РЕЗИСТЕНТНОСТ НА HELICOBACTER PYLORI КЪМ CLARITHROMYCIN В РАЗЛИЧНИ ГЕОГРАФСКИ РАЙОНИ В СТРАНАТА

Л. Боянова[1], Ю. Илиева[2], И. Евстатиев[3], Л. Давидков[3], Г. Гергова[1], Р. Николов[4], В. Камбуров[5], Н. Кацаров[6] и И. Митов[1]

[1]Катедра по медицинска микробиология, МУ – София
[2]Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, МУ – София
[3]Катедра по гастроентерология и обща хирургия, УМБАЛ „Св. Екатерина" – София
[4]Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски" – София
[5]Клиника по гастроентерология, I МБАЛ – София
[6]Клиника по гастроентерология, СБАЛСМ „Н. И. Пирогов" – София

HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE TO CLARITHROMYCIN IN DIFFERENT GEOGRAPHIC REGIONS IN BULGARIA

L. Boyanova[1], Ju. Ilieva[2], I. Evstatiev[3], L. Davidkov[3], G. Gergova[1], R. Nikolov[4], V. Kamburov[5], N. Katsarov[6] and I. Mitov[1]

[1]Department of Medical Microbiology, MU – Sofia
[2] Department of Social Medicine and Health Management, MU – Sofia
[3]Clinic of Gastroenterology and General Surgery, UMHAT "Sv. Ekaterina" – Sofia
[4]Clinic of Gastroenterology, UMHAT "Iv. Rilski" – Sofia
[5]Clinic of Gastroenterology, I MHAT – Sofia
[6]Clinic of Gastroenterology, SHATEM „N. I. Pirogov" – Sofia

Резюме:

Цел е да се проучи първичната резистентност на *Helicobacter pylori* към Clarithromycin според местоживеенето и географските области. Общо 650 щама *H. pylori* от нелекувани възрастни бяха включени в проучването. Щамовата чувствителност беше определяна с метода на граничните стойности. Първичната резистентност към Clarithromycin беше 20.2%, което показва предимството на предварителното тестуване на чувствителността на бактериите пред емпиричната терапия. Честотата на резистентност не беше свързана с възрастта, пола и вида заболяване, но беше по-висока в София (23.8%) спрямо другите градове (15.8%) и селата (4.3%). Честотата на резистентността в Североизточна/Централна България (5.4%) беше значително по-ниска от тази в София (23.8%) и другите селища в югозападната част на страната (19.0%). В заключение, честотата на първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin у нас е вече висока. За първи път се съобщават едновременно географската област и вида населено място (столицата) като рискови фактори за първична резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin. Тези фактори трябва да се съобразяват при предписване на емпирични схеми за инфекцията, а необходимостта за тестуване на чувствителността на *H. pylori* е от все по-нарастващо значение, особено в големите градове.

Ключови думи: *Helicobacter pylori,* резистентност, Clarithromycin, географска област, местоживеене, рисков фактор

Адрес за кореспонденция: *Проф. д-р Людмила Боянова, дмн, Катедра по медицинска микробиология, МУ, ул. „Здраве" № 2, 1431 София, тел. 02 91 72 730, e-mail: l.boyanova@hotmail.com; l.boyanova@lycos.com*

Summary:

The aim of the study was to evaluate the primary resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin, according to the place of residence and geographic regions. A total of 650 *H. pylori* strains from untreated adults were included in the study. Strain susceptibility to clarithromycin was evaluated by the method of susceptibility breakpoints. The primary resistance to clarithromycin was 20.2%,

which has shown the advantages of the method of pre-tested bacterial susceptibility, compared to empiric therapy. The resistance rate was not related with the age, gender and type of disease, but it was higher in Sofia (23.8%), compared to these for other towns (15.8%) and villages (4.3%). The resistance rate in the North-Eastern/Central Bulgaria (5.4%) was significantly lower than that in Sofia (23.8%) and other settlements in the South-Western part of the country (19.0%). In conclusion, the *H. pylori* primary resistance to clarithromycin is estimated as already high in Bulgaria. For the first time to our knowledge, both the geographic region and the type of residence place (e.g., the capital) are reported as risk factors for a primary *H. pylori* resistance to clarithromycin. These factors should be considered when prescribing the empiric anti-infectious therapies. Furthermore, the need of *H. pylori* susceptibility testing is of increasing importance, especially in the large towns.

Key words: *Helicobacter pylori,* resistance, clarithromycin, geographic region, residence place, risk factor

Address for correspondence: *Prof. Lyudmila Boyanova, M. D., Department of Medical Microbiology, MU, 2, Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 91 72 730, e-mail: l.boyanova@hotmail.com; l.boyanova@lycos.com*

Увод

Главният рисков фактор за първична резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin (при пациенти без предишна терапия за ерадикация на *H. pylori* инфекцията) е предшестващо лечение с макролиди, затова резистентността в някои страни, като Австрия, Италия и Франция, е > 20%, а в Швеция, Холандия и Финландия ≤ 2% [3, 14]. В някои, но не във всички проучвания, първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin е била асоциирана с един или няколко от следните фактори: възрастта на пациентите, техния пол, етнос, типа на заболяването, предишната употребата на макролиди за респираторни инфекции, тютюнопушенето и географската област [3, 4, 6, 9, 10, 13]. Цел на проучването беше да се оценят ролите на местоживеенето и географските области за първичната резистентност на *Helicobacter pylori* към Clarithromycin в нашата страна.

Материал и методи

Общо 650 щама *H. pylori,* изолирани от нелекувани възрастни болни с гастродуоденални заболявания през 2007-2012 г., бяха включени в проучването. Участниците попълваха информирано съгласие. Характеристиките на пациентите са представени в табл. 1. Пробите бяха използвани за оцветяване на Грам, бърз уреазен тест и културално изследване, както е описано в предишна публикация [1]. Накратко, бяха използвани неселективна (кръвен Колумбия или Мюлер-Хинтон агар) и селективна среда със суплемента на Dent за *H. pylori*. Пробите бяха инкубирани на 37° C за 3-10 дни в микроаерофилна атмосфера. Идентификация на *H. pylori* беше правена с Грамово оцветяване на колониите, липса на аеробен растеж на кръвен агар и тестове за уреаза, оксидаза и каталаза.

Щамовата чувствителност към Clarithromycin беше определяна с метода на граничните стойности като вариант на метода на серийни разреждания в агар [2]. Около 30-60 ml на *H. pylori* суспензиите, съответстващи на мътнината 2-3 по McFarland, бяха инокулирани в кръвен Мюлер-Хинтън агар, съдържащ Clarithromycin 0.25, 0.5, 1, 2, или 10 μg/ml. Посевките бяха инкубирани микроаерофилно на 37° C в продължение на 2-3 дни. Посевки върху неселективен кръвен Мюлер-Хинтън агар бяха използвани като контрол на жизнеспособността на щамовете. Гранична стойност за устойчивост беше Clarithromycin 1 μg/ml [5, 12].

Статистическият анализ беше извършен с хи-квадрат и точен тест на Фишер за независимост.

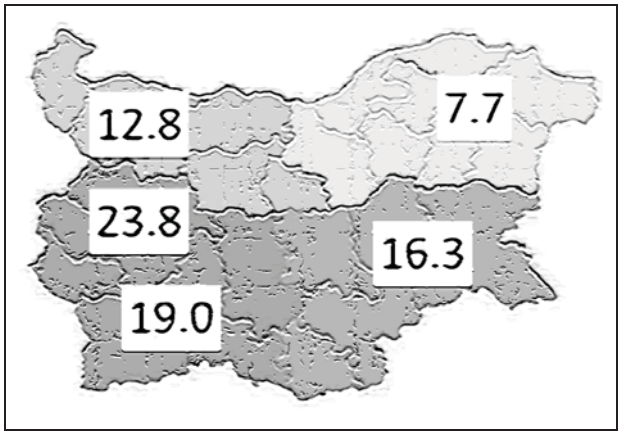
Резултати

Честотата на общата резистентност към Clarithromycin беше 20.2% (табл. 1). Честотата на резистентност не беше свързана с възрастта, пола и вида заболяване на пациентите ($p > 0.13$), но беше по-висока в София (23.8%) спрямо другите градове (15.8%, $p = 0.03$) и селата (4.3%, $p = 0.001$). Честотата на резистентността в Североизточна и Централна България (5.4%) беше значително по-ниска от тази в София (23.8%, $p = 0.007$) и селищата в югозападната част на страната (19.0%, $p = 0.047$) (фиг. 1).

Таблица 1. Влияние на географската област и вида на местоживеенето върху първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin при нелекувани симптоматични възрастни

Група според		*Брой болни*	*Брой резистентни щамове*	*% резистентни щамове*
Възраст	До 65 г.	534	111	20.8
	Над 65 г.	116	20	17.2
Пол	Жени	312	63	20.2
	Мъже	338	68	20.1
Заболяване	Язвено	146	23	15.8
	Неязвено	504	108	21.4
Местоживеене	София	421	100	23.8
	Други градове	183	29	15.8
	Села	46	2	4.3
Географска област	Североизточна	26	2	7.7
	Северна централна	11	0	0
	Североизточна/централна	37	2	5.4
	Северозападна	47	6	12.8
	Югоизточна	43	7	16.3
	Южна централна	3	0	0
	Югоизточна/централна	46	7	15.2
	Югозападна*	142	27	19.0
	София	421	100	23.8
Общо		650	131	20.2

*Селища в Югозападна България, без София



Фиг. 1. Честота на първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin в различни географски области на страната

Обсъждане

Първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin при нелекуваните симптоматични възрастни през 2007-2012 г. надхвърли 20% и следователно е вече висока в нашата страна [11]. Това може да се свърже с 3.5-кратното повишение на консумацията на макролиди в страната от 2004 до 2007 г. [3, 7]. Според Консенсусния доклад Maastricht III, поради силното влияние на резистентността към Clarithromycin върху успеха на ерадикацията, се счита, че ако щамът от пациента е резистентен към Clarithromycin, или ако първичната резистентност към Clarithromycin в региона (страната) е над 15-20%, този агент не бива да се използва без лабораторни данни за щамовата чувствителност [11]. Актуалната честота на резистентността у нас в последните години поставя въпроса за безспорните предимства на предварителното тестуване на чувствителността на бактериите от този вид пред емпиричната терапия.

Първичната резистентност към Clarithromycin на *H. pylori* е силно свързана с мястото на живеене и географския регион. Резистентността беше 1.5 пъти по-висока при пациенти, които живеят в София, в сравнение с тези, които живеят в други градове, и 5.5 пъти по-висока от тази в селата. В допълнение, честотата на резистентността в Североизточна и Централна България беше 4.4 пъти по-ниска от тази в София, както и 3.5 пъти по-ниска от тази в останалите селища в югозападната част на страната.

Различия в честотите на резистентността към Clarithromycin могат да се обяснят с различията, свързани с консумацията на макролиди в отделните области на местоживеене, или с различия в практиката на предписване на тези антибиотици. Фактори, които могат да повлияят на антибиотичното потребление, са също плътността на лекарите, свободния достъп до медикаменти и доходите на пациентите [8], които силно се различават между столицата и други селища в страната, особено селата.

В заключение, честотата на първичната резистентност на *H. pylori* към Clarithromycin у нас е вече висока. За първи път по наше знание се съобщават едновременно географското местоположение и видът на населеното място (столицата) като рисков фактор за първична резистентност към Clarithromycin на *H. pylori*. Тези фактори трябва да се съобразяват при предписване на емпирични схеми за инфекцията, а необходимостта за тестуване на чувствителността на *H. pylori* е от все по-нарастващо значение, особено в големите градове.

***Благодарност**: Настоящото проучване беше подпомогнато с грант от Медицински университет – София (Съвет по медицинска наука, проект № 2/2011, грант № 34/2011).*

Библиография

1. Boyanova, L. Detection of Helicobacter pylori infection in symptomatic Bulgarian adults. – Clin. Microbiol. Infect., 13, 2007, № 9, 908-914.
2. Boyanova, L., G. Gergova, R. Nikolov et al. Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. – Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 60, 2008, № 4, 409-415.
3. Boyanova, L. H. pylori resistance to antibiotics. – In: Helicobacter pylori. L. Boyanova. (Ed.) Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2011, 201-235.
4. Chisholm, S. A. et al. Surveillance of primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). – Euro Surveill, 12, 2007, № 7, E3-E4.
5. CLSI (2010) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 20th Informational Supplement; Approved Standard. M100-S20. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute.
6. Dzierzanowska-Fangrat, K. et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Poland: a multicentre study. – Int. J. Antimicrob. Agents, 26, 2005, № 3, 230-234.
7. ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption. – ESAC Yearbook 2007. http://www.esac.ua.ac.be/
8. Filippini, M., G. Masiero et K. Moschetti. Small area variations and welfare loss in the use of outpatient antibiotics. – Health Econ. Policy Law, 4, 2009, № 1, 55-77.
9. Horiki, N. et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. – Helicobacter. 14, 2009, № 5, 86-90.
10. Koivisto, T. T. et al. Primary Helicobacter pylori resistance to metronidazole and clarithromycin in the Finnish population. – Aliment. Pharmacol. Ther., 19, 2004, № 9, 1009-1017.
11. Malfertheiner, P. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. – Gut, 56, 2007, № 6, 772-781.
12. Megraud, F. et P. Lehours. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing. – Clin. Microbiol. Rev., 20, 2007, № 2, 280-322.
13. Miendje Deyi, V. Y. et al. Multicenter survey of routine determinations of resistance of Helicobacter pylori to antimicrobials over the last 20 years (1990 to 2009) in Belgium. – J. Clin. Microbiol., 49, 2011, № 6, 2200-2209.
14. Storskrubb, T. et al. Antimicrobial susceptibility of Helicobacter pylori strains in a random adult Swedish population. – Helicobacter, 11, 2006, № 4, 224-230.

Постъпила за печат на 15 май 2012 г.