

Распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп

Т. В. Поливанова, В. А. Вшивков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Российская Федерация

Prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strain and *H. pylori*-associated gastritis activity in Tuva schoolchildren of different age groups

T.V. Polivanova, V.A. Vshivkov

Federal State government-financed Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, Russian Federation

Цель исследования. Изучить распространенность *CagA*-штамма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и оценить активность ассоциированного с ним гастрита у школьников с синдромом диспепсии в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва. **Материал и методы.** Методом случайного отбора 218 школьников (106 пришлых, 112 коренных) из 1064 детей, проживающих в двух поселках Республики Тыва, изучена распространенность *CagA*-штамма *H. pylori*. Из числа включенных в исследование школьников у 59 тувинцев и 72 европеоидов изучена активность воспалительной реакции слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, инициированной инфекцией, в зависимости от возраста (7–11 и 12–17 лет).

Aim of investigation. To study the prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) strain and to estimate activity of gastritis associated to this infection in schoolchildren presenting their dyspeptic complains in indigenous and extraterrestrial populations of Tuva republic.

Material and methods. In 218 randomly selected schoolchildren (106 of them were extraterrestrial, 112 – native born) of overall 1064 children living in two settlements of the Tuva republic prevalence of *CagA*-positive *H. pylori* strain was studied. Inflammatory activity of the stomach body and antrum mucosa was studied in 59 Tuvinians and 72 Caucasians included in the study, according to predefined age groups (7–11 and 12–17 years).

Поливанова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Контактная информация: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г. E-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

Polivanova Tamara V. — MD, PhD, chief research associate, department of adult and pediatric gastroenterology; «Scientific research institute of medical problems of the North». Contact information: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3G. E-mail: tamara-polivanova@yandex.ru

Вшивков Виталий Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера». Контактная информация: vitaljbas14@gmail.com; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г.

Vshivkov Vitaly A. — MD, senior research associate, clinical division of adult and pediatric gastroenterology, FGBNU «Research institute of medical problems of the North». Contact information: vitaljbas14@gmail.com; Partizana Zheleznyaka St., 3G, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Поступила: 02.04.2015 / Received: 02.04.2015

Результаты. Установлено увеличение *CagA*-серопозитивных детей в популяции коренных жителей, в большей мере за счет детей младшей возрастной группы. Увеличение инфицирования *CagA*-штаммом *H. pylori* с возрастом в конкретной этнической группе было незначимым. Воспалительный процесс в антральном отделе у *CagA*-серопозитивных детей в популяции пришлого населения характеризовался более высокой активностью независимо от возраста. В популяции коренного населения этого не отмечено. У *CagA*-серопозитивных школьников в обеих этнических популяциях активность гастрита тела желудка с возрастом повышалась.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что формирование, течение и прогрессирование гастрита, ассоциированного с *CagA*-штаммом *H. pylori*, обусловлено влиянием генетических (этнических) особенностей организма человека.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, распространенность, гастрит.

Results. Increase in the rate of *CagA*-seropositive children in local population was found to a large extent due to expense of junior children. Age-related increase in *CagA*-positive *H. pylori* infection in specific ethnic group was insignificant. Antrum mucosa information in *CagA*-seropositive children of extraterrestrial population was characterized by higher activity irrespective to age. That is not found in indigenous population. At *CagA*-seropositive schoolchildren in both ethnic populations activity of corpus gastritis increased along with age.

Conclusion. The received results demonstrate that development, course and progression of *CagA*-positive *H. pylori* associated gastritis is affected by genetic (ethnic) features of the host.

Key words: *Helicobacter pylori*, prevalence, gastritis.

Для цитирования: Поливанова Т.В., Вшивков В.А. Распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и ассоциированного с ним гастрита у школьников Тывы разных возрастных групп. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):18-23 DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-18-23

For citation: Polivanova T.V., Vshivkov V.A. Prevalence of *CagA*-positive *Helicobacter pylori* strain and *H. pylori*-associated gastritis activity in Tuva schoolchildren of different age groups. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):18-23 (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-18-23

Введение

С момента открытия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) установились новые взгляды на этиопатогенез гастрита, язвенной болезни и рака желудка [2, 8]. Установлено, что в ряде стран Азии крайне высокая инфицированность населения *H. pylori* ассоциирует с повышенной распространенностью язвенной болезни и рака желудка [12]. Аналогичная ситуация наблюдается и на территории азиатских республик (Тыва, Бурятия и др.) Российской Федерации. Так, в Тыве заболеваемость раком желудка превышает средние показатели по Российской Федерации практически в 2 раза, причем заболевание нередко диагностируют в молодом возрасте [3]. Ученые объясняют это территориальными различиями распространенности цитотоксичных штаммов *H. pylori*, в частности *CagA*. Согласно результатам научных исследований, в Республике Тыва в условиях высокой инфицированности населения *H. pylori* (98,8%) преобладает *CagA*-штамм инфекции, в большей мере в популяции коренных жителей — тувинцев [7]. Высокая частота *H. pylori* у взрослого населения в Тыве ассоциирует с высокой инфицированностью детей [5].

При этом одной из главных детерминант прогрессирования гастрита до метапластических изменений, помимо инвазии и цитотоксичности бактерии *H. pylori*, являющейся триггером воспа-

лительного процесса, рассматривают длительность персистенции микроорганизма на *слизистой оболочке желудка* (СОЖ) [1, 4], а следовательно, в определенной мере и возраст, в котором произошло инфицирование. Получение данных для подтверждения этого послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить распространенность *CagA*-штамма *H. pylori* и оценить активность ассоциированного с ним гастрита у школьников с синдромом диспепсии в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное поперечное клиническое исследование, в котором обследованы 1064 школьника: 506 европеоидов (пришлое население) и 558 монголоидов-тувинцев (коренное население) в возрасте от 7 до 17 лет, проживающих в поселках Сарыг-Сеп и Туран (Республика Тыва — географический центр Азии). Параллельно родители заполняли анкеты, в которых фиксировали данные о наличии у ребенка симптомов гастроэнтерологических заболеваний, в том числе *синдрома диспепсии* (СД) — основного клинического симптомокомплекса гастродуоденальной патологии. В соответствии с Римскими критериями II (2001) диагноз СД устанавливали в тех случаях, когда

дети предъявляли жалобы на систематически возникающие боли или дискомфорт в эпигастральной области, ближе к срединной линии [11]. Кроме того, в каждой этнической популяции методом случайного отбора сформированы идентичные по половозрастному составу группы детей, у которых проведен забор крови с последующим определением IgG к *CagA*-антигену *H. pylori* в сыворотке крови путем иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Из 218 школьников было 106 пришлых, 112 коренных жителей. Из их числа 59 тувинцам и 72 европеоидам, предъявлявшим жалобы на проявления диспепсии, проведено эндоскопическое исследование верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

При эндоскопической диагностике гастрита использован Сиднейский подход (1990) [1]. Морфологическое исследование биоптатов СОЖ включало световую микроскопию после окраски срезов гематоксилином и эозином [1]. Степень активности гастрита оценивали по выраженности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки [10]. Наличие *H. pylori* определяли после окраски биопсийных срезов по Гимзе количественно: до 20 бактериальных клеток в поле зрения ($\times 630$) — слабая степень обсеменения, до 50 — средняя и более 50 — высокая [1].

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской декларацией о научных исследованиях все дети и их родители были ознакомлены с целями и методами исследования и возможными осложнениями в ходе его проведения, все процедуры выполняли только после подписания ими информированного согласия на участие в исследованиях.

Статистическая обработка результатов осуществлена на персональном компьютере с применением программы Statistica 6.0. Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса при наличии признака в группе численностью менее 10 человек и двустороннего точного критерия Фишера — менее 5 и оценивалась при $p < 0,05$ [6]. В табл. 1–4 значения p приведены лишь при значимых различиях показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

IgG к *CagA*-антигену *H. pylori* в сыворотке крови выявлен у 47,2% школьников, проживающих в Республике Тыва, при этом различий в частоте его обнаружения среди обследованных в зависимости от возраста (в возрастной группе 7–11 лет — у 45,0%, 12–17 лет — у 48,1%; $p > 0,05$) не установлено.

Среди школьников — детей коренных жителей Тывы *CagA-H. pylori*-серопозитивные дети составили 54,5%, а в популяции пришлого населения — 39,6% ($p = 0,03$), что подтверждает данные, полученные в других исследованиях, свидетельствующие о различиях в распространенности штаммов *H. pylori* в региональных и этнических популяциях населения [13]. По нашему мнению, из основных факторов, определяющих особенности инфицирования *CagA*-штаммом *H. pylori* детей в разных этнических популяциях Тывы, в первую очередь следует рассматривать внутри-семейную трансмиссию инфекции в условиях ее более высокой распространенности среди взрослого коренного населения [7].

Основное инфицирование в обеих этнических популяциях школьников происходило до 12-летнего возраста. Значимого увеличения числа *CagA-H. pylori*-позитивных детей в старшей возрастной группе школьников не отмечено. Кроме того, у детей из популяции коренных жителей показатели инфицирования *CagA*-штаммом в разных возрастных группах были идентичными (55,6% в возрасте 7–11 лет и 54,1% в возрасте 12–17 лет; $p > 0,05$), у европеоидов данные показатели составили 36,4 и 41,1% соответственно ($p > 0,05$). Результат был в определенной степени неожиданным, учитывая научные данные и результаты ранее проведенных нами исследований [5], свидетельствующие о том, что в детских популяциях с увеличением возраста распространенность инфекции *H. pylori* увеличивается.

Объяснение этого мы видим только в особенностях семейной трансмиссии *CagA*-штамма микроорганизма. С одной стороны, это предопределяет раннее инфицирование детей, с другой — высокая вирулентность *CagA*-штамма *H. pylori*, по-видимому, является фактором, препятствующим самопроизвольной элиминации бактерии, ежегодные показатели которой составляют 8–20% [9], что более вероятно при инвазии штаммами с низкой вирулентностью. Это может являться и объяснением увеличения инфицирования коренных детей в сравнении пришлыми в младшей возрастной группе школьников (на фоне более высокой распространенности *CagA*-штамма *H. pylori* среди взрослого населения у тувинцев).

Известно, что *CagA*-штамм *H. pylori* ассоциирует с увеличением тяжелых исходов инфекции, в том числе рака желудка при длительной персистенции микроорганизма на СОЖ через стадию атрофического гастрита. При этом атрофический гастрит — нехарактерная патология в детском возрасте, но можно ожидать усиление активности гастрита (что, согласно доминирующей среди ученых точке зрения, является одним из ключевых моментов развития атрофии СОЖ), по крайней мере в старших возрастных группах, у детей,

Таблица 1

Активность антрального гастрита у *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей

Популяция	Наличие <i>CagA</i>	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
			I степени активности	II степени активности
Тувинцы	1. <i>CagA</i> +	33	13 (39,4)	20 (60,6)
	2. <i>CagA</i> -	26	12 (46,2)	14 (53,8)
Европеоиды, проживающие в Тыве	3. <i>CagA</i> +	30	8 (26,7)	22 (73,3)
	4. <i>CagA</i> -	42	28 (66,7)	14 (33,3)
Р ₃₋₄			<0,001	<0,001

Таблица 2

Активность антрального гастрита у *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей в разных возрастных группах

Популяция	Наличие <i>Cag A</i>	Возраст детей, годы	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
				I степени активности	II-III степени активности
Тувинцы	<i>CagA</i> +	1. 7-11	9	4 (44,4)	5 (55,6)
		2. 12-17	24	9 (37,5)	15(62,5)
	<i>CagA</i> -	3. 7-11	6	3 (50,0)	3 (50,0)
		4. 12-17	20	9 (45,0)	11 (55,0)
Европеоиды, проживающие в Тыве	<i>CagA</i> +	5. 7-11	8	3 (37,5)	5 (62,5)
		6. 12-17	22	5(22,7)	17 (77,3)
	<i>CagA</i> -	7. 7-11	11	10 (90,9)	1 (9,1)
		8. 12-17	31	18 (58,1)	13 (41,9)
Р ₅₋₇				<0,02	<0,02
Р ₆₋₈				<0,02	<0,02
Р ₇₋₈				<0,05	<0,05

у которых выявлен цитотоксический штамм, о чем свидетельствуют результаты исследований (табл. 1).

Однако ассоциация активности гастрита с *CagA*-штаммом имела различную выраженность у школьников из разных этнических популяций. У европеоидов, у которых был установлен *CagA*-штамм *H. pylori*, отмечено повышение активности антрального гастрита ($p < 0,001$). У тувинцев в равных условиях прослеживалась лишь незначительная тенденция к усилению активности воспалительного процесса ($p > 0,05$). Наличие этнических особенностей, заключающихся в различиях ассоциации активности антрального гастрита с инфицированием *CagA*-штаммом *H. pylori*, не зависело от возраста школьников (табл. 2). У большинства *CagA-H. pylori*-серопозитивных детей в популяции пришлого населения, как младшего, так и старшего школьного возраста, в антральном отделе диагностирован гастрит с высокой (II-III степень) активностью, которая была значительно выше, чем у *CagA-H. pylori*-серонегативных школьников ($p < 0,05$).

Различий в активности гастрита в теле желудка у школьников из популяций коренного и пришлого населения не установлено, но у *CagA-H. pylori*-серопозитивных школьников в обеих популяциях она была выше (табл. 3). Интересным представляется тот факт, что у европеоидов старшего возраста активность гастрита в теле желудка значительно ниже, чем в антральном отделе (II-III степень активности в теле желудка у 45,5% детей, в антральном отделе — у 77,3%; $p < 0,04$) (см. табл. 2; табл. 4). У школьников из популяции коренного населения различий данных показателей не отмечено, особенно это касается случаев с высокой (II-III степень) активностью гастрита.

Известно, что воспалительный процесс в СОЖ, инициированный *H. pylori*, как правило, изначально локализуется в антральном отделе желудка, а в последующем распространяется на его тело. Исходя из этого, можно предположить, какова скорость прогрессирования гастрита. Не исключено, что с увеличением возраста это приводит к повышению риска его исходов в атрофию

Таблица 3
Активность гастрита тела желудка, ассоциированного с *CagA*-штаммом *H. pylori*

Популяция	Наличие <i>CagA</i>	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
			I степени активности	II–III степени активности
Тувинцы	1. <i>CagA</i> +	33	16 (48,5)	17 (51,5)
	2. <i>CagA</i> -	26	21 (80,8)	5 (19,2)
Европеоиды, проживающие в Тыве	3. <i>CagA</i> +	30	18 (60,0)	12 (40,0)
	4. <i>CagA</i> -	42	36 (85,7)	6 (14,3)
P ₁₋₂			<0,02	<0,02
P ₃₋₄			<0,02	<0,02

Таблица 4
Активность гастрита тела желудка у *CagA H. pylori*-серопозитивных детей в разных возрастных группах

Популяция	Наличие <i>Cag A</i>	Возраст детей, годы	Число детей	Из них с гастритом, абс. (%)	
				I степени активности	II–III степени активности
Тувинцы	<i>CagA</i> +	1. 7–11	9	6 (66,7)	3 (33,3)
		2. 12–17	24	10 (41,7)	14 (58,3)
	<i>CagA</i> -	3. 7–11	6	4(66,7)	2 (33,3)
		4. 12–17	20	17 (85,0)	3 (15,0)
Европеоиды, проживающие в Тыве	<i>CagA</i> +	5. 7–11	8	6 (75,0)	2 (25,0)
		6. 12–17	22	12 (54,5)	10 (45,5)
	<i>CagA</i> -	7. 7–11	11	11 (100,0)	0 (0)
		8. 12–17	31	25 (80,6)	6 (19,4)
P ₂₋₄				<0,01	<0,01
P ₃₋₇				<0,05	<0,05
P ₆₋₈				<0,05	<0,05

СОЖ у детей с *CagA*-штаммом *H. pylori* из популяции коренных жителей.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о важной роли *CagA*-штамма *H. pylori* в развитии и прогрессировании гастрита у детей в популяциях коренного и пришлого населения Республики Тыва. Кроме того, у подавляющего большинства детей с *CagA-H. pylori*-ассоциированным гастритом в обеих популяциях уже в младшем школьном возрасте формируется высокоактивный процесс в антральном отделе желудка. При этом значимое сопряженное увеличение с возрастом активности гастрита в антраль-

ном отделе и теле желудка (в первую очередь II–III степени) у детей тувинцев может быть одним из проявлений патогенетических основ заболевания, которые определяют предрасположенность коренных жителей Тывы к развитию опухолевого процесса в СОЖ.

Полученные данные, по нашему мнению, также свидетельствуют о том, что формирование, течение и прогрессирование *CagA-H. pylori*-ассоциированного гастрита обусловлено влиянием генетических (этнических) особенностей организма человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 272 с. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnostics for gastric and intestine diseases. M.: Triada-X; 1998. 272 p].
2. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 480 с. [Gastroenterology: National manual/ Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR-Media, 2011. 480 p].
3. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Ушакова И.В. Рак желудка в регионе Сибири и Дальнего Востока (1991-2005 гг.). Сибирский онкол журн 2009; 33(3):36-43 [Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Ushakova I.V. Gastric cancer incidence in Siberia and Russian Far East (1991-2005). Sibirsky onkol zhurn 2009; 33(3):36-43].
4. Поливанова Т.В., Вишников В.А., Фурцев В.И., Мищик В.Н. Возрастные особенности течения гастрита у школьников Тывы. Вопросы детской диетологии 2013; 11(3):39-44 [Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Furtzev V.I., Mishchik V.N. Age-related specificities of the course of gastritis in schoolchildren of Tuva. Voprosy detskoj diyetologii 2013; 11(3):39-44].
5. Поливанова Т.В., Манчук В.Т., Вишников В.А., Гончарова М.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и ее ассоциация с клинико-морфологическими проявлениями гастродуоденальной патологии в этнических популяциях детей Республики Тывы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2013; 92(6):135-40 [Polivanova T.V., Manchuk V.T., Vshivkov V.A., Goncharova M.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its association with clinical morphological signs of gastroduodenal pathology in ethnic populations of the Tuva children. Pediatriya. G.N.Speranskiy journal 2013; 92(6):135-40].
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2003 [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data: Working with STATISTICA software package. M.: Mediasfera; 2003].
7. Цуканов В.В., Баркалов С.В., Тонких Ю.Л. и др. Распространенность CagA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири. Тер арх 2007; 2:15-8 [Tsukanov V.V., Barkalov S.V., Tonkikh Yu.L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* CagA positive strains and peptic ulcer in the Eastern Siberia population. Ther arch 2007; 2:15-8].
8. Шептулин А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 2:77-82 [Sheptulin A.A. *Helicobacter pylori* infection and stomach cancer: state-of-the-art. Ros z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 21(2):77-82].
9. Buzás G.M. *Helicobacter pylori*-2010. Orv Hetil 2010; 151(49):2003-10.
10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? *Helicobacter* 1997; 2 (Suppl. 1):17-24.
11. Talley N.J., Stanghellini V., Heading R.C. et al. Functional gastrointestinal disorders. Gut 1999; 45(2):1137-42.
12. Yahiro K., Wada A., Nakayama M. et al. Protein-tyrosine phosphatase alpha, RPTP alpha, is a *Helicobacter pylori* VacA receptor. J Biol Chem 2003; 278(21):19183-9.
13. Yamaoka Y., Reddy R., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* virulence factor genotypes in children in the United States: clues about genotype and outcome relationships. J Clin Microbiol 2010; 48 (7):2550-1.