

Для цитирования: Макарова М.И., Шумская И.С., Колесникова Е.А., Киселев Н.М., Радовский В.В., Гамаюнов С.В. Инфекция *H. pylori* при опухолях ЖКТ: влияние на развитие, прогноз и эффективность противоопухолевой терапии. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(2): 145–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-145-154

For citation: Makarova M.I., Shumskaya I.S., Kolesnikova E.A., Kiselyov N.M., Radovsky V.V., Gamayunov S.V. *H. pylori* infection in gastrointestinal cancer: impact on the development, prognosis, and effectiveness of anticancer therapy. Literature review. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(2): 145–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-2-145-154

ИНФЕКЦИЯ *H. PYLORI* ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖКТ: ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ, ПРОГНОЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.И. Макарова¹, И.С. Шумская^{1,2}, Е.А. Колесникова¹, Н.М. Киселев^{1,2},
В.В. Радовский¹, С.В. Гамаюнов^{1,2}

¹ГАОУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии

«Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Россия, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Аннотация

Цель исследования – представить обзор современных научных данных о влиянии *H. pylori* и эрадикационной терапии данной инфекции на развитие, течение и результаты лечения опухолей желудочно-кишечного тракта. **Материал и методы.** Проведен поиск зарубежных и отечественных литературных источников, опубликованных в базах данных MedLine, Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, РИНЦ в период с 2004 по 2025 г. Проанализированы 53 доступные научные публикации, в том числе 5 российских и 48 зарубежных, из них: 41 статья, 10 метаанализов, 2 ретроспективных исследования. **Результаты.** Анализ научных работ показал, что инфекция *H. pylori* может существенно ухудшать результаты лечения больных с уже диагностированным раком желудка. Литературные данные демонстрируют положительное влияние эрадикации *H. pylori* на выживаемость как при раннем, так и при распространенном раке желудка. Помимо того, что инфекция *H. pylori* является основным фактором риска развития рака желудка, она также связана с повышенным риском развития колоректального рака, аденокарциномы пищевода, рака поджелудочной железы, рака желчевыводящих путей. *H. pylori* влияет на эффективность иммунотерапии при лечении злокачественных новообразований. **Заключение.** Инфекция *H. pylori* и эрадикационная терапия могут оказывать влияние на развитие и течение опухолей желудочно-кишечного тракта. Несмотря на пристальное внимание к данной проблеме, ключевые вопросы остаются не до конца изученными.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, рак желудка, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак билиарной системы, иммунотерапия, химиотерапия, эрадикация.

H. PYLORI INFECTION IN GASTROINTESTINAL CANCER: IMPACT ON THE DEVELOPMENT, PROGNOSIS, AND EFFECTIVENESS OF ANTICANCER THERAPY. LITERATURE REVIEW

M.I. Makarova¹, I.S. Shumskaya^{1,2}, E.A. Kolesnikova¹, N.M. Kiselyov^{1,2},
V.V. Radovsky¹, S.V. Gamayunov^{1,2}

¹Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center
190, Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia
10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Study Objective: to provide an overview of current scientific data on the impact of *H. pylori* infection and eradication therapy on the development, clinical course and treatment outcomes of gastrointestinal cancer. **Material and Methods.** A search of Russian and English-language literature sources published in various databases (MedLine, Pubmed, Scopus, The Cochrane Library, and Russian Science Citation Index) between 2004 and 2025 was conducted. Fifty-three available scientific publications were analyzed, including 5 Russian and 48 foreign publications, including 41 articles, 10 meta-analyses, and 2 retrospective studies. **Results.** An analysis of scientific papers showed that *H. pylori* infection significantly worsened treatment outcomes and survival in patients with already diagnosed gastric cancer. Literature data demonstrate a positive impact of *H. pylori* eradication on survival in both early and advanced gastric cancer. In addition to being a major risk factor for stomach cancer, *H. pylori* infection is also associated with an increased risk of colorectal cancer, esophageal adenocarcinoma, pancreatic cancer, and biliary tract cancer. Furthermore, *H. pylori* infection impacts the effectiveness of immunotherapy in cancer treatment. **Conclusion.** *H. pylori* infection and eradication therapy can influence the development and clinical course of gastrointestinal tumors. Despite the close attention of many scientists to this issue, key questions remain poorly understood.

Key words: *Helicobacter pylori*, stomach cancer, colon cancer, pancreatic cancer, biliary tract cancer,

Helicobacter pylori (далее *H. pylori*) является одним из самых известных представителей рода *Helicobacter* семейства *Helicobacteraceae*. *H. pylori* – неспорообразующие, спиралевидные, грамотрицательные микроаэрофильные бактерии, совершающие движение за счет наличия жгутиков (от 2 до 6) на одном из полюсов клетки. Известно, что одним из важнейших факторов патогенности *H. pylori* является способность колонизировать эпителий желудка, а также измененный эпителий двенадцатиперстной кишки. Спиралевидная форма *H. pylori* и наличие жгутиков на одном полюсе позволяют этому микроорганизму быстро передвигаться в толще слизи и проникать сквозь межклеточные контакты [1]. Примерно 50 % населения мира инфицированы *H. pylori*. В различных регионах Российской Федерации, по данным крупных эпидемиологических исследований 2004–12 гг., инфекцию *H. pylori* обнаруживали у 65–92 % взрослых [2].

История открытия *H. pylori* связана с изучением этиологии и патогенеза хронического гастрита и язвенной болезни. Гипотеза об инфекционной природе этих заболеваний впервые возникла еще в конце XIX – начале XX в. с момента публикации первых сообщений об обнаружении в 1874 г. спиралевидных бактерий у собак, а в 1906 г. – у человека. Примечательно, что этиологическая роль этих бактерий в патогенезе заболеваний ЖКТ человека была доказана только через 100 лет. В 1984 г. австралийские ученые Б. Маршалл и Р. Уоррен опубликовали исследование об открытии и успешном культивировании новой, ранее неизвестной бактерии, выделенной из биоптатов слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью желудка и хроническим гастритом [3]. Способность *H. pylori* колонизировать слизистую оболочку желудка получила подтверждение в опытах по самозаражению в 1985 г. В 2005 г. Нобелевская ассамблея Каролинского института присудила

Б. Маршаллу и Р. Уоррену Нобелевскую премию в области медицины и физиологии «За работы по изучению влияния бактерии *Helicobacter pylori* на возникновение гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки» [4].

ВОЗ классифицирует *H. pylori* как канцероген I класса, связанный с возникновением рака желудка (РЖ), поскольку хроническая инфекция *H. pylori* приводит, по меньшей мере, к 75 % случаев РЖ [5]. Большое значение для изучения патогенетического значения *H. pylori* имели эксперименты на животных. В частности, на модели монгольской песчанки воспроизведена парадигма канцерогенеза в желудке (каскад Корреа): хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, кишечная метаплазия, атрофия, дисплазия/интраэпителиальная метаплазия и инвазивная аденокарцинома [6, 7]. Важнейшим фактором патогенности *H. pylori* является цитотоксичность. По данным, представленным в литературе, установлено, что инфицирование *H. pylori* приводит к повреждению эпителиальных клеток посредством выработки цитотоксинов *vacA* (vacuolating-associated cytotoxin) и *cagA* (cytotoxin-associated gene).

Ген *vacA* присутствует у всех штаммов *H. pylori*, кодирует вакуолизирующий токсин А (*VacA*) общей массой 140 кДа. Вакуолизирующий токсин А *in vitro* вызывает формирование вакуолей в клетках, *in vivo* – образование эрозий и язв, что впоследствии приводит к атрофии слизистой желудка. Цитотоксическая активность не одинакова среди различных штаммов *H. pylori* и обусловлена разнообразием аллельных типов регионов гена *vacA*. Исследования, представленные в литературе, свидетельствуют о том, что подтип m1 обладает более сильной вакуолизирующей активностью, чем подтип m2, и связан с повышенным риском повреждения эпителия желудка и канцерогенезом. Кроме этого, определено, что i1 аллель ассоциирована с аденокарциномой желудка [8, 9].

Цитотоксин *cagA* – маркер «острова патогенности» *H. pylori*, участвует в развитии атрофии, образовании язв, разрушении базальной мембраны и межклеточного матрикса, опухолевой инвазии и метастазировании, стимуляции выработки ИЛ-8, а также способствует повышению активности антрального гастрита. «Остров патогенности» *cag-PAI* у *H. pylori* – это регион ДНК, содержащий около 31 гена, кодирующего белки IV секреторной системы *H. pylori*, благодаря которой *H. pylori* при прикреплении к эпителиоциту желудка вводит внутрь клетки хозяина *CagA*, пептидогликан, а возможно, и другие собственные молекулы [10–12].

Белки *H. pylori* в эпителиоците «запускают» несколько сигнальных путей, в результате чего происходят изменение цитоскелета клетки хозяина, нарушение межклеточных контактов, изменение пролиферации и апоптоза, а также провоспалительный эффект. Эпителиоциты желудка отвечают на присутствие *H. pylori* высвобождением ИЛ-8 и хемокина, экспрессируемого и секретируемого Т-клетками при активации (RANTES), что приводит к активной воспалительной реакции в слизистой оболочке [6, 13].

Таким образом, колонизация *H. pylori* поддерживает персистенцию воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка. *H. pylori*-индуцированное воспаление приводит к атрофии – необратимой утрате желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Атрофический гастрит, особенно с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, доказанно служит фактором риска аденокарциномы желудка [14, 15].

В последние годы все больше исследований демонстрируют положительное влияние эрадикации *H. pylori* на выживаемость как при раннем, так и при распространенном РЖ. В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании показано положительное влияние эрадикационной терапии на снижение риска развития метастатических опухолей после эндоскопической резекции при раннем раке желудка. Пациенты были случайным образом распределены на 2 группы: эрадикации *H. pylori* ($n=272$) и контроля ($n=272$). Первичной конечной точкой выступала диагностика новой карциномы в другом месте желудка. При трехлетнем наблюдении метастатическая карцинома желудка развилась у 9 пациентов в группе эрадикации и у 24 – в контрольной группе [16].

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании I.J. Choi et al. [17] 470 пациентам, перенесшим эндоскопическую резекцию при раннем РЖ, проводили либо терапию по эрадикации *H. pylori*, либо назначали плацебо. Двумя основными результатами были частота метастатического рака желудка, обнаруженного при эндоскопическом исследовании, при наблюдении в течение ≥ 1 года,

и улучшение выраженности атрофии слизистой малой кривизны тела желудка по сравнению с исходным уровнем в течение 3 лет наблюдения. При медиане наблюдения, равной 5,9 года, метастатический рак желудка развился у 14 (7,2 %) пациентов, которым проводилась эрадикация, и у 27 (13,4 %) пациентов, получавших плацебо. В подгруппе из 327 пациентов, которым проводилась эндоскопия с гистологическим исследованием биоптатов желудка, улучшение выраженности атрофии слизистой малой кривизны тела желудка по сравнению с исходным уровнем у 48,4 % пациентов, получавших эрадикационную терапию, и у 15,0 % пациентов в группе плацебо ($p<0,001$).

Антихеликобактерная терапия показала свою эффективность после радикальных гастрэктомий в ретроспективном исследовании, проведенном в Китае. Анализ показал, что 5-летние показатели общей выживаемости в группе эрадикационной терапии составили 94,1 % (95 % ДИ, 89,3–99,2 %), в группе без лечения *H. pylori* – 73,8 % (95 % ДИ, 70,7–77,0 %). Авторами также отмечено, что у больных РЖ II–III стадии по классификации TNM, получавших адъювантную химиотерапию, эрадикация *H. pylori* была связана с улучшением показателей выживаемости [18].

Роль *H. pylori* при местнораспространенном РЖ была оценена в исследовании, проведенном в клинике Университета Сунь Ятсен. В исследование включено 239 пациентов, из них 51 – имел положительный статус *H. pylori*, 188 – отрицательный. Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) проводилась по следующим схемам: FLOT, FOLFOX, XELOX, SOX, DOF. Стоит отметить, что НАХТ по схеме FLOT, которая является стандартом периперационной терапии [19], была назначена только 30–33 % больных [20]. По результатам исследования в группе *H. pylori*-негативных пациентов значительно чаще наблюдался выраженный патологический ответ (TRG 0–1), что в дальнейшем положительно отразилось на показателях как общей выживаемости, так и на выживаемости без рецидива [20]. При метастатическом РЖ также показано снижение показателя как выживаемости без прогрессирования у пациентов с положительным статусом *H. pylori* по сравнению с неинфицированными пациентами (3,2 vs 6,8 мес, HR 1,96, $p<0,01$), так и общей выживаемости (9,8 vs 17,9 мес, HR 1,54, $p=0,02$) [21].

Анализ приведенных выше исследований свидетельствует о том, что *H. pylori* может ухудшить прогноз пациентов на разных стадиях развития РЖ, а назначение эрадикационной терапии способствует улучшению результатов специального лечения, а также, вероятно, снижает риск развития рака желудка, в том числе за счет уменьшения атрофии слизистой желудка.

Однако в 2022 г. опубликован метаанализ, который указывал на то, что наличие *H. pylori* положительно влияет на общую и безрецидивную

выживаемости при РЖ [22]. В метаанализ по оценке общей выживаемости вошло 57 исследований, включавших суммарно 17 728 больных РЖ. Для обобщения результатов, учитывающих гетерогенность этих исследований, использовалась модель случайных эффектов ($I^2=73,8\%$, $p<0,001$). Результаты метаанализа показали, что у пациентов с положительным статусом *H. pylori* общая выживаемость была лучше, чем у пациентов без *H. pylori*. Обобщенные результаты 15 исследований по безрецидивной выживаемости свидетельствуют о том, что положительный статус *H. pylori* может быть связан с лучшим краткосрочным исходом безрецидивной выживаемости (ОР 0,83, 95 % ДИ: 0,67–0,99,) по сравнению с отрицательным статусом *H. pylori*.

Механизмы, лежащие в основе связи между положительным статусом *H. pylori* и лучшим прогнозом, до конца не изучены. Существует два основных предположения, с помощью которых можно пояснить данный феномен. Первый заключается в том, что РЖ, ассоциированный с *H. pylori*, может отличаться от РЖ, не обусловленного *H. pylori* на генетическом уровне. Известно, что *H. pylori* приводит к хроническому воспалению и эпигенетическим изменениям, влияя на гены, участвующие в работе сигнальных путей, таких как пути ERK/MAPK и Wnt/ β -катенина. Второе объяснение – иммунологический ответ, вызванный *H. pylori*. Факторы вирулентности штаммов *H. pylori*, такие как цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA) и вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), вызывают врожденные и адаптивные иммунные ответы. Иммунные ответы, вызванные *H. pylori*, в основном включают клеточный иммунитет, при котором активируются Т-хелперные клетки 1 (Th1). У пациентов с положительным результатом на *H. pylori*, перенесших удаление опухоли, наблюдались более высокие уровни клеток Th1, а, как известно, высокий уровень Th1 связан с благоприятным исходом рака желудка [22].

Исследования, приведенные выше, дополнительно иллюстрируют неоднозначность роли *H. pylori* у пациентов с уже подтвержденным раком желудка. Особенно важным представляется изучение необходимости эрадикации *H. pylori* у пациентов с ранними стадиями РЖ, которым показано радикальное лечение. Косвенные данные свидетельствуют также о целесообразности эрадикационной терапии у пациентов с распространенным РЖ, но это требует проведения дополнительных исследований. В этой связи представляется весьма любопытным изучение влияния этой инфекции на развитие рака других отделов ЖКТ (там, где отсутствует привычная среда для обитания этого патогена), прежде всего с точки зрения иммунных механизмов и воздействия на микробиом.

Необходимо отметить значительную роль инфицирования *H. pylori* в развитии других опухо-

лей желудочно-кишечного тракта, таких как рак толстой кишки, рак поджелудочной железы и рак билиарной системы. Доказано, что инфекция *H. pylori* увеличивает риск развития колоректального рака (КРР), вызывая провоспалительные иммунные реакции и изменения кишечного микробиома. В эпителии тонкого и толстого кишечника цитотоксин CagA *H. pylori* способствует провоспалительному иммунному ответу, характеризующемуся инфильтрацией CD3⁺ Т-клеток и секрецией IFN γ , а также активирует проканцерогенную сигнализацию pSTAT3. В итоге происходит уменьшение Т-регуляторных клеток, что увеличивает индукцию патогенных FoxP3⁺/IL-17⁺ Т-клеток, которые, в свою очередь, сдерживают иммунный ответ, обусловленный CD8⁺ Т-клетками. Кроме того, увеличение количества регуляторных дендритных клеток может нарушить эффекторные функции CD8⁺ Т-клеток, способствуя развитию рака толстой кишки [23]. *H. pylori* косвенно влияет на кишечную микробиоту, увеличивая количество видов, разрушающих слизь, и проканцерогенных видов, уменьшая количество полезных бактерий, продуцирующих метаболиты. Вид *Akkermansia*, разрушающий слизь, который, как известно, способствует снижению барьерной функции кишечника, был обнаружен в слепой кишке и толстой кишке мышей, инфицированных *H. pylori*. Более высокое содержание штаммов *E. coli*, *Enterococcus spp.* и *Bacteroides/Prevotella spp.* также было обнаружено у мышей, инфицированных *H. pylori*, по сравнению с неинфицированными контрольными животными. Вместе с потерей бокаловидных клеток, вырабатывающих слизь, и нарушением кишечного барьера инфекция приводит к синдрому повышенной проницаемости кишечника и повышенному притоку антигенов, что в дальнейшем проявляется воспалением эпителия. Эти нарушения кишечного иммунитета и микробиома, вызванные *H. pylori*, способствуют развитию КРР [23].

Пациенты с положительным результатом на *H. pylori* могут также получить пользу от эрадикации в отношении развития КРР. На Тайване, в ретроспективном исследовании 615 взрослых пациентов с персистирующей *H. pylori* инфекцией имели более высокую заболеваемость колоректальной аденомой, чем субъекты без инфекции или те, кто прошел эрадикационную терапию (60,11 vs 20–24 %). Таким образом, инфекция *H. pylori* была связана со значительно повышенным риском КРР по сравнению с группой эрадикации (HR=3,04), что позволяет предположить, что терапия антибиотиками может предотвратить КРР [24].

S.G. Guo et al. [25] в Гонконге провели большое ретроспективное когортное исследование с участием почти 97 000 пациентов, которые получали тройную терапию, содержащую кларитромицин, в период с 2003 по 2015 г. Авторы сравнили наблюдаемые случаи КРР в группе эрадикации с ожидаемы-

ми случаями в общей популяции, соответствующей по возрасту и полу. В то время как в первые пять лет после эрадикации чаще наблюдались случаи КРР (стандартизированный коэффициент заболеваемости (SIR)=1,47), в долгосрочном наблюдении через 11 лет у участников исследования с эрадикацией наблюдалась меньшая частота КРР по сравнению с общей популяцией (SIR=0,85), особенно для рака прямой кишки (SIR=0,90).

В заключение следует отметить, что эрадикация *H. pylori* может оказывать защитное действие и снижать риск развития КРР в долгосрочной перспективе, по крайней мере, как это было показано в азиатских популяциях.

Кроме того, опубликованы данные 6 метаанализов по исследованию связи между инфекцией *H. pylori* и раком пищевода. Показано, что инфекция *H. pylori* препятствует развитию аденокарциномы пищевода (АП) [26–31]. Очевидную защитную роль *H. pylori* при аденокарциноме пищевода можно объяснить следующими механизмами:

- развитие атрофического гастрита: инфекция *H. pylori* может вызывать атрофический гастрит; это снижает секрецию желудочной соляной кислоты, уменьшает гастроэзофагеальный рефлюкс и, как предполагается, защищает от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), фактора риска возникновения АП; успешная ликвидация *H. pylori* связана с более высоким риском ГЭРБ, особенно у азиатской популяции [32];

- изменение плазменного грелина: *H. pylori* может влиять на уровень сывоточного грелина, который является ключевым регулятором ожирения и, как известно, стимулирует развитие и прогрессирование рака. Предполагается, что ликвидация *H. pylori* повышает уровень сывоточного грелина, который стимулирует адипогенез и подавляет липолиз, что приводит к ожирению [27, 33]. Влияя на функционирование нижнего пищеводного сфинктера, ожирение предрасполагает к ГЭРБ, которая является фактором риска для АП [27];

- индукция апоптоза раковых клеток: *in vitro* показано, что *H. pylori* преимущественно запускает апоптоз в клетках аденокарциномы по сравнению с нормальными клетками пищевода, увеличивая экспрессию белка Fas в опухолевых клетках, *H. pylori* активирует путь Fas-каспазы, что приводит к апоптозу, вызывая фрагментацию клеточной ДНК [34].

У пациентов, имеющих гомозиготный генотип COX-2-1195AA, отмечается повышенная экспрессия COX-2, что усиливает защитное действие *H. pylori* от развития плоскоклеточного рака пищевода (ПРП) [35]. С другой стороны, атрофический гастрит, вызванный *H. pylori*, и последующее снижение кислотности желудка могут способствовать размножению бактерий, которые продуцируют нитрозамины. Желудочные нитроамины могут вступать в контакт со слизистой оболочкой пище-

вода и превращаться в канцерогенные соединения под действием цитохрома P450. Таким образом, эндогенные нитроамины, вырабатываемые как вторичный эффект инфекции *H. pylori*, могут быть вовлечены в развитие ПРП. Необходимы дальнейшие исследования для установления роли полиморфизмов COX-2-1195, атрофического гастрита и эндогенных нитроаминов в патогенезе ПРП [36].

Принимая во внимание обратную связь инфекции *H. pylori* с АП, эрадикационные методы лечения должны были быть связаны с увеличением частоты рака пищевода после успешной эрадикации. Однако недавние когортные исследования развенчали эту гипотезу, доказав, что эрадикация *H. pylori* не увеличивает риск рака пищевода [37]. Возможный принцип заключается в том, что эрадикационное лечение не может обратить вспять хроническую атрофию желудка, вызванную инфекцией *H. pylori*, которая защищает от АП, вызывая снижение секреции желудочной кислоты и гастроэзофагеальный рефлюкс [36]. Тем не менее для тщательной оценки этого феномена необходимы крупные многоцентровые исследования с длительными периодами наблюдения.

Причины возникновения рака поджелудочной железы (РПЖ) полиэтиологичны и в значительной степени не известны. Одной из наиболее распространенных причин является неправильный образ жизни, в том числе чрезмерное употребление алкоголя и курение. Большинство случаев РПЖ являются спорадическими, однако от 5 до 10 % случаев обусловлено наследственной предрасположенностью [38, 39]. Необходимо отметить, что *H. pylori* также рассматривается как еще один возможный кандидат на фактор риска рака поджелудочной железы [39, 40].

D. Yadav et al. [40] представили 2 гипотезы развития РПЖ, основанные на локализации *H. pylori* в желудочно-кишечном тракте. [40] Одна из них включала концепцию избыточной секреции соляной кислоты за счет колонизации *H. pylori* антрального отдела желудка. В результате этого усиливается секреция секретина в двенадцатиперстной кишке и пропорционально увеличивается выработка бикарбоната поджелудочной железой. Эти эффекты приводят к усиленному синтезу ДНК, что вызывает гиперплазию протоков поджелудочной железы [41]. Другая гипотеза объясняет снижение выработки соляной кислоты из-за колонизации *H. pylori* в теле желудка. Изменение кислотности приводит к чрезмерному росту бактерий и избыточной секреции N-нитрозосоединений. [40].

Однако роль *H. pylori* в развитии рака поджелудочной железы остается неубедительной. Метаанализ 2013 г., включающий 9 исследований, выявил 47 % увеличение риска рака поджелудочной железы (ОР 1,47, 95 % ДИ 1,22–1,77) среди лиц, инфицированных *H. pylori* [42]. Некоторые

предыдущие исследования даже предполагали возможность того, что *H. pylori* оказывает защитный эффект, в частности, инфицирование серопозитивными штаммами *H. pylori*, ассоциированными с цитотоксином гена A (CagA), для риска развития РПЖ [42]. Другой метаанализ, включающий 17 исследований, подтвердил, что инфекция *H. pylori* значительно коррелировала с возникновением РПЖ (ОР 1,30, 95 % ДИ 1,02–1,64), особенно в экономически слаборазвитых регионах (ОР 2,10, 95 % ДИ 1,44–3,05). Однако получены отрицательные результаты в отношении связи между CagA + *H. pylori* и раком поджелудочной железы. Также авторы не обнаружили связи между штаммами, положительными по гену *vacA* вакуолизирующего цитотоксина (*VacA*-положительный *H. pylori*), и раком поджелудочной железы. Гетерогенность этого исследования была значительной. С помощью анализа чувствительности обнаружено, что результаты в целом остались неизменными, но корреляция между инфекцией *H. pylori* и возникновением РПЖ у азиатской популяции была значительной [39].

Эпидемиологические данные об инфекции *Helicobacter pylori* и раке желчевыводящих путей (РЖВП) противоречивы. Связь между *H. pylori* и РЖВП можно объяснить различными возможными механизмами, такими как усиление клеточного воспаления (выработка IL-8) и нарушение клеточной пролиферации и апоптоза [43]. Также рассматривался патогенетический путь, индуцирующий воспаление и усиливающий выработку TNF- α и IL-6, которые изменяют адгезию клеток и приводят к рассеиванию и миграции мутировавших эпителиальных клеток [43]. Кроме того, CagA является одним из наиболее изученных факторов вирулентности *H. pylori*, активирующих провоспалительные сигнальные пути в клетках гепатобилиарной системы.

Проведен систематический анализ литературы за период с 2000 по 2019 г., в который были включены 13 исследований типа «случай-контроль», опубликованных в 2001–18 гг. Общий метаанализ продемонстрировал наличие значимой связи между инфекцией *H. pylori* и раком желчевыводящих путей (ОШ 2,57; 95 % ДИ 1,35–4,91; $I^2=58$ %). Анализ подгрупп, основанный на географическом распределении, зафиксировал более высокую распространенность *H. pylori* в странах Азии и Северной Америки. Данные, подтверждающие присутствие *H. pylori* в группе больных раком, были получены с помощью ПЦР. Этот метаанализ показывает, что инфицирование желчевыводящих путей *H. pylori* связано с повышенным риском развития рака желчевыводящих путей [43].

В настоящее время одним из видов лекарственного лечения различных типов опухолей является иммунотерапия. Инфицирование *H. pylori* оказывает свое влияние на этот вид лечения [44].

Несколько исследований выявили связь инфицирования *H. pylori* и эффективности иммунотерапии у пациентов с раком желудка. У пациентов с метастатическим РЖ, получавших лечение ингибиторами контрольных точек, инфицирование *H. pylori* связано с более низкой выживаемостью [45]. Аналогично, в другом анализе пациентов группа с отрицательным результатом на *H. pylori* имела более длительную общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, чем группа с положительным результатом. Многофакторный анализ показал, что инфекция *H. pylori* была независимо связана с выживаемостью без прогрессирования, что позволяет предположить, что инфицирование *H. pylori* связано с худшим результатом иммунотерапии метастатического РЖ [46].

Однако в некоторых предыдущих исследованиях получены противоположные результаты. По данным рандомизированного исследования KEYNOTE-062, крупного международного исследования CheckMate-649 и рандомизированного исследования ATTRACTION-4, азиатские больные получили лучший клинический результат от терапии анти-PD-1/PD-L1 по сравнению с североамериканскими и европейскими пациентами, что, скорее всего, связано с более высокой частотой инфицирования *H. pylori* у азиатских пациентов с РЖ [47]. В исследовании KEYNOTE-062 пембролизумаб продемонстрировал клинически значимую эффективность у пациентов с CPS ≥ 10 [48, 49]. Метаанализ 2021 г., включавший 1 870 пациентов, показал, что инфицирование *H. pylori* связано с экспрессией PD-L1 в опухоли, что позволяет предположить, что инфекция *H. pylori* может быть предиктором благоприятного ответа на иммунотерапию РЖ [50]. Другое крупное ретроспективное исследование (2024 г.), включавшее 10 122 пациента с различными типами рака, показало, что у больных РЖ, отрицательным по вирусу Эпштейна–Барр, группа без микросателлитной нестабильности опухоли с положительным результатом на *H. pylori* имела более длительную иммунозависимую выживаемость без прогрессирования (irFPS) и иммунозависимую общую выживаемость (irOS), чем группа без *H. pylori*. При этом пациенты с положительным результатом на *H. pylori* имели более высокие уровни PD-L1 и больше неистощенных CD8 $^{+}$ Т-клеток, что позволяет предположить, что инфицирование *H. pylori* является полезным фактором в иммунотерапии РЖ, формируя микросреду опухоли [51].

Таким образом, существуют разногласия относительно влияния инфицирования *H. pylori* на эффективность иммунотерапии рака желудка, поэтому необходимы более масштабные клинические исследования для подтверждения связи между ними. Механизмы влияния *H. pylori* на эффективность иммунотерапии рака желудка также изучаются.

Клинические данные также подтверждают, что *H. pylori* оказывает неблагоприятное воздействие на иммунотерапию при колоректальном раке.

Колоректальная аденокарцинома с дефицитом репарации несоответствий ДНК (dMMR)/высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) имеет высокую чувствительность к иммунотерапии. На основании результатов лечения пациентов с колоректальной аденокарциномой dMMR/MSI-H, которые получали иммунотерапию анти-PD-1/PD-L1, обнаружено, что медиана irPFS у пациентов с KPP и положительным тестом на *H. pylori* была значительно короче, чем у пациентов без *H. pylori*, и такое же расхождение наблюдалось в показателях irOS. Кроме того, наблюдается тенденция к сокращению irFPS у пациентов с колоректальной аденокарциномой dMMR/MSS, положительных на *H. pylori* [52]. Эти данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* может снижать эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и неблагоприятно влиять на результаты лечения.

Во Франции, в когорте из 60 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), из них 18 – с положительным серологическим тестом на *H. pylori*, серопозитивность к *H. pylori* была связана со значительным снижением выживаемости после терапии анти-PD-1 препаратами ($p=0,0001$), со средней выживаемостью 6,7 и 15,4 мес соответственно. По данным канадских авторов, у 29 пациентов с НМРЛ (9 – с положительным серологическим тестом на *H. pylori*) также отмечено снижение общей выживаемости (9,3 vs 21,7 мес) и выживаемости без прогрессирования заболевания у больных с серопозитивным тестом

на *H. pylori* [52]. Количество линий моноцитов в опухолях у больных с положительным результатом серологического исследования на *H. pylori* было значительно снижено. Кроме того, экспрессия генов, вызванная интерфероном I типа, IFN- γ и IL-6, также снизилась. Уменьшение моноцитов указывает на то, что ингибирование врожденного иммунного ответа, вызванное *H. pylori*, может снизить эффективность иммунотерапии рака [52]. Это может быть механизмом, посредством которого *H. pylori* влияет на иммунотерапию. Дальнейшие исследования также подтвердили, что снижение эффективности иммунотерапии опухолей, ассоциированных с инфицированием *H. pylori*, не зависит от изменений в фекальной микробиоте, вызванных *H. pylori* [53].

Данные о влиянии *H. pylori* на прогноз и результаты лечения опухолей желудочно-кишечного тракта остаются не до конца изученными. Для более точных выводов необходимо использовать эрадикационную терапию одновременно с проведением противоопухолевого лечения. Учитывая роль молекулярной биологии в концепции развития опухолевого процесса, применение новых методов, не только подтверждающих или исключающих инфицирование *H. pylori*, но и уточняющих молекулярно-генетический профиль, также сможет помочь в изучении данного вопроса. В реальной практике требуется более длительное наблюдение за пациентами, принимая во внимание возможность повторного заражения *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reshetnyak V.I., Burmistrov A.I., Maev I.V. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? World J. Gastroenterol. 2021; 27(7): 545–60. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.545
2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Ульянин А.И., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(6): 72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., Dekhnic N.N., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Osipenko M.F., Poluektova E.A., Sarsenbaeva A.S., Simanenkova V.I., Tkachev A.V., Ulyanin A.I., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022; 32(6): 72–93. (in Russian)]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93. EDN: QRQFTQ.
3. Marshall B.J., Warren L.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984; 1(8390): 1311–15. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
4. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнова И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 283–88. [Bordin D.S., Shengelia M.I., Ivanova V.A., Voynova I.N. The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*. Therapeutic Archive. 2022; 94(2): 283–88. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201377. EDN: NXTBRY.
5. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020; 8(2): e180–e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
6. Salvatori S., Marafini I., Laudisi F., Monteleone G., Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(3): 2895. doi: 10.3390/ijms24032895.
7. Hoft S.G., Noto C.N., DiPaolo R.J. Two Distinct Etiologies of Gastric Cancer: Infection and Autoimmunity. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 752346. doi: 10.3389/fcell.2021.752346.
8. Palrasu M., Zaika E., El-Rifai W., Que J., Zaika A.I. Role of Bacterial and Viral Pathogens in Gastric Carcinogenesis. Cancers (Basel). 2021; 13(8): 1878. doi: 10.3390/cancers13081878.
9. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20(1): 14–23. [Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological characteristics and virulence of *Helicobacter pylori*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018; 20(1): 14–23. (in Russian)]. EDN: UOGXEB.
10. Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori*-associated diseases: Gastric cancer and MALT lymphoma. Adv. Exp. Med. Biol. 2019; 1149: 135–49. doi: 10.1007/5584_2019_363.
11. Hansen L.M., Dekalb D.J., Cai L.P., Solnick J.V. Identification of Pathogenicity Island Genes Associated with Loss of Type IV Secretion Function during Murine Infection with *Helicobacter pylori*. Infect Immun. 2020; 88(6): e00801–19. doi: 10.1128/IAI.00801-19.
12. Yamaoka Y., Saruuljavkhlan B., Alfaray R.I., Linz B. Pathogenomics of *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol. 2023; 444: 117–55. doi: 10.1007/978-3-031-47331-9_5.
13. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. Toxins (Basel). 2019; 11(11): 677. doi: 10.3390/toxins11110677.
14. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk

diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(5): 466–77. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.466.

15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Азапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С., Жаркова М.Ю., Королев М.П., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Маевская М.В., Охлобыстин А.В., Павлов Ч.С., Параскевова А.В., Пирогов С.С., Полуэктова Е.А., Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Царков П.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29(5): 53–74. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., Zharkova M.Yu., Korolev M.P., Kucheryavyy Yu.A., Lapina T.L., Mayevskaya M.V., Okhlobystin A.V., Pavlov Ch.S., Paraskevova A.V., Pirogov S.S., Poluektova E.A., Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Tsarkov P.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 29(5): 53–74. (in Russian)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74. EDN: XYHWQO.

16. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., Inoue K., Uemura N., Okamoto S., Terao S., Amagai K., Hayashi S., Asaka M. Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9636): 392–97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.

17. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Park B., Nam B.H. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1085–95. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.

18. Zhao Z., Zhang R., Chen G., Nie M., Zhang F., Chen X., Lin J., Chen Z., Lin F., Wei C., Zheng Z., Ruan S., Huang B., Chen Y., Nie R. Anti-*Helicobacter pylori* Treatment in Patients With Gastric Cancer After Radical Gastrectomy. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(3): e243812. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.3812.

19. Киселев Н.М., Климин С.А., Колесник Я.И., Кокорин Р.С., Ашимов Э.А., Елагина В.Ю., Шумская И.С., Загайнов В.Е., Гамаюнов С.В. Периперационная химиотерапия и морфологический ответ в лечении рака желудка. *Современная онкология.* 2024; 26(3): 276–83. [Kiselev N.M., Klimin S.A., Kolesnik Ya.I., Kokorin R.S., Ashimov E.A., Elagina V.Yu., Shumskaya I.S., Zagainov V.E., Gamayunov S.V. Perioperative chemotherapy and morphological response in the treatment of gastric cancer. *Modern Oncology.* 2024; 26(3): 276–83. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2024.3.202978. EDN: LWZBVP.

20. Zhong B., Xiong Z., Zheng J., Mohamed S.A., Sun J., Huang D., Deng Z., Guo J., Peng J., Wang H., Lian L. Impact of *Helicobacter pylori* infection on neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2025; 25(1): 157. doi: 10.1186/s12885-025-13494-5.

21. Magahis P.T., Maron S.B., Cowzer D., King S., Schattner M., Janjigian Y., Faleck D., Laszkowska M. Impact of *Helicobacter pylori* infection status on outcomes among patients with advanced gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2023; 11(10): e007699. doi: 10.1136/jitc-2023-007699.

22. Jia Z., Zheng M., Jiang J., Cao D., Wu Y., Zhang Y., Fu Y., Cao X. Positive *H. pylori* status predicts better prognosis of non-cardiac gastric cancer patients: results from cohort study and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 155. doi: 10.1186/s12885-022-09222-y.

23. Engelsberger V., Gerhard M., Mejías-Luque R. Effects of *Helicobacter pylori* infection on intestinal microbiota, immunity and colorectal cancer risk. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: 1339750. doi: 10.3389/fcimb.2024.1339750

24. Hu K.C., Wu M.S., Chu C.H., Wang H.Y., Lin S.C., Liu C.C., Su T.H., Liao W.C., Chen C.L., Liu C.J., Shih S.C. Decreased Colorectal Adenoma Risk After *Helicobacter pylori* Eradication: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(12): 2105–13. doi: 10.1093/cid/ciy591.

25. Guo C.G., Zhang F., Jiang F., Wang L., Chen Y., Zhang W., Zhou A., Zhang S., Leung W.K. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on colorectal cancer incidences. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023; 16: 17562848231170943. doi: 10.1177/17562848231170943.

26. Gao H., Li L., Zhang C., Tu J., Geng X., Wang J., Zhou X., Jing J., Pan W. Systematic Review with Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* Infection with Esophageal Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 1953497. doi: 10.1155/2019/1953497.

27. Nie S., Chen T., Yang X., Huai P., Lu M. Association of *Helicobacter pylori* infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2014; 27(7): 645–53. doi: 10.1111/dote.12194.

28. Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q., Jin H.C., Wang F.L., Chen M., Shao L., Zou D.H., Yu X.M., Mao W.M. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(36): 6098–107. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.6098.

29. Islami F., Kamangar F. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008; 1(5): 329–38. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0109.

30. Zhuo X., Zhang Y., Wang Y., Zhuo W., Zhu Y., Zhang X. *Helicobacter pylori* infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008; 20(10): 757–62. doi: 10.1016/j.clon.2008.07.005.

31. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P., Robotis I., Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(12): 1413–7, 1417.e1–2. doi: 10.1016/j.cgh.2007.08.010.

32. Xie T., Cui X., Zheng H., Chen D., He L., Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25(10): 1195–205. doi: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7.

33. Kotta A.S., Kelling A.S., Corleto K.A., Sun Y., Giles E.D. Ghrelin and Cancer: Examining the Roles of the Ghrelin Axis in Tumor Growth and Progression. *Biomolecules.* 2022; 2(4): 483. doi: 10.3390/biom12040483.

34. Bhatt A., Zaidi H.M., Maitra R., Goel S. Infectious Agents and Esophageal Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel).* 2025; 17(7): 1248. doi: 10.3390/cancers17071248.

35. Hu H.M., Kuo C.H., Lee C.H., Wu I.C., Lee K.W., Lee J.M., Goan Y.G., Chou S.H., Kao E.L., Wu M.T., Wu D.C. Polymorphism in COX-2 modifies the inverse association between *Helicobacter pylori* seropositivity and esophageal squamous cell carcinoma risk in Taiwan: a case control study. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 37. doi: 10.1186/1471-230X-9-37.

36. Maity R., Dhali A., Biswas J. Is *Helicobacter pylori* infection protective against esophageal cancer? *World J Gastroenterol.* 2024; 30(38): 4168–4174. doi: 10.3748/wjg.v30.i38.4168.

37. Wiklund A.K., Santoni G., Yan J., Radkiewicz C., Xie S., Birgisson H., Ness-Jensen E., von Euler-Chelpin M., Kauppila J.H., Lagergren J. Risk of Esophageal Adenocarcinoma After *Helicobacter pylori* Eradication Treatment in a Population-Based Multinational Cohort Study. *Gastroenterology.* 2024; 167(3): 485–92.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2024.03.016.

38. Колесникова Е.А., Бодунова Н.А., Данишевский А.М., Никифорова Е.С., Шаталов П.А., Шумская И.С., Малинина П.А., Гамаюнов С.В., Кучин Д.М., Киселев Н.М., Загайнов В.Е. Спектр мутаций в генах наследственных опухолевых синдромов при раке поджелудочной железы. *Поволжский онкологический вестник.* 2023; 14(4): 49–56. [Kolesnikova E.A., Bodunova N.A., Danishevich A.M., Nikiforova E.S., Shatalov P.A., Shumskaya I.S., Malinina P.A., Gamayunov S.V., Kuchin D.M., Kiselev N.M., Zagainov V.E. Spectrum mutations in the genes of hereditary tumor syndromes in pancreatic cancer. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2023; 14(4): 49–56. (in Russian)]. doi: 10.32000/2078-1466-2023-4-49-56. EDN: BGEEAW.

39. Xu W., Zhou X., Yin M., Gao J., Weng Z., Xu C. The relationship between *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2022; 11(8): 2810–22. doi: 10.21037/tcr-21-2803.

40. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013; 144(6): 1252–61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068.

41. Yu J., Yang P., Qin X., Li C., Lv Y., Wang X. Impact of smoking on the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2022; 27(1): e12860. doi: 10.1111/hel.12860.

42. Wang Y., Zhang F.C., Wang Y.J. *Helicobacter pylori* and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(11): 4449–54. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4449.

43. Cherif S., Bouriat K., Rais H., Elantri S., Amine A. *Helicobacter pylori* and Biliary Tract Cancers: A Meta-Analysis. *Canad J Infect Dis Med Microbiol.* 2020 (45): 1–7. doi: 10.1155/2020/9287157.

44. Zhong X., Zheng H., Zhao S., Wang Z., Su Y., Zhong K., Wang M., Shi Y. Effects and mechanisms of *Helicobacter pylori* on cancers development and immunotherapy. *Front Immunol.* 2024; 15: 1469096. doi: 10.3389/fimmu.2024.1469096.

45. Magahis P.T., Maron S.B., Cowzer D., King S., Schattner M., Janjigian Y., Faleck D., Laszkowska M. Impact of *Helicobacter pylori* infection status on outcomes among patients with advanced gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2023; 11(10): e007699. doi: 10.1136/jitc-2023-007699.

46. Che H., Xiong Q., Ma J., Chen S., Wu H., Xu H., Hou B. Association of *Helicobacter pylori* infection with survival outcomes in advanced gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 904. doi: 10.1186/s12885-022-10004-9.

47. Zhang M.J., Chen D.S., Li S., Chen L., Qi Y.X., Zhang C.J. Helicobacter pylori infection as a potential favorable factor for immune checkpoint inhibitor therapy for gastric cancer. *Invest New Drugs*. 2021; 39(5): 1436–38. doi: 10.1007/s10637-021-01122-5.
48. Shitara K., van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., Caglevic C., Villanueva L., Goekurt E., Satake H., Enzinger P., Alsina M., Benson A., Chao J., Ko A.H., Wainberg Z.A., Kher U., Shah S., Kang S.P., Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(10): 1571–80. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
49. Lee K.W., van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C.S., Kudaba I., Garri-do M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Chao J., Wainberg Z.A., Cao Z.A., Aurora-Garg D., Kobie J., Cristescu R., Bhagia P., Shah S., Tabernero J., Shitara K., Wyrwicz L. Association of Tumor Mutational Burden with Ef-ficacy of Pembrolizumab±Chemotherapy as First-Line Therapy for Gastric Cancer in the Phase III KEYNOTE-062 Study. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(16): 3489–98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0121.
50. Zhu Y., Zhu F., Ba H., Chen J., Bian X. Helicobacter pylori infec-tion and pd-L1 expression in gastric cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2023; 53(2): e13880. doi: 10.1111/eci.13880.
51. Jia K., Chen Y., Xie Y., Wang X., Hu Y., Sun Y., Cao Y., Zhang L., Wang Y., Wang Z., Lu Z., Li J., Zhang X., Shen L. Helicobacter pylori and immunotherapy for gastrointestinal cancer. *Innovation (Camb)*. 2024; 5(2): 100561. doi: 10.1016/j.xinn.2023.100561.
52. Oster P., Vaillant L., Riva E., McMillan B., Begka C., Truntzer C., Richard C., Leblond M.M., Messaoudene M., Machremi E., Limagne E., Ghiringhelli F., Routy B., Verdeil G., Velin D. Helicobacter pylori infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies. *Gut*. 2022; 71(3): 457–66. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323392.
53. Tonneau M., Nolin-Lapalme A., Kazandjian S., Auclin E., Panasci J., Benlaifaoui M., Ponce M., Al-Saleh A., Belkaid W., Naimi S., Mihalciou C., Watson I., Bouin M., Miller W., Hudson M., Wong M.K., Pezo R.C., Turcotte S., Bélanger K., Jamal R., Oster P., Velin D., Richard C., Messaoudene M., Elkrif A., Routy B. Helicobacter pylori serology is associated with worse overall survival in patients with melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncoimmunology*. 2022; 11(1): 2096535. doi: 10.1080/21642402X.2022.2096535.

Поступила/Received 27.08.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 18.11.2025

Принята к публикации/Accepted 31.03.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Мария Ивановна, онколог 3-го онкологического отделения, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 4326-5327. ORCID: 0000-0002-3523-1744.

Шумская Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, начальник химиотерапевтической службы стационара № 1, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии и радиологии им. проф. Н.Е. Яхонтова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 4162-6164. ORCID: 0000-0003-4295-1843.

Колесникова Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая молекулярно-генетической лабораторией ОПАО, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 4573-0790. ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Киселев Николай Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 6113-0956. ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Радовский Вячеслав Валерьевич, патологоанатом, начальник объединенного патологоанатомического отделения, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (г. Нижний Новгород, Россия). ORCID: 0000-0003-3302-1687.

Гамаюнов Сергей Викторович, доктор медицинских наук, главный врач, ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и радиологии им. проф. Н.Е. Яхонтова, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород, Россия). SPIN-код: 9828-9522. ORCID: 0000-0002-0223-0753.

ВКЛАД АВТОРОВ

Макарова Мария Ивановна: сбор и обработка материала, написание текста статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шумская Ирина Сергеевна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Колесникова Елена Александровна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, редактирование статьи.

Киселев Николай Михайлович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Радовский Вячеслав Валерьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гамаюнов Сергей Викторович: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maria I. Makarova, MD, Oncologist, Oncology Department, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-3523-1744.

Irina S. Shumskaya, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Hospital No. 1, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center; Assistant, Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiology named after Professor N.E. Yakhontov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0003-4295-1843.

Elena A. Kolesnikova, PhD, Head of the Molecular Genetic Laboratory, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0859-4339.

Nikolay M. Kiselyov, MD, PhD, Head of Department of Abdominal Oncology and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center; Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-9202-1321.

Vyacheslav V. Radovsky, MD, Pathologist, Head of Pathological Anatomy Department, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0003-3302-1687.

Sergey V. Gamayunov, MD, DSc, Chief Physician, Research Institute of Clinical Oncology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center; Professor, Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiology named after Professor N.E. Yakhontov, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Nizhny Novgorod, Russia). ORCID: 0000-0002-0223-0753.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria I. Makarova: data collection and analysis, manuscript writing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Irina S. Shumskaya: study concept, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Elena A. Kolesnikova: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, editing of the manuscript.

Nikolay M. Kiselyov: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vyacheslav V. Radovsky: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sergey V. Gamayunov: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.