

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К КЛАРИТРОМИЦИНУ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Януль А.Н., <sup>2</sup>Янович О.О., <sup>3</sup>Силивончик Н.Н., <sup>4</sup>Лагун Д.М.,  
<sup>4</sup>Ермолкевич Р.Ф., <sup>4</sup>Реуцкий И.П., <sup>4</sup>Подымако С.Н., <sup>4</sup>Старастенко Л.И.,  
<sup>4</sup>Былина Е.В., <sup>4</sup>Чирикова Т.В.

<sup>1</sup>Военно-медицинский институт в УО «БГМУ», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>НИИ гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «БГМУ», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup>ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

**Актуальность.** Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – наиболее частая хроническая бактериальная инфекция человека, признанная этиологическим фактором хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка, МАЛТ-лимфомы, а также причина симптомов диспепсии. Успех эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* определяется чувствительностью *H. pylori* к антибактериальным лекарственным средствам (ЛС), которая является ключевым фактором эффективности протоколов эрадикации. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным ЛС – одна из наиболее изучаемых и актуальных проблем в данной области. В 2017 г. ВОЗ впервые опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов», включающий 12 бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека, среди которых - инфекция *H. pylori* с высоким уровнем приоритетности по причине устойчивости к кларитромицину. В России согласно опубликованному в 2020 г. метаанализу уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину составлял 10%. По данным Европейского регистра лечения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg) в 2021 г. этот показатель достиг 24% и по данным российских исследователей остается на этом уровне в 2024 г. В европейских странах по данным 2023 г. резистентность к кларитромицину составляла 22,2%, к амоксициллину – 1,2%, к метронидазолу – 69,2% (F. Mégraud и соавт., 2023).

В Республике Беларусь резистентность *H. pylori* к кларитромицину в 2010-2011 гг. составила в Витебске и Гомеле около 5,5% (Воропаева А.В. и др., 2010), в Минске (Янович О.О. и др., 2011) – 15,2%. В 2022 г. по данным О.О. Янович и соавт. (1279 пациентов, из них 437 мужчин и 842 женщины, средний возраст –

45,0±0,4 года, проходивших в период 2016-2019 гг. обследование в медицинском центре г. Минска) первичная резистентность к кларитромицину повысилась до 17,8%.

**Цель.** Определение первичной резистентности к кларитромицину у мужчин 18-26 лет с/без диспепсии.

По своей цели и задачам представленная научная работа соответствует направлению исследований на улучшение демографических показателей, согласно Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021-2025 годы.

**Материалы и методы.** Поперечное исследование по определению первичной резистентности к кларитромицину бактерии *H. pylori* у мужчин в возрасте 18-26 лет; участники – 34 человека из числа военнослужащих срочной службы с/без диспепсии; период – с января по июль 2024 г.; основным критерий включения – отсутствие ранее проводимой эрадикационной терапии или известного приема кларитромицина или другого ЛС из группы макролидов по любому поводу. Медиана возраста пациентов 20,7 лет. Из их числа 18 пациентов имели симптомы диспепсии. При выполнении работы соблюдались этические принципы проведения биомедицинских исследований, изложенные в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Эндоскопическое исследование и биопсия СОЖ выполнялись после получения добровольного информированного согласия пациента эзофагогастродуоденоскопом по стандартной методике. Биопсию слизистой оболочки желудка выполняли из 6 мест (два – из тела, четыре – из антрального отдела желудка (один биоптат для ПЦР-диагностики)).

Инфекцию *H. pylori* определяли морфологическим методом с окраской по Романовскому-Гимзе. Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) и оценки первичной резистентности использовался один биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка. Экстракцию ДНК инфекции *H. pylori* из биопсийного материала проводили с использованием набора «АртСпин» (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь), в соответствии с инструкцией производителя. Чувствительность *H. pylori* к кларитромицину определяли FRET-методом для выявления точечной мутации в гене 23S рРНК бактерии *H. pylori*. Метод определения точечных мутаций включает амплификацию фрагмента гена 23S рРНК *H. pylori* с одновременным определением продукта в реакции гибридизации и анализом кривых плавления с использованием ПЦР в режиме реального времени. Данный метод позволяет одновременно выявить три наиболее часто встречающиеся мутации связанные с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину (A2142C, A2143G, A2142G).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в операционной среде «WINDOWS 10» с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 10-Index, StatSoftInc.). Данные

представлены в виде абсолютных и относительных (проценты) показателей частоты. Описание бинарных признаков осуществлялось с помощью относительных частот (%) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), сравнительный анализ – при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Отличия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Из числа 34 пациентов с/без диспепсии методом ПЦР в режиме реального времени точечные мутации A2143G/A2142G в 23S рибосомальной РНК выявлены у 7, что составляет 20,6% (95% ДИ: 10,4-36,8%) и может предварительно свидетельствовать об уровне первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину у мужчин в возрасте 18-26 лет. Для сравнения в 2022 г. показатель первичной резистентности к кларитромицину в общей группе пациентов без учета возраста и пола повысился до 17,8% (О.О. Янович и соавт.).

В подгруппе обследованных с диспепсией мутации имели место у 6 из 18 (33,3%; 95% ДИ: 16,3-56,3%). В подгруппе без диспепсии мутации выявлены только у 1 из 16 пациентов (6,3%; 95% ДИ: 11,1-28,3%). При видимых различиях ввиду немногочисленности подгрупп различия не были достаточно статистически значимыми ( $\chi^2=3,80$ ,  $p=0,052$ ).

Полученные данные о резистентности *H. pylori* к кларитромицину имеют большое как научное, так и практическое значение, требуют расширения исследования и анализа, так как становятся ориентиром и основанием для формирования протоколов эрадикационной терапии в каждом регионе. Обновляемые Маастрихтские согласительные документы, устанавливающие правила эрадикации *H. pylori*, с 2016 г. определяют пограничный уровень резистентности к антибиотику в 15%, выше которого резистентность считается высокой, и выбор протокола ставится в зависимость от резистентности *H. pylori* к антибиотикам – прежде всего кларитромицину, а также левофлоксацину и метронидазолу (к тетрациклину, рифампицину и амоксициллину резистентность *H. pylori* встречается редко - 1–2%, а к солям висмута не формируется вообще).

Полученные данных могут иметь более широкое значение, так как косвенно свидетельствуют об уровне популяционной резистентности к кларитромицину.

**Выводы.** Первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину у мужчин 18-26 лет выявлена у 7 из 34 (20,6%; 95% ДИ: 10,4-36,8%) обследованных.