

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СИБИРСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Олег Вадимович РЕШЕТНИКОВ¹, Светлана Арсентьевна КУРИЛОВИЧ¹,
Сергей Александрович КРОТОВ², Вера Александровна КРотова²

¹НИИ терапии СО РАМН

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

²ЗАО «Вектор-Бест»

630559, Новосибирская обл., пос. Кольцово

Приводятся сведения о многолетних исследованиях распространенности инфицированности *Helicobacter pylori* в коренных и пришлых популяциях Сибири. Установлены одинаково высокие показатели частоты выявления инфекции в различных регионах Сибири, сохраняющиеся без достоверной динамики за десятилетний период среди взрослых. Только у детей 11–16 лет г. Новосибирска отмечено достоверное снижение инфицированности. CagA-позитивная инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована с более высокой распространенностью синдрома диспепсии и язвенной болезни, а инфицированность матери сопряжена с инфицированностью ее детей (в т. ч. CagA-позитивными штаммами). Более точная серодиагностика инфекции (совпадающая с морфологическим методом) достигнута с помощью региональных тест-систем по сравнению с европейскими.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori — спиралевидная грамотрицательная бактерия, обитающая на эпителии желудка — в настоящее время считается наиболее частой причиной хронического гастрита и этиологически связана с язвенной болезнью, раком желудка и первичной В-клеточной лимфомой желудка. Не случайно важность открытия этого микроорганизма нашла отражение во вручении его первооткрывателям Нобелевской премии по медицине в 2005 г.

Распространенность *Helicobacter pylori* существенно различается в разных странах, и даже внутри одной страны она существенно выше у лиц с низким социально-экономическим уровнем. В многочисленных исследованиях установлено, что факторами риска инфекции являются индикаторы социально-экономического статуса: уровень образования родителей, доход семьи, показатели питания, тип водоснабжения, плотность проживания в жилище, миграция из регионов с высокой распространенностью *H. pylori*, проживание в городе или селе, инфицирование родителей, большое число детей в семье, содержание домашних животных, проживание в интернатах и детских домах, купание в открытых водоемах и др. Есть факторы, связанные с меньшей распространенностью инфекции: прием антибиотиков, длительное грудное вскармливание [1].

В развитых странах в последние десятилетия отмечается значительное снижение распространенности носительства инфекции, что связывают в первую очередь с улучшением уровня жизни и, в

некоторой степени, с проведением эрадикационной терапии *H. pylori* [2, 3].

Целью проведенного исследования было изучение эпидемиологических особенностей хеликобактерной инфекции (в том числе цитотоксических штаммов *H. pylori*) у жителей различных регионов Сибири в зависимости от возраста, этнической принадлежности, а также внутрисемейных путей передачи инфекции.

Материал и методы

Настоящее сообщение основано на результатах многолетних эпидемиологических и частично клинических исследований, выполненных в НИИ терапии СО РАМН в течение двух последних десятилетий в Новосибирске, Якутии, Тыве, Ханты-Мансийском автономном округе и на Чукотке. Исследования выполнялись в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к эпидемиологическим исследованиям (прежде всего к формированию выборок), соответствовали этическим стандартам комитета медицинской этики НИИ терапии СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все респонденты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Всего ис-

Решетников О.В. — д.м.н., ведущ.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Курилович С.А. — д.м.н., проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, e-mail: kurilovich_yandex.ru

Кротов С.А. — начальник лаборатории бактериальных инфекций

Кротова В.А. — ведущ.н.с. лаборатории бактериальных инфекций

следовано более 3000 сывороток крови. Для диагностики *H. pylori*-инфекции были использованы иммуноферментные тест-системы «Pyloriset – New EIA-G» («Orion Diagnostica», Финляндия), «Biohit GastroPanel» («Biohit», Финляндия), «ХеликоБест-антитела» («Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакета «SPSS 9.0». Достоверность различий между величинами оценивали с помощью критерия χ^2 , за уровень статистической достоверности принимали значение $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

В НИИ терапии СО РАМН изучение эпидемиологических и клинических аспектов хеликобактерной инфекции началось в 1987 г. С тех пор получены многочисленные данные о ее распространенности и особенностях в разных популяциях Сибири и в разных возрастных группах, о факторах риска, связи с патологией желудочно-кишечного тракта.

Первые эпидемиологические исследования, выполненные в Новосибирске как факультативный фрагмент Программы ВОЗ МОНИКА (они были первыми в России), показали высокую инфицированность населения 25–64 лет [4]. Сравнение данных, полученных в разные десятилетия (середина 1990-х и 2000-х гг.) в популяциях взрослых, подростков и детей, а также среди госпитализированных детей, показывает, что распространенность инфекции *H. pylori* среди взрослого населения г. Новосибирска остается на стабильно высоком уровне (табл. 1). Достоверное снижение инфицированности получено только для возрастной группы 11–16 лет.

В то же время в Финляндии частота выявления *H. pylori* у взрослых за 20 лет уменьшилась с 56 % в 1973 г. до 31 % в 1994 г. [2], причем это снижение происходило в основном за счет группы лиц в возрасте 14–44 лет (с 46 до 14 %). Поскольку инфици-

рование чаще всего происходит в детстве, а спонтанная элиминация микроба крайне редка, понятно, что люди «обречены» на пожизненное носительство, если только им не проводилась эрадикационная терапия. Таким образом, снижение распространенности *H. pylori* в определенной возрастной группе может означать, что в детстве лица этой группы не были инфицированы (т. е. речь идет о так называемом «когортном эффекте»). Выполненные ранее в разных странах одномоментные популяционные исследования указывали на постепенное увеличение распространенности *H. pylori* с возрастом, что интерпретировалось как отражение снижения частоты инфицирования в последующих поколениях детей по мере улучшения санитарных условий и повышения жизненных стандартов. Теперь становится очевидным, что снижение распространенности *H. pylori* в развитых странах связано с улучшением жизненных условий населения в детстве.

У детей Новосибирска 11–16 лет снижение распространенности инфекции (в эпидемиологических выборках) за последние 10 лет произошло на 30 %. У госпитализированных детей отмечены незначительные колебания частоты выявления *H. pylori*, однако не достигающие степени достоверности. Причина этого явления остается неясной, так, по мнению специалистов, возраст 10–14 лет – это второй пик инфицирования, обусловленный расширением социальных контактов. Возможно, наши результаты связаны с небольшим размером выборки и требуют дальнейшего исследования, особенно в группе детей младшего возраста. С другой стороны, в Санкт-Петербурге частота выявления хеликобактерной инфекции у детей в возрасте 15–19 лет снизилась с 48 % в 1995 г. до 25 % в 2005 г., т. е. в два раза, что объясняют быстрым ростом жизненного уровня в этом городе [5].

В Эстонии при проведении анализа выявления *H. pylori* у детей в возрасте 0,5–15 лет, госпитализированных в детскую больницу г. Тарту с 1991 г. по 2002 г., обнаружено, что инфицированность уменьшилась с 42 до 28 % [3]. Столь существенное снижение авторы также связывают со значительными социально-экономическими преобразованиями в стране.

Снижение инфицированности *H. pylori* отмечено и среди населения г. Гуанчжоу (Южный Китай) в период 1993–2003 гг.: у лиц в возрасте 3–92 лет серопреvalентность *H. pylori* уменьшилась с 62,5 до 49,3 % [6].

Причинами снижения распространенности *H. pylori* в популяции могут быть:

1) общее улучшение уровня жизни, включающее совершенствование системы водоснабжения, использование одноразовой посуды или более качественная ее обработка в семьях и местах общественного питания, улучшение общего иммунитета, потребление свежих овощей и фруктов с высоким содержанием витаминов и др.;

Таблица 1

Распространенность *H. pylori* в популяционных исследованиях и у госпитализированных детей в Новосибирске (в скобках – число обследованных)

	1994–1995 гг.	2003–2005 гг.
Взрослые (популяция)	86,8 % (496)	87,5 % (168)
Дети 11–16 лет (популяция)	65,2 % (115)	45,8 % (393)*
Госпитализированные дети:		
0–5 лет	22,2 % (27)	32,6 % (193)
6–10 лет	60,7 % (56)	47,4 % (190)
11–16 лет	62,5 % (80)	48,8 % (129)

Примечание: * – отличие от значения в 1994–1995 гг. достоверно при $p < 0,001$.

2) широкое использование антибиотиков по разным поводам;

3) положительное влияние образовательных программ (повышение информированности населения о путях передачи инфекции, необходимости выполнения рекомендаций по личной профилактике);

4) проведение целенаправленных профилактических мероприятий (например, вакцинация, которая пока не реализуется из-за отсутствия вакцины);

5) эрадикация *H. pylori* у лиц с выраженными клиническими проявлениями (например, язвенная болезнь, функциональная диспепсия с эпигастриальной болью), которая теоретически способна существенно уменьшить в популяции долю наиболее вирулентных штаммов, которые и вызывают эти заболевания; например, мета-анализ, включающий 14 исследований с общим участием 1529 пациентов, выявил, что отношение шансов неудачной эрадикации у *CagA*-негативных лиц по сравнению с *CagA*-позитивными составляет 2,0 ($p < 0,001$) [7].

Таким образом, инфицированность *H. pylori* населения Новосибирска (вероятно, как и других регионов Сибири) остается высокой и не имеет существенной динамики к уменьшению, что способствует сохранению высокого риска возникновения язвенной болезни и рака желудка в популяции.

Еще один важный аспект этой проблемы – пути передачи инфекции. В многочисленных исследованиях, проведенных во всем мире, в том числе и в России, установлена связь между инфицированием матерей и их детей. Общеизвестным является преимущественное внутрисемейное заражение детей в раннем детском возрасте их матерью или, реже, старшим братом или сестрой.

При анализе распространенности *H. pylori* в семьях, проживающих в Новосибирске, оказалось что у инфицированных матерей дети были заражены в 72,1 %, у неинфицированных – в 6,3 % случаев ($p < 0,001$). У инфицированных отцов дети были заражены в 58,4 %, у инфицированных – в 71,4 % случаев ($p = 0,51$). У детей, чей старший брат или сестра были заражены, инфекция выявлена в 64,3 % случаев, если не заражены – то в 26,4 % случаев ($p = 0,045$). Как правило, если мать была серонегативна, все дети в семье были свободны от инфекции.

Как видно из рисунка, при сопоставлении *CagA*-позитивности среди инфицированных *H. pylori* лиц отмечалось совпадение *CagA*-статуса у матери и ребенка ($p = 0,01$), но не у отца и ребенка ($p = 0,65$). Во всех 8 семьях, где оба ребенка были инфицированы *H. pylori*, у них отмечалось совпадение *CagA*-статуса.

Учитывая высокий уровень инфицированности взрослого населения, единственной возможностью для матерей новорожденных и детей младшего возраста не заразить ребенка является строгое соблюдение правил личной гигиены.

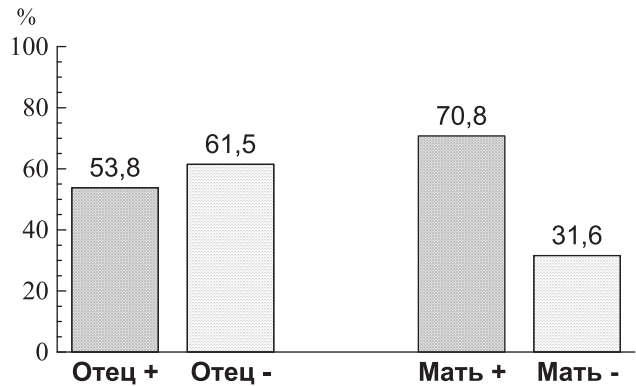


Рис. Частота выявления *CagA*-позитивности у детей в зависимости от наличия антител к белку *CagA* у их родителей (%).

Степень распространения инфекции среди взрослого населения Новосибирска оказалась очень высока: в сыворотке крови 92 % мужчин и 82 % женщин старше 24 лет обнаружены антитела к *H. pylori*. При этом уже в возрастной группе 25–34 года частота выявления хеликобактерной инфекции составила 89 % у мужчин и 80 % у женщин. Среди детей в возрасте 11–14 лет было инфицировано более половины.

Анализ результатов, полученных в других регионах Сибири и Дальнего Востока, выявил аналогичные высокие уровни инфицирования взрослого населения хеликобактериями (табл. 2).

Недавно было установлено большое генетическое разнообразие штаммов *H. pylori* и выявлено 7 субпопуляций микроорганизма, существенно различающихся среди этнических групп в разных регионах планеты [8].

В последние годы интенсивно ведется поиск и исследование факторов, определяющих вирулентность штаммов *H. pylori*. Наиболее известные факторы вирулентности – вакуолизирующий цитотоксин (продукт гена *vacA*) и продукт цитотоксин-ассоциированного гена (белок *CagA*). Ген *cagA* (cytotoxin-associated gene) получил свое название из-за частого сочетания с вакуолизирую-

Таблица 2

Распространенность *H. pylori* среди взрослого населения некоторых регионов Сибири и Дальнего Востока

Регион	Средний возраст (лет)	Частота выявления <i>H. pylori</i> (%)
Новосибирск	42,3	86,8
Тыва	39,0	82,7
Чукотка	31,6	76,5
Якутск	39,0	69,6
Ханты-Мансийск	38,2	77,4

щим цитотоксином. Известно, что белок CagA имеет молекулярную массу 120–140 кДа и является иммунодоминантным антигеном *H. pylori*, его продуцируют примерно 50–60 % штаммов *H. pylori*, циркулирующих в Европе и России.

CagA-белок является эффекторным и после переноса внутрь эпителиальной клетки запускает каскад биохимических реакций. Таким образом, развивается местная воспалительная реакция на присутствие *H. pylori*, а также индуцируются изменения поверхности и цитоскелета самой эпителиальной клетки [9, 10].

Во многих клинических и эпидемиологических исследованиях установлено, что у лиц, инфицированных CagA-продуцирующими штаммами, отмечается более выраженное поражение слизистой оболочки желудка, чем в случае CagA-негативности. Так, индексы воспаления, активности и атрофии выше у CagA-позитивных штаммов так же, как выраженность кишечной метаплазии.

В недавнем исследовании показано различное влияние генотипа *cagA* в разных отделах желудка: в теле выше воспаление (лимфоплазмочитарная инфильтрация), а в антральном отделе — активность (нейтрофильная инфильтрация) и атрофия [11].

Принципиально важным является то, что CagA-содержащие штаммы увеличивают риск развития рака желудка [12, 13] и язвенной болезни [14] вследствие более выраженных морфологических и патофизиологических нарушений в слизистой оболочке желудка.

Частота выявления антител к белку CagA *H. pylori* в разных популяционных группах представлена в табл. 3, из которой видно, что распространенность CagA-позитивности у детей Новосибирска в 1,6 раза ниже, чем среди коренного населения Сибири. Среди взрослых во всех регионах показатели были приблизительно одинаковыми, кроме Республики Тыва, где носительство антител к CagA-белку было в 1,3–1,5 раза выше, чем среди остальных этнических групп.

Полученные данные свидетельствуют о высокой, без достоверных отличий, инфицированности CagA-позитивными штаммами *H. pylori* населения

разных регионов Сибири. Меньшая доля инфицированных детей в Новосибирске, возможно, отражает лучшие гигиенические условия в мегаполисе по сравнению с сельскими районами, где проживает обследованное нами коренное население. С другой стороны, распространенность инфекции среди взрослых сходна в разных регионах и этнических группах.

Интересными представляются данные, полученные при обследовании коренного и пришлого населения Хакасии [15]: штаммы CagA(+) были выявлены у 60 % европеоидов и 36,5 % монголоидов. Таким образом, распространенность CagA-позитивности среди пришлого населения аналогична таковой в Новосибирске, однако у коренного населения Хакасии она ниже, чем в обследованных нами монголоидных популяциях.

Полученные результаты можно сравнить с подобным исследованием EUROGAST, которое включало почти 3000 взрослых лиц в возрасте 25–64 лет, случайно выбранных среди населения 13 стран. Отмечены значительные различия в частоте выявления CagA-позитивности, которая колебалась от 10 % в Дании и США до 33 % в Словении и Японии, а наиболее высокий показатель выявлен в Польше — 45 % [16]. В другой работе, выполненной в Эстонии, 65 % взрослого населения оказались CagA-позитивными [17].

Таким образом, распространенность CagA-позитивности среди взрослого населения практически одинакова в странах Восточной Европы и в разных регионах России и гораздо выше, чем в развитых странах. Это свидетельствует о большей роли социально-экономических условий, нежели этнических различий, в инфицировании вирулентными штаммами *H. pylori*. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения концепции о консервации штаммов *H. pylori* в относительно изолированных этнических группах.

Исследование, выполненное нами в Якутии в последние годы, выявило еще один интересный факт. Антитела к *H. pylori* у якутов при использовании иммуноферментных тест-систем, произведенных в Финляндии, выявлялись значительно реже (у 48 %) по сравнению с данными гистологического исследования биопсийного материала, полученного при эндоскопии в этой же группе якутов (у 90 %). При этом иммуноферментные тест-системы, разработанные в Новосибирске с использованием антигена *H. pylori*, полученного от местного европеоидного населения, обнаружили практически одинаковые показатели инфицированности при сравнении с морфологическим исследованием (87 %). Следовательно, тестирование антител к *H. pylori* при помощи зарубежных диагностикумов в неевропеоидных популяциях Сибири (и России) может значительно занижать истинную инфицированность населения. Наши данные соответствуют недавним исследованиям,

Таблица 3

Распространенность антител к белку CagA в разных этнических группах

Популяция	Дети 5–10 лет	Дети 11–20 лет	Взрослые
Новосибирск	28,0	35,1	55,5
Тувинцы	45,0	57,1	71,4
Чукчи	—	—	52,6
Коряки	—	56,8	46,9
Ненцы	—	57,1	48,6

оценивавшим точность одних и тех же иммуноферментных диагностикомов (разработанных в Финляндии) в шведской и вьетнамской популяциях: титры антител у азиатов оказались существенно ниже, чем у европейцев. Аналогичные результаты получены в Турции, где при обследовании местного населения иммуноферментные тест-системы, произведенные в Германии, продемонстрировали значительно меньшую чувствительность, чем иммуноблоттинг.

Таким образом, исходя из полученных нами и литературных данных, Россия (в том числе Сибирский регион) относится к странам с преимущественным инфицированием *H. pylori* в детском и подростковом возрасте и хронизацией инфекции в виде хронического хеликобактерного гастрита с высоким риском развития в последующем язвенной болезни желудка и рака желудка. Диагностика инфекции у коренного населения должна выполняться с помощью «региональных» тест-систем. Для профилактики инфекции и связанной с ней гастродуоденальной патологии необходим широкий спектр мероприятий, включающий улучшение санитарно-гигиенических условий, соблюдение правил личной гигиены, раннее выявление инфекции и ее адекватное лечение.

Список литературы

1. Torres J., Perez-Perez G., Goodman K.J. et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children // Arch. Med. Res. 2000. 31. 431–469.
2. Perez-Perez G.I., Salomaa A., Kosunen T.U. et al. Evidence that cagA(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than cagA(–) strains // Gut. 2002. 50. 295–298.
3. Oona M., Utt M., Nilsson I. et al. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes // Helicobacter. 2004. 9. 233–241.
4. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск, 2000. 165 с.
5. Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia. Novosibirsk, 2000. 165 p.
6. Tkachenko M.A., Zhannat N.Z., Erman L.V. et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007. 45. 428–432.
7. Chen J., Bu X.L., Wang Q.Y. et al. Decreasing seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection during 1993–2003 in Guangzhou, southern China // Helicobacter. 2007. 12. 164–169.
8. Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A. et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. 24. 273–280.
9. Falush D., Wirth T., Linz B. et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations // Science. 2003. 299. 1582–1585.
10. Walsh J.H. CagA protein from *Helicobacter pylori* is a Trojan Horse to epithelial cells // Gastroenterology. 2000. 118. 817–818.
11. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein // Nat. Rev. Cancer. 2004. 4. 688–694.
12. Umit H., Tezel A., Bukavaz S. et al. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients // Dig. Dis. Sci. 2009. 54. 103–110.
13. Wu A.H., Crabtree J.E., Bernstein L. et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus // Int. J. Cancer. 2003. 103. 815–821.
14. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H. et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach // Cancer Res. 1995. 55. 2111–2115.
15. Nomura A.M., Perez-Perez G.I., Lee J. et al. Relation between *Helicobacter pylori* cagA status and risk of peptic ulcer disease // Am. J. Epidemiol. 2002. 155. 1054–1059.
16. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность CagA-положительных штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в популяции Восточной Сибири // Терапевт. арх. 2007. 79. (2). 15–18.
17. Tsukanov V.V., Barkalov S.V., Tonkikh Yu.L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* CagA strains and peptic ulcer in the population of Eastern Siberia // Terapevt. arkh. 2007. 79. (2). 15–18.
18. Webb P.M., Crabtree J.E., Forman D. The Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study // Gastroenterology. 1999. 116. 269–276.
19. Vorobjova T., Nilsson I., Kull K. et al. CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer patients in Estonia // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998. 10. 41–46.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN SIBERIAN POPULATIONS

Oleg Vadimovich RESHETNIKOV¹, Svetlana Arsentyevna KURILOVICH¹, Sergey Aleksandrovich KROTOV², Vera Aleksandrovna KROTOVA²

¹*Institute of Internal Medicine SB RAMS
630089, Novosibirsk, B. Bogatkov st., 175/1*

²*Joint Stock Company «Vector-Best»
630559, Novosibirsk region, Koltsovo*

Long-term study of *Helicobacter pylori* infection prevalence in native and new-comer populations of Siberia has been demonstrated. Equally high infection prevalence has been revealed in different regions of Siberia which has been remaining without reliable dynamic for ten-year period among adults. Statistically significant decrease in infection prevalence has been found only in children of 11–16 years old in Novosibirsk. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection is associated with higher prevalence of dyspepsia syndrome and ulcer while mother infection is linked with her children infection (including CagA-positive strain). More precise serodiagnosis of infection (coincident with morphological method) was reached due to regional test-systems in comparison with European one.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*.

Reshetnikov O.V. — doctor of medical sciences, leading scientific researcher of the laboratory of gastroenterology, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Kurilovich S.A. — doctor of medical sciences, professor, chief of the gastroenterology, e-mail: kurilovich@yandex.ru, kurilovich@iimed.ru

Krotov S.A. — head of the laboratory of bacterial infections

Krotova V.A. — leading scientific researcher of the laboratory of bacterial infections