УДК 616-022.7-02:579.835]:616.33-006.6-084
DOI http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-42

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)

Л. М. Нікуліна [1], Г. А. Соловйова [1, 2]

[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

[2] Універсальна клініка «Оберіг», Київ

Роль високотоксигенних CagA- та VacA-штамів Helicobacter pylori у канцерогенезі шлунка. Огляд літератури

Рак шлунка посідає 4-те місце серед причин смерті від онкологічних захворювань у світі. До чинників ризику раку шлунка відносять генетичну схильність, зловживання алкоголем, тютюнокуріння, низький соціально-економічний рівень, особливості харчування, вірус Епштейна—Барр та інфекцію *Helicobacter pylori*. Бактерія *H. pylori* — єдиний статистично доведений чинник ризику раку шлунка. Останній розвивається у менше ніж 3 % пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, що свідчить про унікальний спосіб взаємодії між імунною відповіддю господаря та факторами вірулентності *H. pylori*, що відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні патологічного процесу в слизовій оболонці шлунка. Експресія онкогенного білка, асоційованого з цитотоксином, гена А (CagA), цитотоксину А (VacA), який спричиняє утворення вакуолей в епітеліоцитах слизової оболонки шлунка, і зовнішнього запального білка має важливе значення для патогенезу. Розглянуто взаємозв'язки між чинниками вірулентності *H. pylori* та господарем, що необхідно для кращого розуміння патогенезу та профілактики канцерогенезу. Стратегією профілактики раку шлунка є ерадикаційна терапія, яка ускладнюється ростом резистентності до антимікробних препаратів. Лише незначну кількість праць присвячено вивченню впливу факторів патогенності *H. pylori* (CagA+ і VacA+) на розвиток атрофії, кишкової метаплазії та дисплазії. У літературі мало даних про відмінність за антибіотикорезистентністю між високотоксигенними і нетоксигенними штамами *H. pylori*.

Мета роботи — представити сучасні дані про вплив високотоксигенних CagA+- і VacA+-штамів H. pylori на процеси канцерогенезу шлунка та визначити їхню роль у резистентності до кларитроміцину. Вивчення зв'язку високотоксигенних штамів CagA та VacA з клінічними і морфологічними виявами гастриту і антибіотикорезистентністю дасть змогу запобігти прогресуванню передракових змін та використовувати ефективну тактику лікування.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, рак шлунка, атрофія, кишкова метаплазія, CagA, VacA, резистентність до кларитроміцину.

Онкологічні захворювання важають основною причиною смертності у світі. Провідні місця у структурі онкологічної захворюваності посідають новоутворення шлунково-кишкового тракту. На рак шлунка (РШ) припадає близько 50 % від усіх пухлин шлунково-кишкового тракту. Він посідає 4-те місце в структурі смертності та 5-те місце серед злоякісних захворювань у світі [54]. За даними ВООЗ, від РШ щорічно помирає близько 800 тис. осіб. У 2020 р. у світі виявлено 1 089 103 нових випадків РШ, з них в Азії — 75,3 %, у Північній Америці — 2,7 %, у Латинській Америці — 6,2 %, в Африці — 3,0 %, в Європі — 12,5 %. Понад 70 % випадків припадає на країни, що розвиваються [54].

Україна належить до регіону з високим рівнем захворюваності на РШ. За даними 2020 р., кількість хворих на РШ у нашій країні становила 27 407 (76,8 випадку на 100 тис. населення). Серед хворих кількість чоловіків переважала таку жінок в 1,5 разу [5]. В Україні високі показники занедбаності злоякісних новоутворень шлунка, оскільки більшість хворих (55,5 %) із числа вперше виявлених не прожили й одного року після встановлення діагнозу [5]. Рання діагностика РШ значно збільшує виживаність. Так, 5-річна виживаність становить 90—95 % [5]. Тому

© 2022 Автори. Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND

своєчасне виявлення чинників ризику розвитку РШ є важливою медико-соціальною проблемою.

Чинники ризику раку шлунка

До чинників ризику РШ відносять генетичну схильність, зловживання алкоголем, тютюнокуріння, низький соціально-економічний рівень, особливості харчування, вірус Епштейна — Барр та інфекцію *Helicobacter pylori* [63].

Гени метаболічних ферментів, які впливають на генетичну схильність до РШ, переважно кодують ферменти, які належать до системи цитохрому Р450 (CYP450). Ця система може каталізувати проканцерогени, що атакують внутрішньоклітинні біологічні макромолекули та утворюють аддукти ДНК. Виявлено генетичний поліморфізм у 7 генах CYP *(CYP1A1, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6 і CYP2E1),* з них *CYP1A1, CYP2E1* та *CYP2C19* є основними генами, пов'язаними з генетичною схильністю до РШ [38]. Підтверджено, що поліморфізм гена p53CD72 також може бути пов'язаний з генетичною схильністю до РШ [38, 64]. Особи із мутацією в гені *CDH1*, який кодує білок Е-кадгерин та регулює міжклітинну адгезію, клітинну рухливість і проліферацію епітеліальних клітин, мають 80 % ризик виникнення РШ [51]. Установлено роль функціонального поліморфізму генів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) [38, 44, 48, 57].

Існує зв'язок між вживанням алкоголю та підвищеним ризиком РШ. За даними метааналізу [39], вживання алкоголю збільшує ризик РШ (відношення шансів (ВШ) 1,39, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,20—1,61), тоді як особи, які не вживають алкоголю, не мають підвищеного ризику РШ (ВШ 0,71; 95 % ДІ 0,61—0,84). Особи з поліморфізмом ALDH2 (альдегіддегідрогеназа-2) мають вищий ризик розвитку РШ, опосередкованого алкоголем, навіть при споживанні помірних доз [26, 33, 40]. R. Maejima та співавт. довели, що вживання дози етанолу особами з дефіцитом ALDH2 призводить до збільшення вмісту ацетатальдегіду у шлунковому соку в 5 разів [40].

Тютюнокуріння спричиняє хронічні запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, зокрема виразки [45]. Хронічне запалення може ініціювати канцерогенез через індукцію геномної нестабільності. У метааналізі, проведеному у китайській популяції [37], виявлено, що ризик РШ у курців збільшується залежно від кількості випалених цигарок і тривалості тютюнокуріння. Ризик збільшується на 50 % при випалюванні 20 цигарок на добу та на 14 % — із кожним 10-річним збільшенням стажу тютюнокуріння [33, 37, 45].

Підвищують ризик РШ також вживання червоного м'яса, перероблених м'ясних продуктів і солі, зменшують ризик — середземноморська дієта із достатньою кількістю свіжих фруктів та овочів [9]. Вживання солі посилює запалення слизової оболонки шлунка (СОШ) і канцерогенну дію N-метил-N-нітро-N-нітрозогуанідину [60]. Рак шлунка частіше виникає у популяціях, які споживають багато солі та маринованих продуктів, наприклад, у японців. Установлено, що в японців, які емігрували до США і дотримуються західної дієти, РШ спостерігається значно рідше, ніж у тих, хто дотримується традиційного харчування [57]. Червоне м'ясо підвищує ризик РШ, спричиняючи утворення N-нітрозосполук [9, 19].

F. H. Lui та співавт. продемонстрували, що ризик РШ відрізняється в етнічних групах, які проживають у межах однієї країни. У США захворюваність на РШ серед американців азійського походження становить 15,6 на 100 тис. населення, серед іспаномовного населення — 12,9 на 100 тис. населення, серед афроамериканців — 12,8 на 100 тис. населення, серед європеоїдів — 7,4 на 100 тис. населення. Таким чином, найвищий рівень РШ притаманний американцям азійського походження [17, 29]. Рак шлунка частіше трапляється у суб'єктів із низьким соціально-економічним рівнем [36].

Вірус Епштейна — Барр також асоціюється з розвитком РШ. За даними метааналізу G. Murphy та співавт. (понад 15 тис. пацієнтів), поширеність цієї інфекції серед хворих на РШ становить 8,7 % [22].

Основним чинником ризику розвитку РШ вважають інфекцію *H. pylori*, оскільки вона спричиняє 660 тис. випадків раку, з них 650 тис. — некардіальний РШ [14].

H. pylori — канцероген I класу раку шлунка

H. *pylori* — грамнегативна бактерія, класифікована Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC) як канцероген I класу [24]. Близько 90 % випадків РШ у світі пов'язані із хронічною *H. pylori*-інфекцією [14, 23, 24, 63]. Л. І. Аруїн [1] зазначав, що для гастриту, асоційованого з *H. pylori* характерне тривале хронічне запалення, яке призводить до порушення системи оновлення клітин шлунка. У результаті колонізації *H. pylori,* змінюються процеси проліферації і апоптозу, з'являються мішені для дії мутагенних та канцерогенних речовин, виникає атрофія, пізніше — метапластичні, диспластичні та неопластичні зміни СОШ шлунка. Ці зміни називають каскадом P. Correa [12, 13]. Атрофія слизової

оболонки — це передраковий стан (ризик розвитку раку зростає багаторазово). Кишкова метаплазія розвивається паралельно з атрофією та є її маркером. Зв'язок між атрофією слизової оболонки та дисплазією/неоплазією епітелію не викликає сумніву. Послідовність подій дисплазія → неоплазія → рак неминуча, щодо цього немає альтернативної думки [12, 13, 27, 46]. Інфіковані *H. pylori* мають у 3—6 разів вищий ризик розвитку РШ [27]. Ризик розвитку РШ також підвищується відповідно до тяжкості атрофічного гастриту [55]. У дослідженні M. Tatsuta і співавт. пацієнти із поширеним фундальним атрофічним гастритом мали ризик виникнення РШ у 5,76 разу вищий, ніж особи з низьким ступенем поширення [55]. Ризик РШ збільшується у пацієнтів з тяжким атрофічним гастритом антрального відділу у 18 разів, при розвитку атрофії в антральному і фундальному відділах — у 90 разів [12, 13, 27, 46, 55]. У пацієнтів із кишковою метаплазією ризик розвитку РШ збільшується у 10 разів [27, 46]. Однак в інфікованих *H. pylori* РШ розвивається в 1—2 % випадків [12, 13, 27, 46]. Імовірно, це залежить від взаємозв'язків між *H. pylori* та організмом людини, що є предметом наукових дискусій.

Взаємозв'язки H. pylori з організмом господаря

Деякі автори вважають, що *H. pylori* може бути коменсалом у симбіотичних стосунках з організмом людини [34]. Цей стан можливий, коли *H. pylori* знижує патогенні та вірулентні властивості, а імунна система господаря має механізми протиінфекційного захисту [34]. Інші автори стверджують, що терміни «сапрофіт» і «коменсал» не слід застосовувати щодо *H. pylori* [1, 12, 13, 27, 63]. Мутації *H. pylori* призводять до утворення нових штамів, які володіють більшою вірулентністю та патогенністю [28, 53]. Здатність *H. pylori* до тривалої персистенції провокує розвиток запальної інфільтрації СОШ [1, 12, 13, 27, 44]. Інфікування цим мікроорганізмом спричиняє розвиток імунної відповіді. Під час адгезії *H. pylori* до СОШ епітеліоцити активують продукцію кількох видів протеїнкіназ (ERK, p38, JNK), які регулюють процес запалення. JNK активується переважно при інфікуванні CagA+-штамами *H. pylori*, що зумовлює виразніший запальний процес [44, 48, 58]. Каскад запальних реакцій активується завдяки синтезу епітеліальними клітинами прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-8 і фактора активації нейтрофілів, найвищий рівень яких спостерігається при інфікуванні штамами CagA+ та OipA+ [16, 48, 58]. Розвивається Th-1-залежна запальна відповідь, яка підтримується Th17, Th22 і Tfh-популяціями клітин [47, 58], що спричиняє хронічну персистенцію бактерії без виразних симптомів та виявів. При ослабленні властивостей, що модулюють, регуляторних Т-лімфоцитів і активації популяції прозапальних цитокінів виникають виразні деструктивно-запальні зміни СОШ [44, 47]. Низька імуногенність продуктів життєдіяльності та мембранних антигенів *H. pylori* відіграють ключову роль у зниженні імунної відповіді макроорганізму. Схожість О-антигену ліпополісахаридів *H. pylori* з антигенами груп крові людини за системою Lewis призводить до розвитку молекулярної мімікрії та імунної толерантності, що дає змогу *H. pylori* уникати імунної відповіді господаря. О-специфічний антиген найчастіше трапляється у CagA+-штамів *H. pylori* [16, 44, 58]. Вважають, що саме тому ці штами частіше спричиняють розвиток автоімунних реакцій і призводять до формування атрофічного гастриту [58]. Виявлено, що активну імунну відповідь зумовлюють бактерії, які мають фактори вірулентності, тому, незважаючи на те, що взаємодія *H. pylori* та господаря відіграє важливу роль у патогенезі захворювання, фактори вірулентності бактерії часто є ключовими.

Фактори вірулентності H. pylori

ДНК *H. pylori* містить понад 1500 генів, але патогенність бактерії визначається кількома десятками з них. Дію факторів вірулентності *H. pylori* можна розділити на три основних патогенних процеси: колонізація, імунна «втеча» та індукція захворювання. До факторів вірулентності, які беруть участь у колонізації, належать джгутики, уреаза і зовнішньомембранні білки. CagA, CagPAI і VacA беруть участь в імунній «втечі» та індукції захворювання [18, 28, 53].

Джгутики *H. pylori* складаються з мембрани, філаментних структур, ліпополісахаридів та білків. Рух і біосинтез джгутиків контролюється майже 40 генами. *H. pylori* має від чотирьох до восьми джгутиків, які забезпечують її рух у СОШ. Це безпосередньо призводить до пошкодження регенерації клітин. Рух *H. pylori* у СОШ знижує в'язкість шлункового слизу за рахунок підвищення pH. Що більше джгутиків, то швидше *H. pylori* переміщується у кислому шлунковому середовищі [4, 28, 53].

Другим фактором вірулентності, який дає змогу *H. pylori* виживати та розмножуватися у кислому середовищі, є уреаза. Гени *ureA* і *ureB* кодують структурні субодиниці ферменту, *ureB* забезпечує хемотаксис лейкоцитів, *ureA* посилює запалення

СОШ за рахунок утворення NO під впливом специфічної синтетази. Переміщення молекул сечовини у цитоплазму *H. pylori* відбувається за допомогою гена *ureI*. Кінцевим продуктом гідролізу сечовини є аміак, який володіє цитотоксичним ефектом щодо клітин СОШ [4, 28, 53].

До білків зовнішньої мембрани *H. pylori* належать BabA, SabA, AlpA, AlpB, HopZ, HopQ, OipA. BabA (Blood group associated binding adhesion) — це білок, що опосередковує прикріплення *H. pylori* до клітин шлункового епітелію. Ген *BabA* визначає процес адгезії при взаємодії із системою антигенів Lewis на СОШ. Попередні результати наукових досліджень щодо підвищеної поширеності штамів BabA2 у пацієнтів із карциномою шлунка слід інтерпретувати з обережністю, тому що ген *BabA* не є визначальним чинником для експресії адгезину [25, 53]. Ген *SabA* (sialic acid-binding adhesin) сприяє зв'язуванню мікроорганізму із сіаловмісними структурами СОШ, персистенції *H. pylori* та підтримці хронічного запалення. *Alp A/B* (adherence-associated lipoprotein A and B) — гомологічні гени *H. pylori*, які кодують синтез однойменних адгезинів. AlpB також бере участь в утворенні біоплівок [50, 53]. Гени сімейства *Hop* забезпечують утворення специфічних протеїнів, які призводять до колонізації *H. pylori* у СОШ [30]. Ген *OipA* (outer inflammatory protein) виявляють у всіх *H. pylori*-інфікованих суб'єктів. Він може мати два стани: функціональний (on) — фактор вірулентності та нефункціональний (off) [4, 53]. Пацієнти із першим генотипом мають високе обсіменіння *H. pylori* та виразну нейтрофільну інфільтрацію. Ген *OipA* (on) асоціюється із CagA+-статусом [28, 53].

Ген *VacA* (vacuolating cytotoxin gen A) кодує синтез цитотоксину, який спричиняє утворення вакуолей в епітеліоцитах СОШ. Він впливає на АТФазу V типу, що призводить до створення кислого внутрішньоклітинного середовища і переходу аміаку та води всередину клітини. Потім вакуолі набухають, зливаються одна з одною та спричиняють розрив цитоплазматичної мембрани і клітинної смерті. Активність VacA залежить від складу гена, а саме від активності підтипів s (s1, s2) та m (m1 і m2). Штами s1m1 характеризуються максимальною цитотоксичною активністю, тоді як штами s2m2 малопатогенні. Поліморфізм VacA у певній ділянці гена збільшує ризик РШ [4, 6, 18, 20, 32].

Острівці патогенності (PAI) — це геномні елементи, які несуть один або більше генів вірулентності, виявляються в геномі патогенних бактерій, але відсутні в непатогенних ізолятах того самого виду. Маркером «острівця патогенності» *H. pylori* вважають цитотоксин-асоційований ген A (cytotoxin associated gene A) — *CagA*. Більшість патогенних властивостей *H. pylori* пов'язані саме з наявністю *CagA* у її геномі. Ген *CagA* виявляють у 50—60 % штамів *H. pylori* [18, 53, 56]. Ген *CagA* порушує регенерацію СОШ, спричиняє трансепітеліальне проникнення *H. pylori* в СОШ, бере участь у секреції прозапальних цитокінів. Проникаючи в клітини епітелію шлунка, *CagA* порушує внутрішньоклітинну взаємодію і структуру епітеліоцитів та зменшує їхню регенераторну здатність. Виділяють два типи CagA (східноазійський (ABD) і західний (ABC)), які відрізняються за послідовністю амінокислот. Рак шлунка тісніше пов'язаний із типом ABD [18, 56].

Установлено взаємозв'язок між генотипами CagA і VacAs: у більшості CagA-позитивних пацієнтів виявляється VacAs1. Таким чином, VacAs1, імовірно, є фактором патогенності *H. pylori*, який доповнює вірулентні властивості CagA [18, 20, 32]. Штами *H. pylori* поділяють на дві великі групи залежно від наявності *CagA* і *VacA*. *H. pylori* I типу містять гени *CagA* і *VacA*, володіють найбільшою вірулентністю, адгезією, ініціюють більшу інфільтрацію нейтрофілами СОШ та призводять до значного її пошкодження [56]. У *H. pylori* II типу відсутній ген *CagA*, тому протеїни CagA і VacA не експресуються [56].

Маловивчено питання щодо впливу генетичної характеристики *H. pylori* на клінічні, ендоскопічні та морфологічні вияви *H. pylori*-асоційованого гастриту. N. Sand та співавт. показали, що пацієнти, інфіковані CagA+-штамами *H. pylori* мають підвищений ризик розвитку атрофічного гастриту, зокрема в ділянці тіла шлунка [49]. Проспективне дослідження S. Alaoui Boukhris та співавт. виявило значущий зв'язок між наявністю гена *CagA* та підвищеною нейтрофільною інфільтрацією у віковій групі < 50 років і раком шлунка у віковій групі > 50 років. Установлено також зв'язок між генотипами *H. pylori* VacAs1m1, метаплазією та РШ [6]. У дослідженні N. Kim та співавт. виявлено кореляцію між РШ і наявністю CagA та VacA m1 у пацієнтів віком понад 61 рік [31]. У нашому дослідженні, проведеному на 38 пацієнтах (середній вік — (46,0 ± 11,8) року) у пацієнтів зі штамами CagA+VacA+ спостерігали більший ступінь запалення і атрофії в тілі та антральному відділі шлунка порівняно з пацієнтами зі штамами CagA–VacA– ($p < 0,05$). Дисплазію низького ступеня в антральному відділі шлунка зафіксовано у 26,9 % пацієнтів зі штамами CagA+VacA+, дисплазію у тілі шлунка — у 7,7 %. У пацієнтів зі штамами CagA+VacA+ виявлено перший ступінь запалення в антральному відділі шлунка у 15,4 %

випадків, другий ступінь — у 61,5 %, третій ступінь — у 23,0 %, у тілі шлунка — відповідно у 30,8, 15,4 і 53,8 %. У пацієнтів зі штамами CagA– VacA– зареєстровано перший ступінь запалення в антральному відділі шлунка у 58,2 % випадках, другий ступінь — у 41,7 %, тоді як у тілі шлунка перший ступінь запалення — у 100 % пацієнтів. У пацієнтів зі штамами CagA+VacA+ виявлено атрофію першого ступеня в антральному відділі шлунка у 10 % спостережень, другого ступеня — у 70 %, третього ступеня — у 20 %, атрофію першого ступеня та другого ступеня в тілі шлунка — в однакової кількості пацієнтів. У хворих зі штамами CagA–VacA– виявлено атрофію першого ступеня в антральному відділі у 71,4 % випадках, другого ступеня — у 28,6 %, атрофію першого ступеня в тілі шлунка — в усіх випадках. Деякі дослідники зазначають, що інфікування CagA-штамами є предиктором успішної ерадикаційної терапії [59], тоді як інші автори не виявили статистичних відмінностей між штамами CagA+ та CagA– [62].

Чому CagA+-штами чутливіші до ерадикаційної терапії? CagA індукує секрецію прозапальних цитокінів в епітеліальних клітинах шлунка, що посилює запальну відповідь. Отже, посилений кровотік може сприяти дифузії антибіотиків. При інфікуванні CagA+-штамами спостерігається більший ступінь інфікування бактеріями, що може пояснюватися більшою проліферацією CagA+-штамів. Тому антибіотики активніше діють у разі наявності CagA+-штамів [52, 59]. L. Boyanova та співавт. виявили, що штами VacA s1+ і CagA+ часто містять мутацію A2143G, яка пов'язана з резистентністю бактерій до кларитроміцину [10].

Ефективність ерадикаційної терапії

Ерадикація *H. pylori* вважається економічно ефективною стратегією профілактики РШ. Згідно із Маастрихтськими консенсусами IV і V вибір схеми лікування має ґрунтуватися на даних щодо резистентності штамів *H. pylori* до кларитроміцину у певному регіоні [41, 42]. Резистентність до кларитроміцину знижує ефективність стандартних схем терапії до 35—60 % [7, 21, 41]. Європейське багатоцентрове дослідження, проведене у 2008—2009 рр., показало, що первинний рівень резистентності до кларитроміцину становить 17,5 % [43]. Найнижчу стійкість до кларитроміцину зареєстрували в Норвегії (5,9 %), найвищу — в Іспанії (32,01 %) та Португалії (42,35 %) [21]. В Україні масштабних багаторічних досліджень визначення резистентності *H. pylori* до антибіотиків не проведено. Дані про резистентність штамів *H. pylori* до антибіотиків на Львівщині наведено в роботі В. І. Вдовиченка і співавт. Поширеність резистентних та слабкочутливих до метронідазолу штамів *H. pylori* становить 81,8 %, до амоксициліну — 11,3 %, до кларитроміцину — 9,1 % [2, 3]. Поодинокі публікації інших авторів (Калинин А. В., 2001; Турбулідзе Н. Т., 2005; Агибалов А. Н., 2006) не дають уявлення про поширення резистентності *H. pylori* в Україні в цілому.

Припускають можливий зв'язок між факторами вірулентності та антимікробною резистентністю. У дослідженні D. E. Brennan та співавт. виявлено, що пацієнти без CagA, але з VacA s2-штамами мають високий рівень первинної резистентності до кларитроміцину (50,5 %) [11]. Навпаки, M. Bachir та співавт. не встановили зв'язку між токсигенними штамами і резистентністю до кларитроміцину [8]. Вважають, що основною причиною резистентності *H. pylori* до макролідів є відсутність зв'язування агентів з 23S рибосомальною субодиницею бактеріальної рибосоми у зв'язку з модифікацією мішені, через метилювання або точкові мутації в домені V (петля пептидилтрансферази) *23S рРНК*. У когортному дослідженні серед болгарських пацієнтів виявлено збільшення точкових мутацій A2143G у домені V *23S рРНК* серед менш вірулентних штамів VacA i2 та збільшення точкових мутацій A2142G у вірулентніших штамах VacA i1 [10]. Мутація A2143G прогнозує невдачу потрійної схеми ерадикації з кларитроміцином [15]. У нашому дослідженні точкові мутації A2143G і T2182C у домені V *23S рРНК* виявлено у 26,3 % пацієнтів із загальної кількості досліджуваних. У пацієнтів зі штамами CagA та VacA зареєстрували точкові мутації A2143G і T2182C у 30 % випадків. При цьому точкові мутації A2143G спостерігали у 66,7 % пацієнтів зі штамами CagA та VacA, а мутації T2182C — у 33,3 %. У пацієнтів зі штамами CagA–VacA– точкові мутації A2143G і T2182C зафіксовано у 70 % випадків, з них мутації A2143G — у 71,4 %, а мутації T2182C — у 28,6 %. Виявлено, що первинна резистентність до кларитроміцину статистично значущо частіше спостерігається у пацієнтів зі штамами CagA та VacA ($p = 0,002$). Причини, які пов'язують антибіотикорезистентність та маловірулентні штами *H. pylori*, мало вивчено.

Висновки

Рак шлунка посідає одне з провідних місць у структурі смертності від онкологічних захворювань у світі. До чинників ризику РШ відносять генетичну схильність, зловживання алкоголем, тютюнокуріння, низький

соціально-економічний рівень, особливості харчування, вірус Епштейна — Барр та інфекцію *H. pylori*. Бактерія *H. pylori* — єдиний статистично доведений чинник ризику РШ. Унікальний спосіб взаємодії між імунною відповіддю господаря та чинниками вірулентності *H. pylori* відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні патологічного процесу в СОШ.

Лише незначну кількість праць присвячено вивченню впливу факторів патогенності *H. pylori* (CagA+ і VacA+) на розвиток атрофії, кишкової метаплазії та дисплазії. У літературі мало даних про відмінність за антибіотикорезистентністю між високотоксигенними і нетоксигенними штамами *H. pylori*. Вивчення зв'язку високотоксигенних штамів CagA та VacA з клінічними і морфологічними виявами гастриту і антибіотикорезистентністю дасть змогу запобігти прогресуванню передракових змін та використовувати ефективну тактику лікування.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу — Л. Н., Г. С.; написання тексту — Л. Н.; редагування — Г. С.

Список літератури

1. Аруин Л. И. Helicobacter pylori: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С. 36—41.
2. Вдовиченко В. І., Бодревич Б. Б., Демідова А. Л. Регіональна та індивідуальна резистентність штамів Helicobacter pylori до антибіотиків у Львівській області: стан і перспективи // Крим. тер. журн. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 69—73.
3. Вдовиченко В. І., Демидова А. Л. Динаміка резистентності штамів Helicobacter pylori до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 4. — С. 55—59.
4. Зак М. Ю. Вплив токсигенних штамів H. pylori на морфологічні зміни в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 5. — С. 37—42.
5. Комар О. М., Кізлова Н. М. Організація ранньої діагностики раку шлунка відповідно до актуального потенціалу системи охорони здоров'я // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2020. — № 4. — С. 43—48. doi: 10.11603/1681-2786.2020.4.11908.
6. Alaoui Boukhris S., Amarti A., El Rhazi K. et al. Helicobacter pylori genotypes associated with gastric histo-pathological damages in a Moroccan population // Plos ONE. — 2013. — Vol. 8 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0082646.
7. Alarcón-Millán J., Fernández-Tilapa G., Cortés-Malagón E. M. et al. Clarithromycin resistance and prevalence of Helicobacter pylori virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis // Infection, Genetics and Evolution. — 2016. — Vol. 44. — P. 190—198. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.044.
8. Bachir M., Allem R., Tifrit A. et al. Primary antibiotic resistance and its relationship with cagA and vacA genes in Helicobacter pylori isolates from Algerian patients // Brazilian Journal of Microbiology. — 2018. — Vol. 49 (3). — P. 544—551. doi: 10.1016/j.bjm.2017.11.003.
9. Bertuccio P., Rosato V. et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis // Annals of Oncology. — 2013. — Vol. 24 (6). — P. 1450—1458. doi: 10.1093/annonc/mdt108.
10. Boyanova L., Markovska R. et al. Clarithromycin resistance mutations in Helicobacter pylori in association with virulence factors and antibiotic susceptibility of the strains // Microbial Drug Resistance. — 2016. — Vol. 22 (3). — P. 227—232. doi: 10.1089/mdr.2015.0199.
11. Brennan D. E., Dowd C., O'Morain C., McNamara D., Smith S. M. Can bacterial virulence factors predict antibiotic resistant Helicobacter pylori infection? // World J. Gastroenterol. — 2018. — Vol. 24 (9). — P. 971—981. doi: 10.3748/wjg.v24.i9.971.
12. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. — 1995. — Vol. 19. — P. S37—S43.
13. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epydemiology and Prevention // Cancer. Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 6735—6742.
14. De Martel C., Ferlay J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // The // Lancet. — Oncology. — 2012. — Vol. 13 (6). — P. 607—615. doi: 10.1016/s1470-2045 (12)70137-7.
15. Farnaz Rasi-Bonab, Abolfazl Jafari-Sales, Shaverdi M. A. Antibiotic resistance pattern and frequency of cagA and vacA genes in Helicobacter pylori strains isolated from patients in Tabriz city, Iran // BMC Res. Notes. — 2021. — Vol. 14. — P. 216—220. doi: 10.1186/s13104-021-05633-5.
16. Fazeli Z., Alebouyeh M., Rezaei Tavirani M., Azimirad M., Yadegar A. Helicobacter pylori CagA induced interleukin-8 secretion in gastric epithelial cells // Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench. — 2016. — Vol. 9 (suppl. 1). — P. 42—S46. PMCID: PMC5310799 PMID: 28224027.
17. Felix H. L., Tuan B., Swenson S. L., Wong R. J. Ethnic disparities in gastric cancer incidence and survival in the USA: an updated analysis of 1992—2009 SEER data // Dig. Dis. Sci. — 2014. — Vol. 59 (12). — P. 3027—3034. doi: 10.1007/s10620-014-3275-3.
18. Ferreira R. M., Machado J. C., Figueiredo C. Clinical relevance of Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. — 2014. — Vol. 28 (6). — P. 1003—1015. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.004.
19. Ferro A., Rosato V., Rota M. et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project // Int. J. Cancer. — 2020. — Vol. 147 (1). — P. 45—55. doi: 10.1002/ijc.32707.
20. Foegeding N. J., Caston R. R., McClain M. S., Ohi M. D., Cover T. L. An overview of Helicobacter pylori VacA toxin biology // Toxins (Basel). — 2016. — Vol. 8 (6). — P. 173. doi: 10.3390/toxins8060173.
21. Ghotaslou R., Leylabadlo H. E., Asl Y. M. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A recent literature review // World J. Methodol. — 2015. — N 5. — P. 164—174. doi: 10.5662/wjm.v5.i3.164.
22. Gwen Murphy, Pfeiffer R., Camargo M. C., Rabkin C. S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137 (3). — P. 824—833. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
23. Hooi J. K. Y., Lai W. Y. et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. — 2017. — Vol. 153, N 2. — P. 420—429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. A review of human carcinogens // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. — 2012. — Vol. 100 (Pt B). — P. 1—441. PMID: 23189750. — PMCID: PMC4781184.
25. Ishijima N., Suzuki M., Ashida H. et al. BabA-mediated adherence is a potentiator of the Helicobacter pylori type IV secretion system activity // J. Biol. Chem. — 2011. — Vol. 286. — P. 56—64. doi: 10.1074/jbc.M111.233601.

26. Ishioka K., Masaoka H., Ito H. et al. Association between ALDH2 and ADH1B polymorphisms, alcohol drinking and gastric cancer: a replication and mediation analysis // Gastric Cancer.— 2018.— Vol. 21.— P. 936—945. doi: 10.1007/s10120-018-0823-0.
27. Joo Y.E., Park H.K., Myung D.S. et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea // Gut Liver.— 2013.— Vol. 7 (3).— P. 303—310. doi: 10.5009/gnl.2013.7.3.303.
28. Kalali B., Mejías-Luque R., Javaheri A., Gerhard M.H. Pylori virulence factors: influence on immune system and pathology // Mediators of Inflammation.— 2014.— P. 1—9. doi: 10.1155/2014/426309.
29. Kamineni A., Williams M.A., Schwartz S.M. et al. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants // Cancer Causes Control.— 1999.— Vol. 10.— P. 77—83. doi: 10.1023/A:1008849014992.
30. Kennemann L., Brenneke B., Andres S. et al. In vivo sequence variation in HopZ, a phase-variable outer membrane protein of Helicobacter pylori // Infect Immun.— 2012.— Vol. 80.— P. 4364—4373. doi: 10.1128/IAI.00977-12.
31. Kim N., Park Y.S., Cho S.I. et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastro-duodenal disease // Helicobacter.— 2008.— Vol. 13.— P. 245—255. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00604.x.
32. Korona-Glowniak I., Cichoz-Lach H., Siwiec. et al. Antibiotic resistance and genotypes of Helicobacter pylori strains in patients with gastroduodenal disease in Southeast Poland // Journal of Clinical Medicine.— 2019.— Vol. 8 (7).— P. 1071. doi: 10.3390/jcm8071071.
33. Koyanagi Y.N., Suzuki E. et al. Across-site differences in the mechanism of alcohol-induced digestive tract carcinogenesis: an evaluation by mediation analysis // Cancer Research.— 2020.— Vol. 80 (7).— P. 1601—1610. doi: 10.1158/0008-5472.can-19-2685.
34. Li J., Perez-Perez G.I. Helicobacter pylori the latent human pathogen or an ancestral commensal organism // Frontiers in Microbiology.— 2018.— Vol. 9.— P. 1—8. doi: 10.3389/fmicb.2018.00609.
35. Li L.F., Chan R.L.Y. et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (Review) // International Journal of Molecular Medicine.— 2014.— Vol. 34 (2).— P. 372—380. doi: 10.3892/ijmm.2014.1786.
36. Lin Y., Ye B., Wang Q., Dong S. Environmental and Socioeconomic Factors for Gastric Cancer in 14 Counties of the Huai River Basin from 2014 to 2018 // Int. J. Environ Res. Public Health.— 2022.— Vol. 19 (4).— P. 2213. doi: 10.3390/ijerph19042213.
37. Liu N., Shen Y., Qin L., He T., Liu Y. Meta-analysis of smoking and the risk of gastric cancer among the Chinese population // Clinical Oncology and Cancer Research.— 2009.— Vol. 6 (4).— P. 296—302. doi: 10.1007/s11805-009-0296-3.
38. Lu Y., Lu F., Zeng S., Sun S., Lu L., Liu L. Genetics and gastric cancer susceptibility // Int. J. Clin. Exp. Med.— 2015.— Vol. 8 (6).— P. 8377—8383. PMID: 26309491.— PMCID: PMC4538020.
39. Ma K., Baloch Z., He T.-T., Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis // Medical Science Monitor.— 2017.— Vol. 23.— P. 238—246. doi: 10.12659/msm.899423.
40. Maejima R., Iijima K., Kaihovaara P. et al. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration // PLOS ONE.— 2015.— Vol. 10 (4).— e0120397. doi: 10.1371/journal.pone.0120397.
41. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection — The Maastricht IV/ Florence consensus report // Gut.— 2012.— Vol. 61 (5).— P. 646—664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
42. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report // Gut.— 2017.— Vol. 66.— P. 6—30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
43. Megraud F., Coenen S. et al. Helicobacter pyloriresistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut.— 2012.— Vol. 62 (1).— P. 34—42. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302254.
44. Moyat M., Velin D. Immune responses to Helicobacter pylori infection // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20 (19).— P. 5583—5593. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5583.
45. Nishino Y., Inoue M. et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // Japanese Journal of Clinical Oncology.— 2006.— Vol. 36 (12).— P. 800—807. doi: 10.1093/jjco/hyl112.
46. Park Y.H., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer // Journal of Cancer Prevention.— 2015.— Vol. 20 (1).— P. 25—40. doi: 10.15430/jcp.2015.20.1.25.
47. Robinson K., Argent R.H., Atherton J.C. The inflammatory and immune response to Helicobacter pylori infection // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.— 2007.— Vol. 21, N 2.— P. 237—259. doi: 10.1016/j.bpg.2007.01.001.
48. Romero-Adrián T.B., Leal-Montiel J. et al. Helicobacter pylori: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response // Current Microbiology.— 2009.— Vol. 60, N 2.— P. 143—155. doi: 10.1007/s00284-009-9518-4.
49. Sande N., Nikulin M., Nilsson I. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with CagA+ Helicobacter pylori // Scandinavian Journal of Gastroenterology.— 2001.— Vol. 36 (9).— P. 928—933. doi: 10.1080/00365520120169.
50. Senkovich O.A., Yin J., Ekshyyan V. et al. Helicobacter pylori AlpA and AlpB bind host laminin and influence gastric inflammation in gerbils // Infect. Immun.— 2011.— Vol. 79.— P. 3106—3116. doi: 10.1128/IAI.01275-10.
51. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management // Cancer Management and Research.— 2019.— Vol. 11.— P. 10477—10486. doi: 10.2147/cmar.s208818.
52. Sugimoto M., Yamaoka Y. Virulence factor genotypes of Helicobacter pylori affect cure rates of eradication therapy // Arch. Immunol. Ther. Exp.— 2009.— Vol. 57.— P. 45—56. doi: 10.1007/s00005-009-0007-z.
53. Sukri A., Hanafiah A., Mohamad Zin N., Kosai N.R. Epidemiology and role of Helicobacter pylori virulence factors in gastric cancer carcinogenesis // APMIS.— 2020.— Vol. 128 (2).— P. 150—161. doi: 10.1111/apm.13034.
54. Sung Hyuna, Ferlay J., Siegel L.R. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin.— 2021.— Vol. 71.— P. 209—249. doi: 10.3322/caac.21660.
55. Tatsuta M., Iishi H. et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer // International Journal of Cancer.— 1993.— Vol. 53 (1).— P. 70—74. doi: 10.1002/ijc.2910530114.
56. Tserentogtokh T., Gantuya B., Subsomwong P. et al. Western-Type Helicobacter pylori CagA are the most frequent type in Mongolian patients // Cancers (Basel).— 2019.— Vol. 11 (5).— P. 725. doi: 10.3390/cancers11050725.
57. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // Gastric Cancer.— 2007.— Vol. 10 (2).— P. 75—83. doi: 10.1007/s10120-007-0420-0.
58. Vinagre R.M.D.F., Vinagre I.D.F. et al. Helicobacter pylori infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases // Arquivos de Gastroenterologia.— 2018.— Vol. 55 (2).— P. 122—127. doi: 10.1590/s0004-2803.201800000-21.
59. Wang D., Li Q., Gong Y., Yuan Y. The association between vacA or cagA status and eradication outcome of Helicobacter pylori infection: A meta-analysis // PLOS ONE.— 2017.— Vol. 12 (5). doi: 10.1371/journal.pone.0177455.
60. Yin J., Yi J., Yang C. et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia induced by high-salt and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine intake in rats // Exp. Ther Med.— 2021.— Vol. 21 (4).— P. 315. doi: 10.3892/etm.2021.9746.
61. Yo Han Park, Nayoung Kim. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer // Journal of Cancer Prevention.— 2015.— Vol. 20 (1).— P. 25—40. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.25.
62. Yula E., Nagiyev T., Kaya Ö.A. et al. Detection of primary clarithromycin resistance of Helicobacter pylori and association between cagA+ status and clinical outcome // Folia Microbiol.— 2013.— Vol. 58.— P. 141—146. doi: 10.1007/s12223-012-0192-8.

63. Zali H., Rezaei-Tavirani M., Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment // Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.— 2011.— Vol. 4 (4).— P. 175—185. PMID: 24834180.— PMCID: PMC4017429.

64. Zhang Q., Ma Y.-Y., Wang H.-J., Shao C.-M., Zhang J., Ye Z.-Y. Meta-analysis of the association between P53 codon 72 polymorphisms and gastric cancer // Journal of Surgical Oncology.— 2012.— Vol. 107 (4).— P. 360—366. doi: 10.1002/jso.23233.

L. M. Nikulina [1], G. A. Solovyova [1, 2]

[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv

[2] Medical Centre *Oberig* Clinic, Kyiv

The role of highly toxigenic CagA and VacA strains of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. Review

Gastric cancer takes the 4th place as the main cause of death among oncological diseases in the world. The risk factors of gastric cancer include genetic predisposition, alcohol abuse, smoking, low socio-economic level, nutritional characteristics, Epstein–Barr *virus* and *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter pylori bacterium* is the only statistically proven risk factor for stomach cancer. Gastric cancer develops in less than 3% of *H. pylori* -infected patients, suggesting a unique interaction between the host immune response and *H. pylori* virulence factors. Expression of oncogenic cytotoxin-associated protein gene A (CagA), vacuolating cytotoxin A (VacA), and outer membrane proteins is important for *H. pylori* in host pathogenesis. The paper gives consideration for the relationship between the virulence factors of *H. pylori* and the host, which is necessary for a better understanding of the pathogenesis and prevention of carcinogenesis. The strategy for the prevention of gastric cancer includes eradication therapy, but it is complicated by the growth of resistance to antimicrobial drugs. Only insignificant number of papers investigate effects of pathogenicity factors of *H. pylori* (CagA+ and VacA+) on the development of atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia. In the literature, there is little data on the difference in antibiotic resistance between *H. pylori* highly toxigenic and non-toxigenic strains.

The aim of the article is to present current data on the impact of highly toxigenic CagA+VacA+ strains of *H. pylori* on the processes of gastric carcinogenesis and to determine their role in resistance to clarithromycin. Investigation of the relationship between highly toxigenic CagA and VacA strains with clinical and morphological manifestations of gastritis and antibiotic resistance will enable preventing the progression of precancerous changes and using effective treatment tactics.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastric cancer, atrophy, intestinal metaplasia, CagA, VacA, resistance to clarithromycin.

Контактна інформація

Нікуліна Лілія Мирославівна, асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
https://orcid.org/0000-0003-2321-6173. E-mail: Lilinjka95@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 липня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Нікуліна Л. М., Соловйова Г. А. Роль високотоксигенних CagA- та VacA-штамів Helicobacter pylori у канцерогенезі шлунка. Огляд літератури // Сучасна гастроентерологія.— 2022.— № 3—4.— С. 42—49. http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-42.

Nikulina L.M., Solovyova G.A. The role of highly toxigenic CagA and VacA strains of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. Review [in Urkainian]. Modern Gastroenterology. 2022;3—4:42-49. http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-42.