

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ *HELICOBACTER PYLORI* В ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В НОВОСИБИРСКЕ (1994–2015 ГГ.)

Решетников О.В.¹, Кротов С.А.^{1,2}, Курилович С.А.^{1,3}, Денисова Д.В.¹, Малиютина С.К.^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) (630089, Новосибирск, Россия)

² АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN POPULATION-BASED STUDIES IN NOVOSIBIRSK (1994–2015)

Reshetnikov O.V.¹, Krotov S.A.^{1,2}, Kurilovich S.A.^{1,3}, Denisova D.V.¹, Malyutina S.K.^{1,3}

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (630089, Novosibirsk, Russia)

² Vector-Best (Novosibirsk, Russia)

³ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Решетников О.В., Кротов С.А., Курилович С.А., Денисова Д.В., Малиютина С.К. Распространенность *Helicobacter pylori* в популяционных исследованиях в Новосибирске (1994–2015 гг.) Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 20–24.

For citation: Reshetnikov O.V., Krotov S.A., Kurilovich S.A., Denisova D.V., Malyutina S.K. Prevalence of *Helicobacter pylori* in population-based studies in Novosibirsk (1994–2015) Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 20–24.

**Решетников
Олег Вадимович**
Reshetnikov Oleg V.
reshetnikov_ov@mail.ru

Решетников Олег Вадимович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии
Кротов С.А. — начальник лаборатории бактериальных инфекций
Курилович Светлана Арсентьевна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории гастроэнтерологии; зав. курсом гастроэнтерологии кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии
Денисова Д.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины
Малиютина С.К. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний
Reshetnikov Oleg Vadimovich — leading researcher, laboratory of gastroenterology
Krotov S.A. — head of laboratory of bacterial infections
Kurilovich Svetlana Arsenteyevna — professor, head of laboratory of gastroenterology; leader of gastroenterological course
Denisova D.V. — leading researcher, laboratory of preventive medicine
Malyutina S.K. — professor, head of laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases

Резюме

Цель исследования. Изучить 20-летние тенденции распространенности антител к *Helicobacter pylori* и CagA антигену в популяции Новосибирска. В рамках популяционных исследований случайных репрезентативных выборок подростков и взрослых лиц в возрасте 25–69 года обоего пола с 1994 г. по 2015 г. обследованы 1438 жителей Новосибирска (754 взрослых и 684 школьников). Результаты. У взрослых лиц показатель инфицирования *Helicobacter pylori* существенно не изменился. У подростков распространенность несколько снизилась, однако динамика снижения гораздо менее выражена, чем в странах Восточной и, особенно, Западной Европы. Цитотоксичные штаммы (CagA) встречались примерно с одинаковой частотой за это время. Заключение. Необходимы мероприятия по улучшению санитарно-гигиенического контроля за качеством пищевых продуктов и воды.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, CagA антиген, популяция, распространенность.

Summary

Aim. To study 20-year trends in the prevalence of antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA antigen in the Novosibirsk population. **Methods.** Within the framework of population-based studies over 1994–2015 random representative samples of adolescents and adults aged 25–69 years of both sexes including 1,438 citizens (754 adults and 684 schoolchildren) were studied. **Results.** In adults, the infection rates of *Helicobacter pylori* did not change significantly. In adolescents, the prevalence slightly decreased, but the dynamics of decline were much less pronounced than in Eastern and, especially, Western Europe. Cytotoxic strains (CagA) were identified approximately at the same frequency during this time. **Conclusion.** Interventions are needed to improve the sanitary and hygienic control of the quality of food and water.

Key words: *Helicobacter pylori*, CagA antigen, population, prevalence.

Helicobacter pylori – грамотрицательная, микроаэрофильная бактерия, которая впервые была обнаружена в 1982 г. Относится к канцерогенам I типа, признана в качестве этиологического фактора для гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и рака желудка. Инфекция более распространена в развивающихся, нежели в развитых странах мира [1, 2]. Считается, что в развитых странах распространенность *H. pylori* в детстве относительно невысока, тогда как в развивающихся странах большинство детей инфицировано уже в возрасте 10 лет [3].

Пути передачи инфекции традиционно считаются фекально-оральный или, реже, oro-оральный. Интегрально распространенность инфекции коррелирует с экономическим статусом общества, в первую очередь с уровнем жизни, социо-культурными и гигиеническими особенностями разных популяций [1, 4].

В последние 2–3 десятилетия отмечается значительно снижение инфицированности *H. pylori* населения во многих странах Европы, преимущественно в тех, где высок уровень жизни. В Чехии

частота выявления инфекции в популяции снижалась с 42% в 2001 г. до 24% в 2011 г., а в Бельгии – за период 1988–2007 гг. – с 36% до 15% [2].

В Эстонии распространенность *H. pylori* у детей в возрасте до 14 лет уменьшилась с 1991 по 2002 г. с 42% до 28% [2]. На этом фоне снижение инфицирования детей в Санкт-Петербурге кажется наиболее значимым: с 44% в 1995 г. до 13% в 2005 г. [5].

Значительная часть штаммов *H. pylori* (50–60%) содержит *cagA* ген, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого CagA белка. Установлено, что заражение этими штаммами увеличивает риск развития дистального рака желудка. У лиц, инфицированных CagA-содержащими штаммами, выше активность антрального гастрита и выраженность кишечной метаплазии [6].

Целью исследования было мониторингирование серораспространенности *H. pylori* и CagA-продуцирующих штаммов в детской и взрослой популяции г. Новосибирска на протяжении двух последних десятилетий.

Материалы и методы

Для проведения популяционного исследования избран Октябрьский район г. Новосибирска, который по числу промышленных предприятий, культурных, медицинских учреждений, учебных заведений и этническому составу жителей является типичным районом города. Население района составляет примерно 150000 человек, что соответствует приблизительно десятой части всего населения г. Новосибирска. Миграция населения в этом районе невысока и соответствует общегородской (около 4%). В этом районе с 1984 г. по настоящее время НИИТПМ проводятся популяционные обследования взрослого населения в рамках международных проектов MONICA (Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов) и HAPIEE (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе). Кроме того, в период с 1999 по 2014 гг. проведено несколько обследований подростков – учащихся средних общеобразовательных школ.

Дизайн исследования – одномоментные (кросс-секционные) популяционные обследования случайных репрезентативных выборок школьников 14–17 лет (ответственный исполнитель программы д.м.н. Д. В. Денисова) и лиц в возрасте 25–44 года (для разных периодов программ – руководитель

Никитин Ю. П. и отв. исполнитель Денисова Д. В.) и в возрасте 45–69 лет (руководитель программы д.м.н. С. К. Малютин) обоего пола. Обследованы 1438 жителей Новосибирска с 1994 г. по 2015 г. (754 взрослых и 684 школьников).

Антитела класса IgG против *H. pylori* определяли при помощи иммуноферментного анализа с использованием ИФА-диагностикумов. Антитела к CagA белку выявляли ИФА-диагностикумом «ХеликоБест-антитела». Все серологические методы исследования проводились квалифицированным персоналом. Каждая пробирка с сывороткой была закодирована номером, таким образом, исследователь или лаборант проводил исследование вслепую, без знания пола, возраста и других индивидуальных характеристик субъекта, сыворотка которого исследовалась.

В наборах антитела класса IgG к *H. pylori* определяются при помощи ИФА с использованием частично очищенных бактериальных антигенов *H. pylori*, адсорбированных на лунках микропланшетов. В диагностикумах антитела класса IgG к CagA белку *H. pylori* выявляются при помощи рекомбинантного белка, аналогичного нативному белку CagA *H. pylori*.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS13.0. Достоверность различий выявляли при помощи критерия хи-квадрат.

Результаты

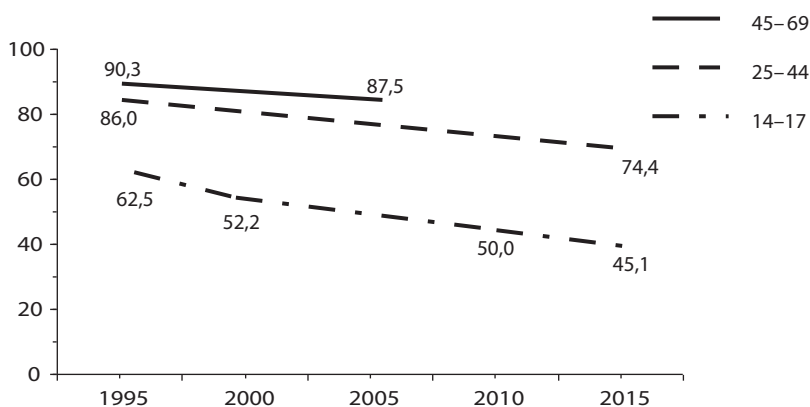
Серораспространенность антител к хеликобактериям среди взрослого населения Новосибирска за последние 20 лет существенно не изменилась. Среди обследованных в возрасте 45–69 лет она составила 90,3% в 1994–1995 гг. и 87,5% в 2003–2005 гг. У лиц более молодого возраста (25–44 года) в течение 20 лет наблюдения распространенность хеликобактериоза была выявлена в 86,0%

в 1994–1995 гг. и в 74,4% в 2013–2015 гг. ($p > 0,1$) (Рис. 1).

У детей в возрасте 14–17 лет серологическая выявляемость *H. pylori* имела некоторую тенденцию к снижению (p для тенденции по критерию хи-квадрат = 0,086). Так, она менялась с 1996, 1999, 2009 до 2014 гг. (62,5%, 56,2%, 50,0%, 45,1%). Снижение составило за 18 лет менее трети (28%). (Рис. 1).

Рисунок 1.

Распространенность *H. pylori* в популяционных исследованиях в Новосибирске (в % в возрастных группах 14–17, 25–44 и 45–69 лет).

**Таблица 1**

Частота выявления антител к SagA белку

Взрослые (год/N)	2003–2005	2013–2015	
Всего n=238	168	90	
25–44 лет		62,0%	
45–69 лет	58,1%		
Дети (год/N)	1999	2009	2014
Всего n=357	176	90	91
14–17 лет	44,9%	35,6%	35,2%

Ни в одной из обследованных групп не было выявлено половых различий в частоте выявления инфекции.

Антитела к SagA белку были обнаружены у взрослых лиц в 2003–05 гг. в 58,1% случаев,

в 2013–15 гг. – в 62,0%. У старшекласников антитела к SagA белку выявлены в 44,9%, 35,6%, 35,2% обследованных в 1999 г., 2009 г. и 2014 г., соответственно (Таблица 1). Существенной разницы между лицами разного пола не обнаружено.

Обсуждение

Популяционные исследования распространенности хеликобактерной инфекции среди населения России единичны, фрагментарны и вряд ли представляют разнообразие географических, социальных, экономических и этнических особенностей различных популяций. Более того, для оценки инфицирования населения *H. pylori* используются самые разнообразные подходы и дизайны. Это могут быть данные эндоскопических отделений или патогистологических лабораторий, популяционные обследования аборигенного населения в отдаленных поселках [7], тестирование сывороток доноров или пациентов с определенной, как правило, гастроэнтерологической патологией и др.

В России за 2 последних десятилетия имеется лишь одно корректное исследование, касающееся многолетней динамики инфицирования детей *H. pylori*. В Санкт-Петербурге в популяционном исследовании в 1995 г. общая распространенность инфекции у детей в возрасте 2–19 лет составила 44%; в 2005 г. она снизилась до 13%. В 1995 г. распространенность составила 30% среди детей в возрасте до 5 лет, десять лет спустя распространенность в той же возрастной группе снизилась до 2% ($P = 0,001$) [5]. Авторы полагают, что резкое улучшение уровня жизни в России (в частности, в Санкт-Петербурге) в эти годы привело к значительному сокращению распространенности *H. pylori*. Вероятно, такие оптимистические данные

в Санкт-Петербурге можно объяснить особенностью дизайна (разными группами обследованных детей): если в 1995 г. в исследовании участвовали дети из детских домов и коммунальных квартир, то в 2005 г. дети, пришедшие в поликлинику в центре города [5].

Это сообщение несколько противоречит данным, полученным в других регионах бывшего СССР и странах Восточной Европы. В Эстонии в период глубоких преобразований в 1991–2002 частота выявления *H. pylori* среди госпитализированных детей снизилась с 42,2% в 1991 г. до 28,1% в 2002 г. [8]. Однако исследователи в Латвии установили, что за прошедшие 10 лет не произошло никакого снижения инфицированности детей в среднем возрасте 5 лет [1]. В Лейпциге (Германия) у детей в возрасте 4–14 лет с 1998 по 2006 гг. результаты ^{13}C -дыхательного теста не изменились (6,5% и 6,1%) [9].

В нашем многолетнем корректно проведенном исследовании выявлено лишь незначительное уменьшение зараженности *H. pylori* подростков 14–17 лет.

Поскольку инфицирование происходит в детстве, а спонтанная элиминация микроорганизма крайне редка, очевидно, что люди «обречены» на пожизненное носительство, если только им не проводилась специфическая терапия. Таким образом, снижение распространенности *H. pylori* в определенной возрастной группе означает, что в детстве

лица этой группы не были инфицированы (т.н. «когортный эффект»). 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 очевидно, что снижение распространенности *H. pylori* в индустриализованных странах связано с улучшением жизненных условий в детстве [10].

Когортный эффект может объяснить неодинаковую динамику инфицирования в разных странах бывшего СССР. Так, в нашем исследовании школьники Новосибирска, родившиеся примерно в 1980-м, были инфицированы в 60%, а родившиеся в 2000 г. – в 45%. Очевидно, что уровень жизни несколько изменился за эти 20 лет.

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

1. общее улучшение уровня жизни, включающее совершенствование системы водоснабжения, использование одноразовой посуды, улучшение общего иммунитета, потребление свежих овощей и фруктов с высоким содержанием витаминов и др.;
2. широкое использование антибиотиков по разным поводам;
3. осуществление образовательных программ (информация о путях передачи, рекомендации по личной гигиене – исключить питье и еду из общей посуды, пользование общими зубными щетками);
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), которая теоретически способна существенно уменьшить в популяции долю наиболее вирулентных штаммов, которые и вызывают эти заболевания.

CagA-позитивные штаммы *H. pylori* весьма распространены в Российской популяции. Так, примерно 60% штаммов хеликобактера у взрослых лиц и 40% у школьников являются цитотоксическими (CagA-позитивными). Сходные данные получены и в Восточной Сибири: среди взрослых европеоидов CagA антитела обнаружены в 61,2% [7].

Факторы, связанные с инфицированием *H. pylori*, на первый взгляд, общеизвестны. В недавнем исследовании NHANES в США, включившем 6347 испытуемых, установлено, что в 69,8% случаев наблюдается конкордантность инфицирования хеликобактериями и вирусом гепатита А, что указывает на общий путь передачи и заражения [4].

Более высокий социально-экономический статус в раннем детстве был связан с меньшей частотой выявления антител к *H. pylori* и *Toxoplasma gondii* (паразиту, характеризующемуся в основном фекально-оральным путем передачи) во взрослом возрасте [11].

В эпидемиологическом исследовании в шести странах Латинской Америки, среди 1852 участников, распространенность *H. pylori* составила 79,4%, колеблясь в пределах от 70,1 до 84,7% среди центров. Частота инфекции *H. pylori* увеличивалась с наличием определенных условий жизни в детстве, в том числе, проживание в доме с земляным полом (риск 1,8), отсутствие водопровода (риск 1,3) и скученность (риск 1,4) – более двух человек в спальне [12].

Инфицирование фенотипически сходными штаммами *H. pylori* членов одной семьи свидетельствует о внутрисемейном заражении детей от родителей, старших сибсов, или, что менее вероятно, об общем источнике инфекции [13]. Однако, в популяциях с низким уровнем жизни, например, аборигенного населения ЮАР, распространен т.н. горизонтальный путь передачи, т.е. заражение происходит из других источников, вне семьи. Вероятно, происходит также вытеснение новым штаммом ранее персистирующего в организме в случае более высокой адаптивной способности суперинфекта [14].

В последние годы во многих регионах мира хеликобактерии обнаружены в разных видах продуктов, ранее не считавшихся вектором трансмиссии. Так в Иране в минеральной бутилированной воде живые хеликобактерии обнаружены в 3,6%, особенно в жаркое время года. Эти штаммы были, как правило, цитотоксичны (vacA+, sagA+) и имели высокие уровни резистентности к метронидазолу (62,5%), эритромицину (62,5%), кларитромицину (62,5%), амоксициллину (62,5%) и триметоприму (62,5%). В целом, 12,5% штаммов были устойчивы более чем к 6 антибиотикам. [15].

Значительная доля образцов сырого молока (21,9%) и мяса (26,3%) были инфицированы *H. pylori* в разных регионах Ирана [16].

В Норвегии, стране с одним из наибольших уровней дохода на душу населения, оказалось, что подорожки инфицированы хеликобактериями в 20%, а основными вероятными факторами контаминации были приусадебные колодцы, туалет во дворе и контакт с сельскохозяйственными животными в детстве [17].

Учитывая данные новых исследований, хеликобактерная инфекция из «болезни грязных рук» превращается в «болезнь грязной пищи и воды».

Вероятно, особенно в раннем детском возрасте необходимо привитие детям гигиенических навыков. Кроме того, учитывая возможность инфицирования при употреблении зараженной пищи и воды, необходимо ужесточение контроля санитарных служб за качеством пищевых продуктов.

Заключение. В отличие от государств Восточной Европы инфицированность *H. pylori* населения Новосибирска не претерпела за последние два десятилетия существенного снижения. Таким образом, необходимы дальнейшие усилия в пропаганде личной гигиены у жителей Новосибирска, особенно, у детей. Следует ожидать некоторого снижения, но достаточно высокой заболеваемости язвенной болезнью и другими хеликобактер-ассоциированными заболеваниями.

Литература | Reference

1. Daugule I., Karklina D., Rudzite D. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among preschool children in Latvia: no significant decrease in prevalence during a ten year period. *Scand J Public Health*, 2016, vol. 44, no 4, pp. 418–22.
2. Roberts S.E., Morrison-Rees S., Samuel D.G. et al. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, vol. 43, no 3, pp. 334–345.
3. Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, vol. 16, suppl. 1, pp. 3–15.
4. Bui D., Brown H.E., Harris R.B., Oren E. Serologic evidence for fecal-oral transmission of *Helicobacter pylori*. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, vol. 94, no. 1, pp. 82–88.
5. 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, vol. 45, no. 4, pp. 428–432.
6. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol*, 2009, vol. 44, no. 4, pp. 239–248.
7. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*, 2011, vol. 16, no 2, pp. 107–112.
8. 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, vol. 9, no. 3, pp. 233–241.
9. Bauer S., Krumbiegel P., Richter M. et al. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. *Cent Eur J Public Health*, 2011, vol. 19, no. 1, pp. 42–45.
10. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Хеликобактерная инфекция в Сибирских популяциях. Сибирский научный медицинский журнал, 2010, № 2., С. 88–93.
11. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Krotov S. A., Krotova V. A. *Helicobacter pylori* infection in Siberian populations. The Siberian Scientific Medical Journal 2010, vol. 30, Сибирский научный медицинский журнал, 2010, no. 2, pp. 88–93.
12. Meier H.C., Haan M.N., Mendes de Leon C.F. et al. Early life socioeconomic position and immune response to persistent infections among elderly Latinos. *Soc Sci Med*, 2016, vol. 166, pp. 77–85.
13. Porras C., Nodora J., Sexton R. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 209–215.
14. Решетников О.В., Курилович С.А., Малинина С.К. и соавт. Распространенность CagA-продуцирующих штаммов *Helicobacter pylori* в семьях. Журн микробиол., 2004, № 6, С. 97–99.
15. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Malyutina S. K. et al. Prevalence of CagA-producing *Helicobacter pylori* strains in families. *Journal of Microbiology*. 2004, no. 6, pp. 97–99.
16. Schwarz S., Morelli G., Kusecek B. et al. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathog*, 2008, vol. 4, no. 10, e1000180.
17. Ranjbar R., Khamesipour F., Jonaidi-Jafari N., Rahimi E. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiol*, 2016, vol. 16, pp. 40.
18. Saeidi E., Sheikhshahrokh A. vacA genotype status of *Helicobacter pylori* isolated from foods with animal origin. *Biomed Res Int*, 2016, 2016, 8701067.
19. Breckan R.K., Paulsen E. J., Asfeldt A. M. et al. The all-age prevalence of *Helicobacter pylori* infection and potential transmission routes. a population-based study. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 586–595.

Работа выполнена в рамках ГЗ № 0324–2018–0002. Базовое обследование старшей группы поддержано грантом Wellcome Trust (WT081081AIA), настоящий анализ поддержан Российским научным фондом (проект № no. 14–45–00030).