ОБЗОР

УДК 616.33-006.6-02

РАК ЖЕЛУДКА И ГЕЛИКОБАКТЕР ПИЛОРИ

[1]Тойгонбеков А.К., [1]Осомбаев М.Ш., [1]Рамалданов Р.А., [1]Омурбаев Э.Э., [2]Макимбетов Э.К.

[1]Национальный центр онкологии и гематологии, Бишкек;
[2]Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

В данной обзорной статье приведены современные представления о роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в генезе рака желудка (РЖ). Одной из распространенных злокачественных опухолей у человека является РЖ. Ежегодно в мире регистрируется около одного миллиона случаев РЖ, при этом умирает более 2/3 больных. Связано это с поздней диагностикой, высокой долей запущенных и распространенных опухолей желудка, высокой агрессивностью, ранним и частым метастазированием, а также некоторыми биологическими особенностями опухоли. В последние годы доказана этиологическая роль такого инфекционного агента, как *H. Pylori*, в генезе различных раковых заболеваний, в том числе РЖ. Так, было выявлено, что около 800 тыс. случаев РЖ связаны с данной бактерией. Это произошло благодаря новым методам диагностики, таким как иммуноблоттинг. При этом показано, что *H. pylori* поражает в основном не кардиальный отдел желудка, вызывая злокачественное перерождение слизистой оболочки. Лечение геликобактерной инфекции желудка на основе этиотропной терапии является эффективной мерой профилактики рака желудка. При этом лечение *H. pylori* должно начаться как можно раньше, в ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: рак желудка, геликобактер пилори, некардиальный рак, заболеваемость

GASTRIC CANCER AND HELICOBACTER PYLORI

[1]Toygonbekov A.K., [1]Osombaev M.Sh., [1]Ramaldanov R.A., [1]Omurbaev E.E., [2]Makimbetov E.K.

[1]National Center of Hematology Oncology, Bishkek;
[2]Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

This review article presents current views on the role of Helicobacter pylori (H. pylori) in the etiology of gastric cancer (GC). One of the most common malignant tumors in humans is GC. Every year, about one million cases of rye are registered in the world, while more than 2/3 of patients die. This is due to late diagnosis, a high proportion of advanced and common stomach tumors, high aggressiveness, early and frequent metastasis, as well as some biological features of the tumor. In recent years, the etiological role of such an infectious agent as H. pylori at the etiology of various cancers, including GC. So, it was found that about 800 thousand cases of GC are associated with this bacterium. This was due to new diagnostic methods, such as immunoblotting. It is shown that H. Pylori mainly affects the non-cardiac part of the stomach, causing malignant degeneration of the mucous membrane. Treatment of Helicobacter pylori infection based on etiotropic therapy is an effective measure to prevent stomach cancer. At the same time, treatment of H. Pylori should begin as early as possible of the disease stage.

Keywords: gastric cancer, *Helicobacter pylori*, non-cardia gastric cancer, incidence

Согласно каскадной теории рака Корреа, некардиальный рак желудка обычно развивается через ряд изменений слизистой оболочки – от неатрофического до атрофического гастрита, кишечной метаплазии, затем дисплазии до аденокарциномы желудка. Поэтому атрофический гастрит и кишечная метаплазия обычно считаются предопухолевыми поражениями желудка. Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является важным инициирующим и стимулирующим этапом этого каскада канцерогенеза желудка. Исследованиями, проведенными в последние годы, подтверждено, что хроническое инфицирование специфической бактерией *H. pylori* вызывает определенную разновидность рака желудка (РЖ) – некардиальный рак, а иногда неходжкинскую лимфому из мантийных клеток [1].

Во всем мире в 2008 г. было зарегистрировано около 600 тыс. больных раком, вызванным геликобактером пилори. Необходимо отметить, что злокачественные новообразования могут быть вызваны различными инфекциями, например рак шейки матки в большинстве своем вызван вирусом папилломы человека, а лимфома Беркита – вирусом Эпштейна – Барр. В целом около 2 млн случаев рака из 13 млн (на 2008 г.), были вызваны инфекционными агентами (бактериями или вирусами) [2]. При этом геликобактер пилори был ответственен почти в одной трети случаев (32 %). Чаще всего это был рак желудка с локализацией в некардиальной его части [3].

Эти оценки глобального бремени основаны на соответствующей доле *H. pylori*, которая представляет собой долю раковых заболеваний, не имевших места, если бы

H. pylori отсутствовал в мировом населении [4]. Количественная оценка этой доли требует точной оценки как относительного риска, так и распространенности инфекции в отдельных случаях. Этим усилиям препятствовала низкая чувствительность серологических тестов в случаях НККЖ [5]. Атрофия желудка является предвестником развития РЖ, который снижает бактериальную нагрузку и, следовательно, приводит к снижению антительного ответа, снижая чувствительность серологических тестов. Наиболее надежными считаются проспективные исследования, в которых проба крови для исследования *H. pylori* была взята задолго до постановки диагноза рака желудка. Так, некоторые авторы использовали объединенный анализ 11 исследований, в которых забор крови происходил по крайней мере за 10 лет до развития РЖ [6]. При этом обобщенный анализ показал, что средний показатель распространенности *H. pylori* в случаях болезни, по сравнению с контролем, составил 90%, а соответствующий относительный риск составил 5,9, что дает долю на *H. pylori,* равную 74,7% для НККЖ. При этом эта оценка доли *H. pylori* в НККЖ может быть заниженной. В последние годы накопились данные о том, что такой метод диагностики, как иммуноблоттинг (western blot), более чувствителен к обнаружению антител против *H. pylori*, чем иммуноферментный анализ (ИФА) [7].

Цель обзора – изучить по данным литературы роль геликобактера пилори в развитии рака желудка, в частности некардиального типа опухоли, а также провести оценку атрибутивной доли *H. pylori* в глобальном бремени рака желудка.

Материалы и методы исследования

Обзор литературы был проведен в системах Pubmed и Web of Science, используя следующие ключевые слова: «хеликобактер», «иммуноблоттинг», «вестерн-блот», «ИФА» и «новообразования желудка». Мы включили проспективные исследования и исследования методом случай-контроль, в которых сравнили риск развития НККЖ у лиц с раком и без него, где использовался как ИФА, так и иммуноблоттинг с множественными антигенами для выявления *H. pylori*. Исследования, в которых иммуноблоттинг использовался только для выявления антител к белку CagA, экспрессируемому некоторыми штаммами *H. pylori*, не включались. Результаты проспективных исследований были объединены с помощью мета-анализа фиксированных эффектов, чтобы дать объединенные оценки относительного риска и распространенности *H. pylori* в случаях рака. Эти объединенные оценки были применены к расчету доли для *H. pylori* при НККЖ, а затем к бремени связанных с инфекцией раковых заболеваний во всем мире [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Несколько опубликованных исследований по НККЖ напрямую сравнивали ИФА с иммуноблоттингом, и все они были с использованием коммерческого теста Helico Blot 2.1 (Genelabs Diagnostics, Сингапур). При этом исследователи подчеркивают роль CagA-позитивных штаммов *H. pylori*, поскольку тест Helico Blot 2.1 включает полоску 116kDa (CagA) для обнаружения антител против CagA. Также было показано, что все случаи, которые были положительными для *H. pylori*, тоже были CagA-положительными (65/65). В другом исследовании все случаи, за исключением одного, тоже были CagA-позитивными (81/82) [9]. Следующее исследование не сообщило о конкретных результатах для CagA теста. Как отмечают C.A. González и др. (2012 г.), доля для *H. pylori* может быть недооценена недифференцированной и неправильной классификацией статуса *H. Pylori*. Тест Helico Blot 2.1 имеет чувствительность 95,6% (95% доверительный интервал (ДИ) = 91,5–99,6) и специфичность 92,6% (95% ДИ: 91,5–96,2) [10].

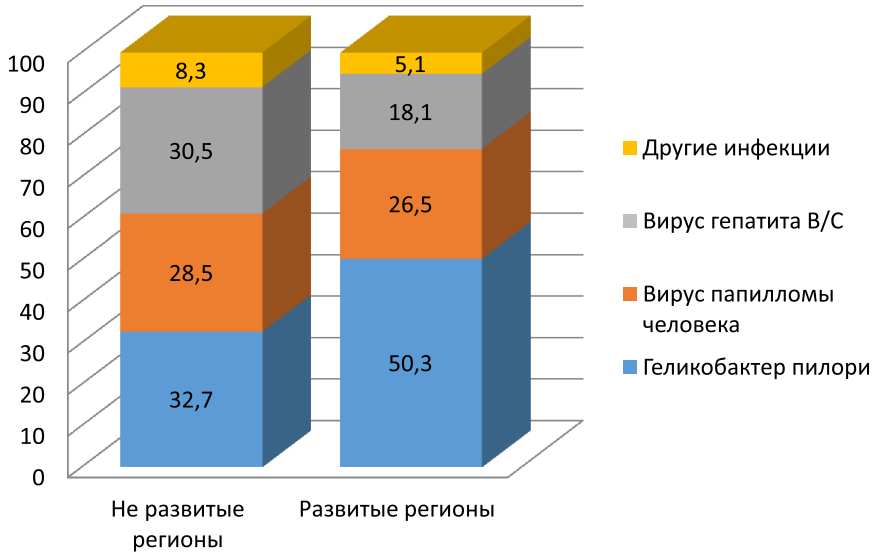
Другие проспективные исследования показали стабильно более высокую распространенность *H. pylori* среди случаев рака и стабильно более высокие относительные риски при использовании иммуноблоттинга по сравнению с ИФА, тогда как в исследовании случай-контроль не было обнаружено различий между результатами ИФА и иммуноблоттингом [11]. Поиск литературы также обнаружил поперечное исследование среди 54 китайских пациентов, проходивших эндоскопию верхних отделов ЖКТ с использованием более раннего теста Helico Blot 2.0 [12]. При объединении результатов трех проспективных исследований распространенность случаев рака составляет 82,6% по ИФА и 94,6% по иммуноблоттингу, а относительный риск равен 4,77 (95% ДИ: 3,56–6,39) и 17,0 (95% ДИ: 11,6–25,0) соответственно. По данным иммуноблоттинга доля *H. pylori* при НККЖ составляет 89,0%. По сравнению с предыдущей оценкой доли в 74,7% это означает, что приблизительно 120 000 дополнительных случаев НККЖ связаны с инфекцией *H. pylori*, в общей сложности около 780 000 случаев (6,2% вместо 5,2% всех раковых заболеваний). Таким образом, инфекция *H. pylori* была

ответственна за 36,3% из 2,2 млн случаев рака, вызванных инфекциями во всем мире в 2008 г. Эта доля выше у мужчин (46,7%), чем у женщин (26,2%), и выше в более развитых (50,3%), чем в менее развитых регионах (32,7%) [13].

На рисунке показано распределение раковых заболеваний, обусловленных инфекционным агентом, в пределах более развитых и менее развитых регионов мира. Как отмечалось, *H. pylori* является одним из четырех инфекционных агентов, которые доминируют в инфекционных причинах рака. Другие инфекционные причины – это вирус папилломы человека (вызывающий рак шейки матки, некоторые аногенитальные и орофарингеальные виды рака); вирус гепатита В (гепатоцеллюлярная карцинома) и вирус гепатита С (гепатоцеллюлярная карцинома и неходжкинская лимфома). С учетом пересмотренной доли *H. pylori*, данный фактор остается наиболее важным инфекционным агентом, вызывающим рак, особенно в более развитых странах, где он несет половину бремени связанных с инфекцией раковых заболеваний. В мало развитых государствах, как видно из рисунка, эта доля в 1,5 раза ниже. Однако для гепатитов В и С, наоборот, распространенность их в неразвитых странах выше, чем в экономически развитых государствах [14].

В других проспективных исследованиях, проведенных в Европе, Японии и Австралии, было показано, что множественный антиген иммуноблоттинга существенно увеличивает обнаружение *H. pylori* по сравнению с ИФА в случаях, но не в контроле. Это дифференциальное увеличение приводит к более высоким коэффициентам шансов для НККЖ. В отличие от этого, аналогичные результаты для ИФА и иммуноблоттинга в исследовании методом случай-контроль показывают, что иммуноблоттинг не может обязательно преодолеть известную трудность обнаружения *H. pylori* методом ИФА у людей с прогрессирующими предраковыми поражениями [15].

Данные о более высокой доле для *H. pylori* при НККЖ поступают исключительно из групп низкого риска. Стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости РЖ у мужчин составляет 4,9 на 100 000 человеко-лет в Швеции, 6,7 в Австралии и колеблется между 4,9 и 11,0 (медиана 7,5) в 10 европейских странах, участвующих в Европейском проспективном исследовании. Таким образом, люди с инфекцией *H. pylori* относятся к подгруппе высокого риска. Экстраполяция этой оценки и доли в 89,0% на мировое население, включая страны с высоким риском развития РЖ, оправдана отсутствием других сильных факторов риска. Эти оценки включены в модель неправильной классификации для оценки доли с поправкой на ложноположительные и отрицательные результаты. Это дало 95% ДИ от 89,8% до 100,0% для атрибутивной доли. Несмотря на то, что ДИ соответствует 100%, этих статистических данных недостаточно для классификации *H. pylori* как необходимой причины НККЖ. Так, показано, что около 10% карцином желудка содержат вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Роль ВЭБ и его взаимодействие с *H. pylori* до конца не изучены: возможно, что ВЭБ является самостоятельной причиной, но меньших случаев НКРЖ [16].



Распространенность инфекций в странах мира

Распространенность CagA в случаях рака составила 96,0%, а относительный риск CagA составил 11,3 (95% ДИ: 5,64–22,7), в отличие от низкой распространенности и нулевого относительного риска для *H. pylori* в целом. Это подкрепляет выводы предыдущих исследований, которые дополнили обнаружение *H. pylori* методом иммуноблоттинга CagA. Эти предыдущие исследования были основаны на гипотезе, что антитела CagA более устойчивы, чем антитела к поверхностным антигенам *H. pylori*, и поэтому являются более чувствительным маркером к прошлому инфицированию CagA-положительным штаммом. Следует, однако, отметить, что эта гипотеза принимается не всеми авторами и дополнительные доказательства роли CagA-позитивных штаммов *H. pylori* получены в результате исследований предраковых поражений, которые позволяют выявлять и типировать их с помощью ПЦР на биоптатах желудка. Такие исследования показали сильную поперечную связь между cagA-позитивными штаммами и тяжестью предраковых поражений и повышенную прогрессию среди CagA-позитивных штаммов, которые также имеют более вирулентный генотип vacA s1/m2 [17].

Аденокарцинома желудка является одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире, а инфекция *Helicobacter pylori* является самым сильным известным фактором риска развития этого заболевания. Хотя когда-то считалось, что желудок является стерильной средой, теперь известно, что в нем обитает много видов бактерий, что приводит к сложному взаимодействию между *H. pylori* и другими обитателями желудочной микробиоты. В дополнение к роли факторов вирулентности *H. pylori*, генетических полиморфизмов хозяина и диеты, в настоящее время становится ясно, что компоненты желудочно-кишечной микробиоты могут также влиять на патогенез, вызванный геликобактером пилори. Так, L.E. Wroblewski и др. (2016 г.) обсудили новые данные, касающиеся микробиоты желудка у людей и животных, а также изменения, происходящие в составе микробиоты желудка в присутствии инфекции *H. pylori*, которые могут увеличить риск развития РЖ [18].

В дополнение к этому T. Alarcón и др. (2017 г.) считают, что другие микроорганизмы, помимо *H. pylori*, могут колонизировать слизистую оболочку желудка и что разнообразная экосистема микробиоты желудка отличается от полости рта и пищевода, а также от тонкого и толстого кишечника. *H. pylori*, по-видимому, является наиболее важным членом желудочной микробиоты с наибольшим относительным изобилием, когда он присутствует, но когда он отсутствует, желудок имеет разнообразную микробиоту. Протеобактерии, *Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes и Fusobacteria* являются наиболее распространенными типами, как у *H. pylori*-позитивных, так и у *H. pylori*-негативных пациентов. Комменсальная флора желудка может играть определенную роль в канцерогенности, ассоциированной с *H. pylori*, и описаны различия в составе микробиоты желудка у больных РЖ, кишечной метаплазией и хроническим гастритом. Микробиота желудка постепенно изменялась от неатрофического гастрита к кишечной метаплазии и далее к раку желудка (тип кишечный) [19].

Открытие *Helicobacter pylori* опровергло общепринятую догму о том, что желудок является стерильным органом и что значения pH<4 способны стерилизовать желудок. *H. pylori* являются этиологическим агентом, связанным с гастритом, гипохлоргидрией, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и раком желудка [20, 21]. В настоящее время считается, что человеческий желудок поддерживает бактериальное сообщество, состоящее, возможно, из 100 видов бактерий, влияющих на гомеостаз желудка [22, 23]. Другие бактерии, колонизирующие желудок, также могут влиять на *H. pylori*-ассоциированный патогенез желудка путем создания активных форм кислорода и азота и модуляции воспалительных реакций [24].

Несмотря на потенциальные преимущества эрадикации *H. pylori* в профилактике РЖ, остается еще более спорным вопрос о том, будет ли наличие предопухолевых поражений исключать преимущества эрадикации в профилактике рака. Тем не менее, основываясь на последних данных, лечение *H. pylori* все еще должно быть рекомендовано лицам с существующими предопухолевыми поражениями в надежде снизить риск развития РЖ. Недавно пересмотренные руководящие принципы из восточных стран (Китай, Япония и Корея) и Европы (доклад Маастрихтского консенсуса IV) поддерживают эрадикацию *H. pylori* для снижения риска развития РЖ [25].

Выводы

Helicobacter pylori является первым официально признанным бактериальным канцерогеном и одним из наиболее известных патогенов человека, так как более половины населения мира колонизировано этой грамотрицательной бактерией. Если не лечить, колонизация обычно сохраняется на всю жизнь. Обсемененность желудка

геликобактером пилори служит пусковым фактором в генезе различных желудочно-кишечных заболеваний, от хронического гастрита без клинических проявлений до язвы желудка. При отсутствии лечения это может привести к раку желудка или лимфоме. Исход заболевания является результатом сложного взаимодействия между хозяином и бактерией. Полиморфизм генов иммунной системы хозяина и секреция желудочной кислоты в значительной степени определяют способность бактерии колонизировать определенную желудочную нишу. Бактериальные факторы вирулентности, такие как цитотоксин-ассоциированный ген патогенности белка CagA и вакуолизирующий цитотоксин VacA, способствуют этой колонизации слизистой оболочки желудка и впоследствии, по-видимому, модулируют иммунную систему хозяина. Иммуноблоттинг предпочтительнее ИФА в диагностике не кардиального рака желудка. Эрадикация *H. pylori* является наилучшим подходом в предотвращении развития и последующего прогрессирования предопухолевых поражений желудка. Лечение *H. pylori* в идеале должно проводиться на ранней стадии до развития предопухолевых поражений желудка, чтобы иметь наилучший долгосрочный результат.

Список литературы

1. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 100b: a review of human carcinogens: biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2012. P. 235.

2. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012. vol. 13. P. 607–615.

3. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut. 2001. vol. 49. P. 347–353.

4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer. 2010. vol. 127. P. 2893–2917.

5. Manuel Amieva, Richard M Peek Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. Gastroenterology. 2016. vol. 150 (1). P. 64–78.

6. Wang F., Meng W., Wang B., Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. Cancer Lett. 2014. vol. 10. no. 345 (2). P. 196–202.

7. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., Tu Y.K., Liao W.C., Wu M.S., Graham D.Y. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2016 vol. 150 (5). P. 1113–1124.

8. Jin Young Park, David Forman, Langgeng Agung Waskito, Yoshio Yamaoka and Jean E. Crabtree. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. Toxins. 2018. vol. 10. no. 163. P. 8–20.

9. Mitchell H., English D.R., Elliott F., Barret J.H., Giles G.G., Forman D. Immunoblotting using multiple antigens is essential to demonstrate the true risk of Helicobacter pylori infection for gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. vol. 28. P. 903–910.

10. González C.A., Megraud F., Buissonniere A., Lujan Barroso L., Agudo A., Duell E.J. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. Ann. Oncol. 2012. vol. 23. P. 1320–1324.

11. Simán J.H., Engstrand L., Berglund G., Florén C.H., Forsgren A. Evaluation of western blot CagA seropositivity in Helicobacter pylori seropositive and seronegative subjects. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2005. vol. 12. P. 304–309.

12. Plummer M., van Doorn L.J., Franceschi S., Kleter B., Canzian F., Vivas J., Lopez G., Colin D. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. J. Natl. Cancer Inst. 2007. vol. 99. P. 1328–1334.

13. González C.A., Figueiredo C., Lic C.B., Ferreira R.M., Pardo M.L., Ruiz Liso J.M., Alonso P., Sala N., Capella G., Sanz-Anquela J.M. Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. Am J Gastroenterol. 2011. vol. 106. P. 867–874.

14. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriyama Y., Toyoda T., Cao X. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of Helicobacter Pylori and Beyond. Int. J. Mol. Sci. 2017. vol. 3. no. 18 (8). P. 1699.

15. Suzuki H., Mori H. Gastric Cancer after Helicobacter pylori Eradication. Gan To Kagaku Ryoho. 2018. vol. 45(8). P. 1123–1127.

16. Thorell K., Bengtsson-Palme J., Liu O.H., Palacios Gonzales R.V., Nookaew I., Rabeneck L., Paszat L., Graham D.Y., Nielsen J., Lundin S.B., Sjöling Å. *In Vivo* Analysis of the Viable Microbiota and Helicobacter pylori Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis. Infect Immun. 2017. vol. 20. no. 85 (10). P. 00031–17.

17. Sgambato D., Miranda A., Romano L., Romano M. Gut microbiota and gastric disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2017. vol. 63. no. 4. P. 345–354.

18. Wroblewski L.E., Peek R.M. Jr. Helicobacter pylori, Cancer, and the Gastric Microbiota. Adv. Exp. Med. Biol. 2016. vol. 908. P. 393–408.

19. Alarcón T., Llorca L., Perez-Perez G. Impact of the Microbiota and Gastric Disease Development by Helicobacter pylori. Curr Top Microbiol Immunol. 2017. vol. 400. P. 253–275.

20. Sheh A., Fox J.G. The role of the gastrointestinal microbiome in Helicobacter pylori pathogenesis. Gut Microbes. 2013. vol. 4. no. 6. P. 505–531.

21. Kusters J.G., van Vliet A.H., Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19 (3). P. 449–490.

22. Park C.H., Lee A.R., Lee Y.R., Eun C.S., Lee S.K., Han D.S. Evaluation of gastric microbiome and metagenomic function in patients with intestinal metaplasia using 16S rRNA gene sequencing. Helicobacter. 2019. vol. 24. no. 1. P.12547. DOI: 10.1111/hel.12547.

23. Liu K.S., Wong I.O., Leung W.K. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. World J. Gastroenterol. 2016. vol. 21. no. 22 (3). P. 1311–1320.

24. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z.G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. Gastric Cancer. 2016. vol. 19. P. 166–175.

25. Li W.Q., Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., Li J.Y., Shen L., Pan K.F., Liu W.D., Hu Y., Han Z.X. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. J. Natl. Cancer. Inst. 2014. vol. 106. P. 180–185.