

УДК 579.835.615.1/4

## ОТБОР ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА НЕИНВАЗИВНЫМ И ИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ НА ИНФЕКЦИЮ *HELICOBACTER PYLORI*

Баратова Д.А.<sup>1-2</sup>, Баратова М.А.<sup>3</sup>, Джапаркулова А.Д.<sup>2</sup>, Жалилова М.А.<sup>2</sup>, Тойчубаев М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НМУ "Евразийский центр онкогематологии, иммунологии и терапии" Санкт-Петербург, Россия. (195197, Санкт-Петербург, проспект Полиустровский д. 59 литер Щ), e-mail: baratova@list.ru.

<sup>2</sup>МОО «Национальный Регистр гемопоэтических стволовых клеток Киргизии» Санкт-Петербург, Россия. (195197, Санкт-Петербург, проспект Полиустровский д. 59 литер Щ), e-mail: baratova@list.ru, assdzha@list.ru, mili55-56@mail.ru, toychubaevmyrzaraim@gmail.com.<sup>3</sup>

АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии" Астана, Казахстан. (010000, Астана, улица Керей-Жанибек хандар д.3), e-mail maksat-7brt@list.ru

В статье представлены результаты исследований неинвазивным и инвазивным методами диагностики на инфекции *Helicobacter pylori* у доноров гемопоэтических стволовых клеток Киргизии. Проведена неинвазивным методом аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом у 201 добровольных доноров костного мозга, в результате исследования, где были выявлены положительные результаты в 55% случаев инфекции *Helicobacter pylori* среди доноров киргизской национальности и у здоровых жителей русскоязычного населения Киргизии в 45% случаев. И при первичной обращаемости у доноров киргизской национальности определены отрицательные результаты в 43% случаев и 57% случаев у здоровых жителей русскоязычного населения Киргизии. Инвазивным методом определены у 84 потенциальных доноров костного мозга киргизской национальности из Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии проживающие в г. Санкт-Петербург на предмет определения количества антител IgG к инфекции *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа. Установлено, что большая часть обследованных потенциальных доноров киргизской национальности имели в крови низкие и средние уровни Ig G к инфекции *Helicobacter pylori*. Высокий уровень (от 91-120 и более U/ml) содержания антител IgG к *H. pylori* выявлен в 13% случаев. Выявляемость инфекции *H.pylori* велика, и при аммиачном дыхательном ХЕЛИК® тесте и при определении антител IgG к инфекции *Helicobacter pylori* чаще регистрируется инфекция *H. pylori* среди мужчин по сравнению с женщинами. Таким образом, при отборе доноров в Национальный Регистр гемопоэтических стволовых клеток и при планировании близкородственной, неродственной трансплантации костного мозга, необходимо исследование на инфекцию *H.pylori* для улучшения безопасности костного мозга. Это позволяет исследовать донора с профилактической целью для раннего выявления инфекции и проведения углубленного обследования, а также своевременного лечения у врачей специалистов Национального Регистра ГСК. При наличии у донора хеликобактерной инфекции, а также с патологией желудочно-кишечного тракта, диспепсическим синдромом необходимо доноров отстранять от донорства костного мозга и включить в базу данных Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии, как носители инфекции *H.pylori*. При соблюдении международных протоколов взятия биопсийного материала в желудке, аммиачный дыхательный ХЕЛИК® тест и определение в сыворотке крови методом ИФА количества антител Ig G к инфекции *Helicobacter pylori* имеют высокую клиническую эффективность для диагностики инфекции, обусловленной *H. pylori* точность которого составляет 90 %.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, доноры, киргизская нация, распространенность, профилактика.

## SELECTION DONORS OF BONE MARROW NON-INVASIVE AND INVASIVE METHODS OF DIAGNOSTICS ON THE INFECTION *HELICOBACTER PYLORI*

Baratova D.A.<sup>1-2</sup>, Baratova M.A.<sup>3</sup>, Dzhaparkulova A.D.<sup>2</sup>, Djaililova M.A.<sup>2</sup>, Toichubaev M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> NMU "Eurasian Center oncohematology, immunology and therapy" Saint Petersburg, Russia (195197

St.Petersburg, prospect Polyustrovsky 59,literU),e-mail: baratova@list.ru <sup>2</sup>:"National Register of hematopoietic stem cells Kirghizia "Saint Petersburg, Russia (195197, St. Petersburg, prospect Polyustrovsky 59, literU), e-mail: baratova@list.ru, assdzha@list.ru, mili55-56@mail.ru, toychubaevmyrzaraim@gmail.com.<sup>3</sup>AO "National scientific center oncology and transplantology " Astana, Kazakhstan.(010000, Astana, street-Kerey-Janibek handar, 3), e-mail:maksat-7brt@list.ru

The article presents the results of studies non-invasive and invasive methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in donors of hematopoietic stem cells Kirghizia. After spending a non-invasive breathing ammonia

**HELIK® - test at 201 voluntary bone marrow donors, as a result of the study, which revealed positive results in 55% of cases of Helicobacter pylori infection among donors kirghiz nationality and healthy residents of russian-speaking population of Kirghizia in 45% of cases. And during primary of negotiability at donors kirghiz ethnic nationality revealed negative results in 43% of cases and 57% of cases at healthy residents of russian-speaking population of Kirghizia. Invasive method identified 84 potential bone marrow donors of kirghiz nationality from National Register of hematopoietic stem cells Kirghizia residing in the city of St. Petersburg in order to determine the amount of IgG antibodies to Helicobacter pylori infection by enzyme immunoassay. It is established that the majority of examined potential donors kirghiz nationality had blood low and middle -Ig G to infection Helicobacter pylori. High level (from 91-120 U / ml) of antibody IgG to Helicobacter pylori was detected in 13% of cases. Detection rate infection H. pylori is high, and breathing ammonia HELIK® -test and the determination antibodies of IgG to Helicobacter pylori infection often recorded H. pylori infection among men compared with women. Thus, at the selection of donors in National Register of hematopoietic stem cells Kirghizia and in the planning of the closely related, unrelated bone marrow transplantation, research is needed on the H. pylori infection to improve the safety of bone marrow. This allows us to investigate the donor as with prophylactic measure for the early detection of infection and timely carrying in-depth examination and treatment at doctors specialists the National Registry of hematopoietic stem cells. In the presence of H. pylori infection in donors necessary be timely with the pathology of the gastrointestinal tract, dyspeptic syndrome, to not allow before expensive immunogenetic studies donors bone marrow and included in the database of the National Register of hematopoietic stem cells Kirghizia, as carriers of infection H. pylori. At observance to international protocols take biopsy material in the stomach, breathing ammonia HELIK® test and determination of serum antibody titers by enzyme immunoassay IgG to infection Helicobacter pylori have a high clinical efficacy for the diagnosis of H. pylori in the stomach which accuracy is 90%**

Keywords: Helicobacter pylori, donors, kirghiz nation, prevalence, prevention.

На сегодняшний день инфекция Helicobacter pylori (H.pylori)– носит глобальный характер и имеет повсеместное распространение. H.pylori- выделенный в чистой культуре Б.Маршалом и Дж.Уорреном в 1982 г.[3], определен как вероятный этиологический агент гастрита и пептической язвы желудка у человека. Инфекция H. pylori, играет роль в развитии опухолевого процесса «канцерогена для человека» фактором, глубоко вовлеченным в генез рака, лимфомы желудка MALT-типа и значительную роль в возникновении эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки.

По данным ряда авторов[1,2] отмечается, что в Киргизии по распространенности заболеваемость раком желудка составляет 12,4% от всех онкологических заболеваний, и этот показатель является значительно высоким среди стран-СНГ. Общеизвестно, что чаще в развитых и развивающихся странах инфекция Helicobacter pylori по распространенности имеет кардинальные различия. Имеются принципиальные различия в уровнях и темпах инфицирования в разных этнических группах развитых странах. В США инфицированность европеоидов к 21 годам жизни составляет 8%, негроидов того же возраста -43%.[6]. По данным ряда исследователей [5], в Китае инфицированность среди взрослого населения инфекцией Helicobacter pylori составляет 86%.

По эпидемиологическому направлению инфекция Helicobacter pylori носит массовый характер, считается, по многочисленным данным [4], что инфицированность занимает более

60% населения нашей планеты, что сопоставимо лишь с распространенностью кариеса зубов, вызываемого *Streptococcus mutans*.

Известно, что в развитии клинической картины болезней большую роль играют такие факторы, как внутренние генетические особенности организма, так и внешние, и социальные среды. И знаем, что чаще заболевания переходят в хроническую форму. Однако, на ранних этапах инфекционного процесса целенаправленные исследования доноров костного мозга на инфекцию *H.pylori* крайне редки.

Целью настоящего исследования явилось выявление неинвазивным и инвазивным методами инфицированности инфекцией *Helicobacter pylori* доноров гемопоэтических стволовых клеток.

#### **Материалы и методы исследования:**

С февраля 2012 по ноябрь 2015 год исследованы 201 добровольных доноров костного мозга аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом в поликлиниках г.Бишкек и г.Санкт-Петербург, в возрасте от 17 до 55 лет, из них киргизской национальности женщин-54, мужчин - 46 и 100 доноров жителей русскоязычного населения Киргизии, из них -48 женщин и 52 мужчин.

В группу исследования с 2003 года по октябрь 2015 год также вошли 84 потенциальных доноров костного мозга киргизской национальности из Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии. Исследованы 84 сывороток крови доноров на определение количества антител IgG к инфекции *Helicobacter pylori* в лаборатории Санкт-Петербургского НИИЭи М им. Пастера, в возрасте от 17 до 55 лет, из них 16 женщин и 68 мужчин, проживающие в г.Санкт- Петербург.

Контрольной группой были 79 здоровых жителей Северо-западного региона Российской Федерации.

#### **Определение аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом инфекцию *Helicobacter pylori*:**

Аммиачный дыхательный тест ХЕЛИК® (ООО «АМА», Санкт- Петербург, Россия). Регистрационный номер 012600862. Метод определяется на регистрации концентрации аммиака в воздухе полости рта после приема пациентом порции карбамида Основан на оценке уреазной активности в желудке по изменению концентрации аммиака- в выдыхаемом воздухе после приема пациентом порции мочевины нормального изотопного состава. Метод удобный, безболезненный и сразу после тестирования с интерпретацией результата обследования. Специфичность -95%. Чувствительность 92%.

### Определение количества Ig G к инфекции *Helicobacter pylori*:

Метод основан на иммуноферментном анализе (ИФА), результат выражали в международных единицах. При этом была использована тест-система «ИммуноКомбИ *Helicobacter pylori* IgG». Оценка результатов проводилась по шкале, прилагаемой к тест-системе. По уровню антител сыворотки распределялись по соответствующим группам.

0-U/ml- отрицательный результат

20-39 U/ml – низкий уровень антител

40-90 U/ml – средний уровень антител

91-120 и более U/ml– высокий уровень антител

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя анализ стандартных критериев.  $\chi^2$ -квадрат, использовали для оценки достоверности различий по встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группой доноров. Определение величины "p", соответствующей найденному значению.  $\chi^2$  -квадрат, велось по компьютерной программе с учетом одной степени свободы. Все математические расчеты и общий статистический анализ полученных исследований проводили с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для Электронных Таблиц -" Microsoft - Excel<sup>M</sup> Версия 7,0 для Windows 95, для Windows-2010, Statistica-5.

### Результаты и их обсуждение:

Результаты показателей исследований у добровольных доноров костного мозга дает возможность на раннем этапе диагностировать скрытое носительство инфекции *H.pylori*, что способствует своевременному отстранению доноров от донорства костного мозга.

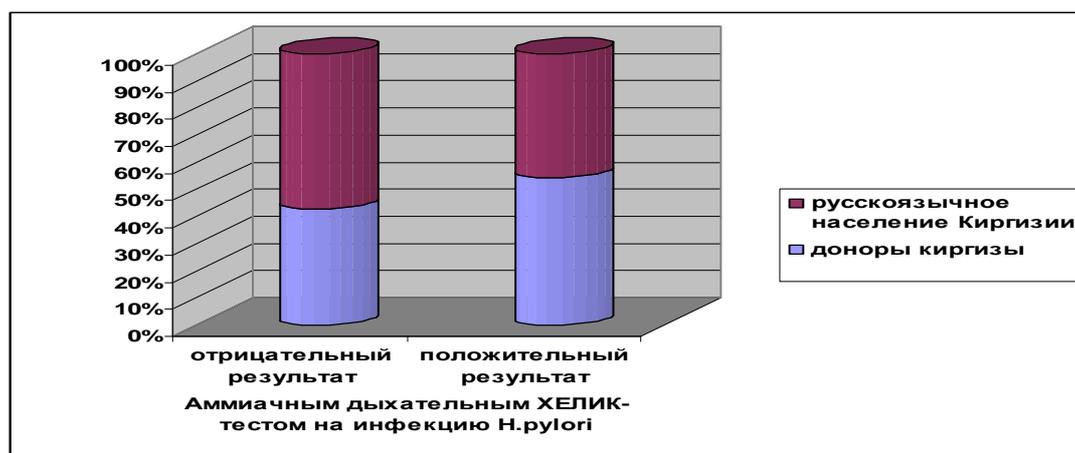


Рисунок 1. Сравнительная оценка частоты выявляемости инфекции *H.pylori* аммиачным дыхательным ХЕЛИК<sup>®</sup>-тестом у добровольных доноров киргизской национальности и жителей русскоязычного населения Киргизии.

Как видно из представленного рисунка 1, распространенность носительства инфекции *H.pylori* среди добровольных доноров киргизской национальности при первичной обращаемости, показано, что выявляемость положительных результатов среди доноров киргизской национальности в 55% случаев, в то же время среди здоровых жителей русскоязычного населения Киргизии в 45% случаев. А так же у доноров киргизской национальности выявлены отрицательные результатов в 43% случаев и 57% случаев у здоровых жителей русскоязычного населения Киргизии.

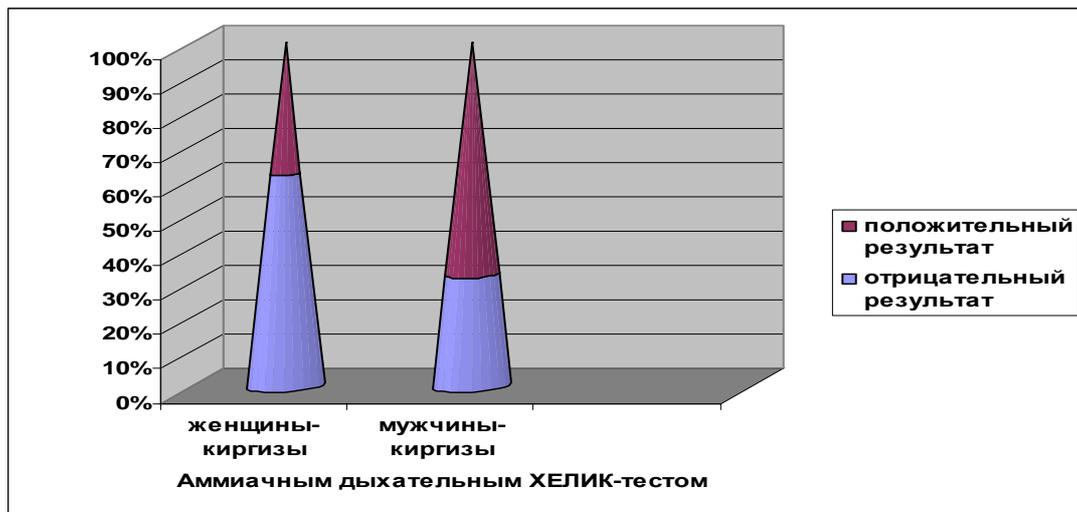


Рисунок 2. Распространенность носительства инфекции *H.pylori* среди добровольных доноров киргизской национальности.

Результаты проведенных исследований на носительство инфекции *H.pylori* аммиачным дыхательным ХЕЛИК® -тестом среди добровольных доноров киргизской национальности, показало, что отрицательные результаты среди женщин выявлено в 58% случаев и положительные результаты в 42% случаев (рис. 2). В то же время среди мужчин доноров киргизской национальности отрицательные результаты в 29% случаев, а положительные результаты в 71% случаев. Все доноры считали себя практически здоровыми людьми. Однако, при подробных опросах были выявлены клинические проявления у некоторых доноров в виде диспепсических проявлений (диспепсический синдром), некоторые из них имели различные хронические патологии в стадии ремиссии.

При проведении нами исследований из Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии у потенциальных доноров были определены антитела к инфекции *Helicobacter pylori*. При этом доноры считали себя здоровыми людьми.

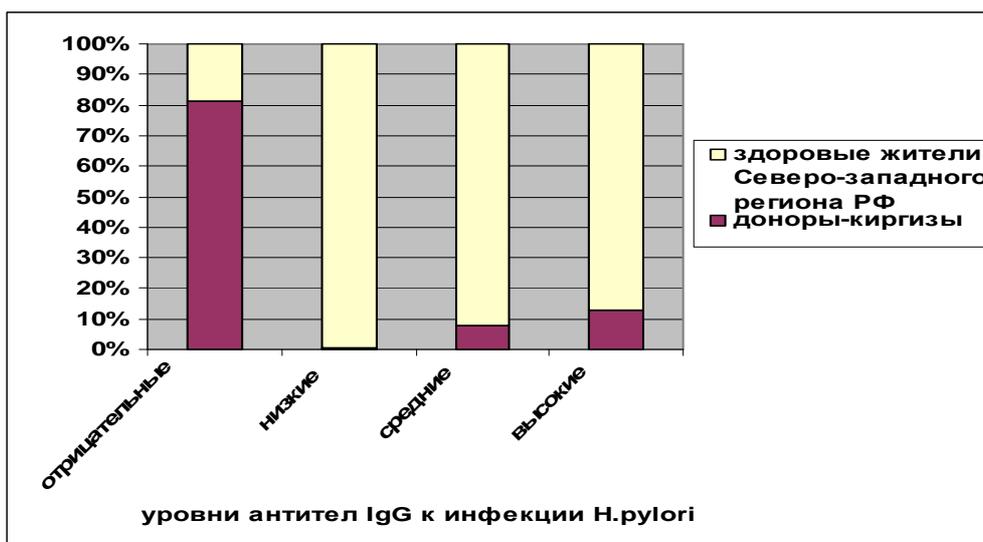


Рисунок 3. Частота выявляемости антител Ig G к инфекции Helicobacter pylori у потенциальных доноров киргизской национальности и здоровых жителей Северо-западного региона РФ.

Как видно из рисунка 3, чаще выявляются антитела IgG к инфекции Helicobacter pylori у доноров киргизской национальности высокие уровни в 13% случаев, средние - в 8% случаев, низкие уровни практически в единичных случаях 1-2% и отрицательные результаты в 80% случаев. В то же время у здоровых жителей Северо-западного региона Российской Федерации, чаще выявляются низкие уровни в 98-99% случаев, средние уровни в 92% случаев, высокие уровни в 87% случаев и отрицательные уровни антител IgG к инфекции Helicobacter pylori в 20% случаев. При подробных опросах, выяснилось, что в анамнезе хронический гастрит в стадии ремиссии, хронический бронхит (курильщика) в стадии ремиссии.

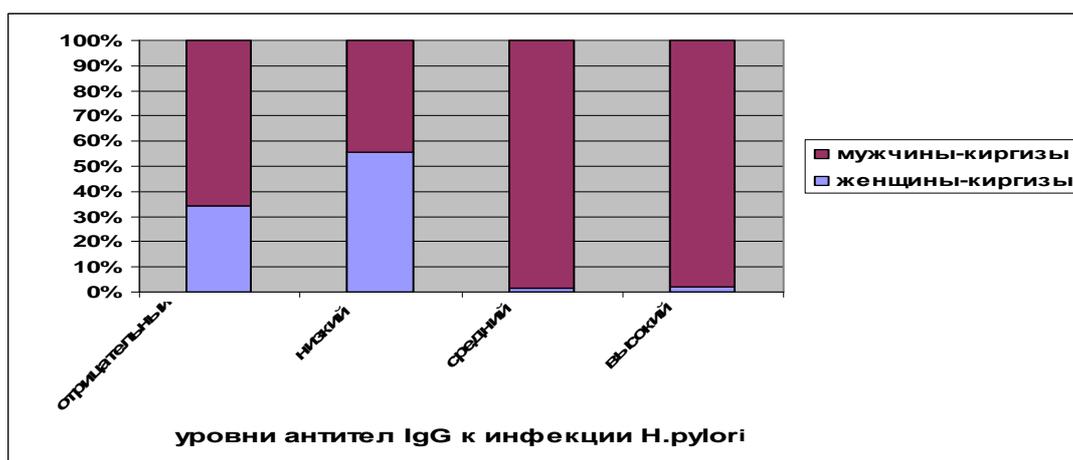


Рисунок 4. Частота выявляемости антител IgG к инфекции H.pylori среди потенциальных доноров киргизской национальности из Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии.

У потенциальных доноров костного мозга, данные которых представлены на рисунке 4 показано, что среди мужчин киргизской национальности отрицательные уровни антител Ig G к инфекции *H.pylori* выявляются в 66% случаев, среди женщин- в 34% случаев. Низкие уровни показателей антител среди мужчин в 54 % случаев, среди женщин- в 56% случаев. Средние и высокие уровни выявляются среди женщин (от 1-2 % до 3-4% случаев), в то же время среди мужчин отмечены от 99,9 % до 99,6% случаев.

### **Заключение:**

Учитывая полученные результаты, при отборе доноров в Регистр костного мозга, необходимо тщательное и качественное обследование по принципу «не навредить ни донору и ни больному». При включении донора в Национальный Регистр гемопоэтических клеток Киргизии, необходимо обследование донора на наличия *H.pylori* аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом.

Аммиачный дыхательный ХЕЛИК® -тест целесообразно применять в качестве метода ранней диагностики на наличие инфекции *H.pylori* при первичной обращаемости добровольного донора в Национальный Регистр гемопоэтических стволовых клеток Киргизии, и для решения важных и конкретных вопросов : Донор здоров или нет? По показаниям включать донора в Национальный Регистр ГСК Киргизии или нет? В последующем донор может ли быть потенциальным донором костного мозга или нет?

Преимуществом аммиачного дыхательного ХЕЛИК®-теста является его безопасность, доступность и экономически выгодно. Уникальность данного неинвазивного метода (ХЕЛИК®-теста) состоит в необходимости решения конкретного вопроса о наличии или отсутствия у донора инфекции *H. pylori*. Этот метод является одним из эффективным и удобным методом диагностики в амбулаторных условиях в клинической практике.

При планировании неродственной, близкородственной трансплантации костного мозга потенциальным донорам костного мозга из Национального Регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии необходимо определять антитела Ig G к инфекции *H.pylori*.

При диагностике инфекции обусловленной *H.pylori*, доноров отстранять от донорства костного мозга, как носители инфекции *H.pylori*.

### **Выводы:**

1.Необходимо исследовать добровольного донора на инфекцию *H.pylori* аммиачным дыхательным ХЕЛИК® - тестом перед включением в Национальный Регистр гемопоэтических стволовых клеток Киргизии.

2. Исследовать потенциальных доноров костного мозга из Национального Регистра ГСК Киргизии перед планированием близкородственной, неродственной трансплантации аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом и на антитела IgG к инфекции *H.pylori* с профилактической целью

3. У потенциальных доноров костного мозга киргизской национальности, чаще выявляются низкие и средние уровни Ig G к инфекции *Helicobacter pylori*. При наличии хронических диспепсических проявлений в ЖКТ и в сыворотке крови повышенные уровни антител Ig G к инфекции *H.pylori*, необходимо ЭГД-скопия с биопсией.

4. При наличии обнаружения инфекции *H.pylori* аммиачным дыхательным ХЕЛИК®-тестом, а методом ИФА высоких уровней антител Ig G к инфекции *H.pylori*, необходимо углубленное исследование, провести ЭГД-скопию с взятием желательно с разных и максимум до 5 участков биопсийного материала, и дальнейшее лечение и наблюдение у гастроэнтеролога, терапевта (онколога по показаниям).

### Список литературы

1. Казиев Н.К в Кыргызской Республике ежегодно растет заболеваемость онкологическими заболеваниями 2012: <http://news.mail.ru/inwold/kyrgyzstan/society/9550144/>.
2. Кибарова Г.Р. Клинические и морфологические особенности рака желудка у лиц молодого возраста дис... канд мед наук — Бишкек 2009. — С. 50 -75.
3. Marshall B., Warren J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration .Lancet 1984.—№1. P.1311-1315.
4. Graham D. Gastroenterology 1997.— № 113. P.113-117.
5. Ma J., You W., Gail M., et al. Helicobacter pylori infection and mode of transmission in a population at high risk of stomach cancer. Int J Epidemiol 1998;27;570-573.
6. Malaty H., Graham D. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of H pylori infection. Gut 1994;35: 742-745.

### Рецензенты:

Байтова Г.М. , д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной части Клинической больницы Управления делами Президента и Правительства Кыргызской Республики. КГМИП и ПК МЗ КР, г. Бишкек.

Краева Л.А. , д.м.н., заведующая лабораторией бактериальных капельных инфекций ФБУН  
НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт - Петербург.