

# HELICOBACTER PYLORI ОБУСЛОВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



## Въведение

Т. Ангелов,  
Х. Вълков,  
С. Чурчев,  
М. Ковачева-Сла-  
вова,  
Б. Големанов,  
Б. Владимирев

Категора по  
Гастронтероло-  
гия, УМБАЛ „Цари-  
ца Йоанна-ИСУА“,  
МУ-София

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) е грам-отрицателна спирална бактерия, открита от *Бари Маршал* и *Робин Уорън* в началото на 80<sup>те</sup> години. Те съобщават за присъствието ѝ в стомашната мукоза на пациенти с гастрит и пептични язви<sup>[1]</sup>. Днес е известно, че повече от половината от населението на Земята е заразено с *H. pylori*. Към момента за България се счита, че около 61.7% от населението е инфектирано<sup>[3]</sup>. В повечето случаи инфекцията е напълно безсимптомна, но далеч не е безвредна, тъй като 10-15% от заразените ще развият пептична язва или рак на стомаха<sup>[3]</sup>. Редица фактори определят тежестта на заболяването, като характеристики на колонизиращия щам, имунен отговор на гостоприемника, тютюнопушене, диета с високо съдържание на сол, наличие на други съпътстващи инфекции<sup>[4]</sup>.

Бактерията следва човешката миграция и се развива заедно с хората в продължение на поне 60 000 години<sup>[5]</sup>. Щамовете от различни географски райони показват ясни филогеографски особености. Най-честите начини за предаване на инфекцията са фекално-оралният и орално-оралният. *H. pylori* може да бъде изолирана както от стомашна биопсия, така

и от слюнка и фецес. Инфекцията може да бъде предадена от замърсените води и селскостопанските животни<sup>[6]</sup>.

*H. pylori* притежава уникални адаптивни механизми за обитание и колонизация на агресивната среда в човешкия стомах, както и избягва стомашния клирънс чрез редица адхезионни молекули и неговите 4-6 флагаела.

Инфекцията с нея води до хроничен активен гастрит при повечето пациенти и е свързана с редица други заболявания:

- Диспепсия
- Стомашна и дуоденална язва
- Агенокарцином на стомаха
- MALT лимфом
- Атрофичен гастрит
- Желязодефицитна анемия
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура

Инфекцията с *H. pylori* се диагностицира чрез неинвазивни (серология, дихателен и фекален антигенен тест) и инвазивни методи (хистологично изследване, културелно изследване, бърз уреазен тест, а също и съвременни молекулярни методи, които изискват ендоскопия с биопсия). Ерадикацията (елиминиратето) на *H. pylori* е предпочитаният терапевтичен подход за дългосроч-

на превенция на усложненията<sup>[7]</sup>. Лечението включва различна комбинация от антибиотици, подходяща доза ИПП, както и в повечето случаи бисмутов препарат. Постигането на степен на ерадикация >90% е показател за ефективно лечение<sup>[8]</sup>.

## Диспепсия

Според Рим III функционалната диспепсия (ФД) е симптоматично обусловена след проведени изследвания и при липса на структурно или биохимично обяснение за симптомите<sup>[9]</sup>. Част от оплакванията при ФД включват болка в епигастриума, парене зад гръдната кост, постпрандиален дискомфорт и ранно насищане.

ФД е едно от най-честите стомашно-чревни заболявания, което намалява качеството на живот. В рамките на Конференцията в Киото от 2014 г. е решено, че симптомите, за които се смята, че са причинени от инфекцията с *H. pylori*, да бъдат отделени от ФД и се дефинират като

## Гастрит

Прикрепвайки се за клетката *H. pylori* стимулира експресията на редица гени, кодиращи проинфламаторни цитокини и хемокини. Това е възможно благодарение на взаимодействието с Toll-like receptor 2 и NOD1<sup>[13,14]</sup>. Възпалителният отговор в стомашните епителни клетки се активира и води до секреция на цитокини и хемокини, включително интерлевкин-8 (IL-8), IL-1b, туморен некрозис фактор алфа (TNF $\alpha$ ), IL-6, IL-12, CCL2-5, CCL20 и CXCL1-3<sup>[15]</sup>. Хемокините водят до натрупване на неутрофили, макрофаги, мастоцити, дендритни клетки и лимфоцити. Неутрофилите, макрофагите и NK клетките допринасят за гастрита чрез секреция на възпалителни и тъканно-увреждащи фактори, включително реактивни кислородни и азотни радикали, перфорин и гранзими<sup>[16,17]</sup>.

Наскоро бе доказано, че ретиноловата киселина (РК) регулира нивото на възпалението. Тя се продуцира от стомашни епителни клетки и от дендритните клетки. Инфекцията с *H. pylori* води до намалена секреция на РК, което води до по-интензивно възпаление и увреждане на лигавицата<sup>[18]</sup>. Автореактивните антители срещу париетално клетъчните H<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> АТФ<sup>аза</sup> често индуцират молекулярната мимикрия на *H. pylori*. Тези антители усилват възпалението и увреждането на стомаха<sup>[19]</sup>. В допълнение интерферон-гамма и TNF $\alpha$ , секретирани от Th1 клетки, стимулират макрофагите, които секретират допълнителни възпалителни фактори. От своя страна, Th17 секретират IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, които също стимулират експресията на кислородни и азотни ради-

кали, както и хемокини, водещо до по-нататъшно възпаление и неутрофилна инфилтрация. Всичко това ясно показва, че имунният отговор е един от основните фактори, включени в патогенезата на гастрита при инфекция с *H. pylori*.

## Язвена болест

Хроничното възпаление на антрума, предизвикано от *H. pylori*, води до разрушаване на делта клетките и намалява нивото на секреция на соматостатин. Това, от своя страна, води до хипергастринемия поради нарушено инхибиране на продукцията му от G клетките. Повишените нива на гастрин стимулират киселинно-произвеждащите париетални клетки на стомашния корпус (в случай на антрално-преобладаващ гастрит), което води до хиперхлорхидрия. Повишената стомашна киселинност може да доведе до метаплазия на дуоденалния епител в стомашен, което позволява колонизирането му от бактерия – възпаление и впоследствие язва на дванадесетопръстника<sup>[20]</sup>.

При пациенти с преобладаваща корпусна атрофия или пангастрит киселинната продукция може да бъде нормална или намалена поради загубата на париетални клетки. Установено е състояние на хипохлорхидрия, което предпазва от развитие на дуоденални язви въпреки повишената продукция на гастрин от антрума, инфектиран с *H. pylori*. Поради възпаление и увреждане на стомашната лигавица се развиват стомашните язви<sup>[21, 22]</sup>.

Около 95% от дуоденалните язви и около 70% от стомашните язви са свързани с *H. pylori*<sup>[23,24]</sup>. Кървенето

диспепсия (НрД)<sup>[10]</sup>. Пациентите, които остават безсимптомни 12 месеца след ерадикацията на бактерия, се считат за случаи на НрД, докато пациентите, които продължават да изпитват диспепсия дори след ерадикацията на *H. pylori*, се считат за такива с функционална диспепсия<sup>[11]</sup>. Все още не е известно защо повечето хора с *H. pylori* инфекция са безсимптомни, докато някои проявяват симптоми на хронична диспепсия. *Zhao et al.* обобщават 14 рандомизирани контролирани проучвания, които съдържат информация за дългосрочните (12 месеца или повече) ефекти от ерадикацията на *H. pylori* върху диспептичните симптоми. Резултатите от метанализа сочат, че съществува статистически значима полза от ерадикацията на *H. pylori* при НрД<sup>[12]</sup>.

или перфорацията им са сериозни усложнения и са свързани със значителна смъртност.

## Стомашен аденокарцином

Всяка година има около 100 000 нови случая на рак на стомаха<sup>[25]</sup>. По-голямата част от случаите са регистрирани в развиващите се страни, като половината от тях се срещат в Източна Азия. Това е петото най-често срещано злокачествено заболяване в света и третата най-често срещана причина за смърт, диагностицирана обикновено в авансирал стадий<sup>[26]</sup>. В зависимост от местоположението на рака на стомаха, може да се различат два подтипа – произтичащ от епителни клетки в гастроэзофагеалната връзка (ГЕВ) или от дисталния стомах.

Счита се, че ракът на ГЕВ не е свързан с инфекцията с *H. pylori* и има сходни рискови фактори като за езофагеален аденокарцином и хранопровода на Barrett<sup>[27]</sup>. До 89% от случаите на дисталния рак на стомаха са причинени от инфекция с *H. pylori*. Рискът от развитие на рак на стомаха при инфектиран индивид е 1-2%<sup>[26]</sup>.

Хроничен гастрит, причинен от инфекция с *H. Pylori*, след няколко десетилетия води до атрофия на стомашните жлези, метоплазия, дисплазия и накрая аденокарцином. Терапията за ерадикация на *H. pylori* намалява честотата на атрофичния гастрит, но рискът от развитие на рак на стомаха се намалява само ако ерадикацията се прилага преди настъпване на преканцерозните промени<sup>[28]</sup>. Стомашната карциногенеза е свързана с увреждане

на ДНК от свободни кислородни и азотни радикали, потискане на тумор супресорните гени чрез ДНК метилиране, хистонов епигенетични модификации и епителен-мезенхимален преход<sup>[29]</sup>.

Генетично установената висока експресия на възпалителни цитокини (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), ниската експресия на противовъзпалителни цитокини (IL-10, TGF $\beta$ ) или повишената реакция към бактериални компоненти (Toll-like рецептори 1, 2, 4, 5 и 9) са свързани с по-висок риск от аденокарцином на стомаха<sup>[30,31]</sup>. В бъдеще идентифицирането на молекулни профили за подтипове рак на стомаха, както и откриването на биомаркери за скрининг и прогнозиране на отговора на лечение ще доведе до по-персонализирано лечение<sup>[32]</sup>.

## MALT лимфом

Почти всички пациенти със стомашен MALT лимфом имат активна инфекция с *H. pylori*, с честота приблизително 0.8 на 100 000 годишно. Смята се, че около 10% от случаите са независими от *H. pylori*, но може да се дължат вероятно на инфекция с други бактерии от род *Helicobacter* или недиагностицирана инфекция с *H. pylori*. Образоването на лимфоидни фоликули в стомашната лигавица се предизвиква от *H. pylori* медуираното възпаление, което не присъства в неинфектирания стомах<sup>[33]</sup>. Хроничното възпаление и непрекъснатото антигенно стимулиране водят до неконтролирано разширяване на В-клетките на маргиналната зона в тези лимфоидни фоликули<sup>[34]</sup>. Туморните клетки обикновено са локализиращи в стомашната лигавица и често остават там. В приблизително 40% от случаите се разпространяват

в регионалните лимфни възли или в по-отдалечени места. При около половината от случаите на нискодиференциран MALT лимфом могат да се трансформират в по-агресивен тип като дифузен голям В-клетъчен лимфом (DLBCL), който е със значително по-лоша прогноза<sup>[34]</sup>. След ерадикация на *H. pylori* е налице регресия на основното заболяване. В една четвърт от случаите хромозомната транслокация t (11; 18) е налична<sup>[35]</sup>. Това е най-често генетичната аберация в стомашния MALT лимфом и предвижда лош отговор към лечение. Сливането между активаторния протеин 12 (AP-12) и MALT-1 гените води до това хромозомно съчупване и транслокация. Продуктът от това сливане стимулира активирането на транскрипционния фактор NF-kB, който регулира експресията на антиапоптозни гени и клетъчно оцеляване<sup>[34]</sup>. Често присъстват и мутации в гените на променливия регион на имуноглобулиновата тежка верига (IGHV)<sup>[36]</sup>. Съществуват много доказателства, че генетичните фактори играят ключова роля в стомашен MALT лимфом.

## *H. pylori* и човешкият микробиом

*H. pylori* е най-известният компонент в микробиома на стомаха. При здрави състояния основните представители на стомашната микробиота са *Streptococcus*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*<sup>[37-41]</sup>. Точният състав на здравата стомашна микробиота остава неизвестен, както и взаимодействието ѝ с *H. pylori*. Има доказателства, които предполагат преобладаване на *H. pylori* пред другите микроорганизми<sup>[37]</sup>.