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448–56.
18. Fock KM, Talley NJ, Fass R et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (1): 8–22.
19. Klichova F.K., Mavlyanov I.R., Musayeva D. M. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease // Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.

### ГЕНОТИПЫ *H. PYLORI* И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мусаева Д.М.

**Резюме.** В статье приводятся результаты исследования генотипических особенностей вирулентного гена *Ice A* бактерий *H. pylori* при кислотозависимых заболеваниях (КЗЗ), к которым относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника. Установлено, что среди пациентов с КЗЗ чаще выявляется генотип *Ice A1/Ice A1* бактерий *H. pylori*. Кроме того, все генотипические варианты бактерий *H. pylori* имеют прямую взаимосвязь с выбором препаратов для фармакотерапии КЗЗ и результатами лечения, чего нужно принять за основу персонализации фармакотерапии КЗЗ.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, ген *Ice A* бактерий *H. pylori*, генотип, персонализация фармакотерапии, кислотозависимые заболевания.