

Maciej Gonciarz^{1,2}, Jan Prusowski¹, Kinga Krzyżowska¹

¹Oddział Gastroenterologii i Onkologii Przewodu Pokarmowego, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Barbary w Sosnowcu

²Wydział Medyczny Górnośląskiej Wyższej Szkoły Handlowej w Katowicach

Zasady diagnostyki i leczenia zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*

Wstęp

Helicobacter pylori jest Gram-ujemną, mikroaerofilną (5% – O₂, 10% – CO₂, 85% – N₂) pałeczką mającą biegunowe rzęski warunkujące jej zdolności lokomocyjne. Bakteria występuje w formie spiralnej (forma wegetatywna) oraz kokoidalnej (forma przetrwalnikowa). Zakażenie *H. pylori* jest jedną z najpowszechniejszych infekcji bakteryjnych na świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia zakażenie występuje u ok. 70–80% populacji ogólnej krajów rozwijających się i ok. 30% krajów wysoko uprzemysłowionych. Polska zajmuje miejsce pośrednie. Szacuje się, że zainfekowanych jest ok. 60% populacji powyżej 18. roku życia i ok. 30% populacji do 18. roku życia. Zakażenie rozprzestrzenia się na drodze pokarmowej gastro-oralnej oraz fekalno-oralnej [1, 2]. Najczęściej, bo w ok. 80%, infekcja przebiega bezobjawowo.

Obecność spiralnych bakterii w obrębie owrzodzeń w żołądku ssaków po raz pierwszy ponad sto lat temu wykazali niemiecki lekarz Bottcher i włoski lekarz Bizzozero. Jednak dopiero w 1899 r. profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego Walery Jaworski opisał spiralne bakterie w osadzie popłuczyn żołądkowych u człowieka, nazywając je *Vibrio rugula* i przypisując im znaczenie w patologii żołądka [3]. Ze względu na szczególnie trudne warunki hodowlane

in vitro odkrycie to zostało na wiele lat zapomniane. Pomimo licznych późniejszych prób udokumentowania bakteryjnej etiologii zapaleń żołądka udało się to dopiero w 1983 r. Barry Marshall i Robin Warren z Uniwersytetu w Perth w Australii wyhodowali i scharakteryzowali spiralne bakterie nazywane początkowo *Campylobacter pylori* i udowodnili w sposób bezsporny ich udział w zapaleniu i owrzodzeniu żołądka u ludzi. Za te odkrycia przyznano im w 2005 r. Nagrodę Nobla. Również badania polskich badaczy prowadzone przez zespół profesora Stanisława Konturka w Katedrze Fizjologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego przyczyniły się w znacznym stopniu do poznania roli etiopatogenetycznej *Helicobacter pylori* w chorobach układu pokarmowego.

Charakterystyka bakterii *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori to względny beztlenowiec wymagający do swojego wzrostu obecności CO₂. Jest Gram-ujemną bakterią mającą 0,5–1 μm szerokości i 2,5–5 μm długości. Bakteria występuje w dwóch formach: wegetatywnej (spiralnej, pałeczkowatej) oraz przetrwalnikowej (kokoidalnej, ziarniakowatej). Forma kokoidalna tworzona jest w niesprzyjającym dla bakterii środowisku i nie wykazuje zdolności

do wzrostu w warunkach hodowli laboratoryjnej. Formę pałeczkowatą, która dominuje w biopatach żołądka osób zakażonych, charakteryzuje zdolność do lokomocji dzięki biegunowo umiejscowionym 2–7 rzęskom [4] oraz obecność charakterystycznej dla bakterii Gram-ujemnych dwuskładnikowej ściany komórkowej, w której znajduje się przestrzeń periplazmatyczna [5]. Budowa strukturalna peptydoglikanu, choć podobna do struktury u innych bakterii Gram-ujemnych i niezawierająca cząstek trimerycznych w mureinie, jest prostsza i może być modyfikowana dzięki endonukleazom i białku HP 0506, co warunkuje zdolność bakterii do zmiany kształtu na spiralny [6]. Cechą szczególną formy wegetatywnej *H. pylori* jest ekspresja licznych białek wykrywanych jako antygeny zlokalizowane na powierzchni komórkowej, do których zalicza się ureazę, dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, adhezyny, białka rodziny Hop (poryny), flageliny, hemaglutyniny [7, 8], a przede wszystkim białka odpowiadające za wirulentność – zalicza się do nich toksynę wakuolizującą (VacA) oraz tzw. białka wyspy patogenności PAI (głównie CagA) powstałe na skutek horyzontalnego transferu obszaru DNA odpowiadającego za ich kodowanie [9, 10]. Jednym z najistotniejszych czynników wirulencji *H. pylori* jest aktywność białka VacA prowadząca do hamowania proliferacji komórek nabłonkowych i degradacji cytoszkieletu komórkowego [11]. Dodatkowo VacA reguluje odpowiedź immunologiczną poprzez hamowanie proliferacji limfocytów T, hamowanie prezentacji antygenów limfocytom T i fagocytozy oraz dodatnio reguluje apoptozę poprzez uwalnianie mitochondrialnego cytochromu c [11, 12]. Poprzez hamowanie prezentacji antygeny VacA wpływa negatywnie na czynność limfocytów Th, czego skutkiem jest niski poziom odpowiedzi immunologicznej. Innym efektem działania tego białka jest rozszczelnianie połączeń ścisłych komórek nabłonka żołądkowego [13]. Kolejnym istotnym czynnikiem wirulencji jest ureaza – enzym, który pozwala na przeżycie *H. pylori* w kwaśnym środowisku żołądka, katalizując hydrolizę mocznika z wytworzeniem amoniaku, a to prowadzi do wzrostu pH [14]. W przebiegu zakażenia uwalniane są również proteazy i lipazy, takie jak mucynaza, fosfolipazy i katalazy, pogłębiające uszkodzenie komórek nabłonka. *Helicobacter pylori*, przylegając do komórek nabłonkowych żołądka, wydzielają czynniki wirulencji, które mają zdolność do zmiany funkcji komórek nabłonkowych i skracania ich przeżycia. Zmiany te są wzmacniane przez wytwarzane cytokiny, które są zaangażowane w rekrutację komórek nacieku zapalnego,

wzmagając proces zapalny i uszkodzenie komórek nabłonka [15]. Wzmogona akumulacja limfocytów T wywołana zakażeniem prowadzi do zwiększonego wytwarzania cytokin zależnych od limfocytów Th1, takich jak IFN- γ i TNF- α [16]. Wykazano również aktywację limfocytów Th17 wytwarzających interleukinę 17 (IL-17), czynnik odgrywający istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych, zapalnych i alergicznych. Dotychczasowe badania w tym zakresie wykazały zwiększone stężenia IL-17 w surowicy oraz tkankach chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [17], łuszczycę [18], stwardnienie rozsiane [19], toczeń trzewny układowy [20] i astmę alergiczną [21]. Udokumentowano również, że poza IL-17 limfocyty Th17 wytwarzają TNF- α , IL-6, IL-22, czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytarnych (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), a sama IL-17 stymuluje syntezę szeregu aktywnych biologicznie molekuł, takich jak IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE₂, ICAM-1 i cyklooksygenazy 2 [22–24].

Epidemiologia

Do zakażenia dochodzi zwykle w okresie dzieciństwa, a czynnikami ryzyka zakażenia są: niski status socjalno-ekonomiczny, większa liczba rodzeństwa w rodzinie oraz obecność zakażenia u rodziców, przede wszystkim matki [25–27]. W krajach rozwijających się do zakażenia może dochodzić również poprzez spożycie zainfekowanej wody [28]. Wydaje się, że płeć nie ma istotnego znaczenia, choć część autorów wskazuje na nieco częstsze infekcje u osób płci męskiej, co może być spowodowane częstszym stosowaniem antybiotyków przez kobiety z innych wskazań [29, 30]. W części krajów, zwłaszcza w USA, odnotowuje się zmniejszanie częstości infekcji *H. pylori* w populacji ogólnej (ok. 30%), podczas gdy w innych, a zwłaszcza Dalekiego Wschodu i Afryki, odsetek ten może sięgać 90% [31]. Polska jest krajem o stosunkowo wysokim odsetku zakażonej populacji wynoszącym ok. 60–70% [2].

Identyfikacja zakażenia

Biorąc pod uwagę sposób uzyskania materiału, badania infekcji *H. pylori* dzieli się na nieinwazyjne (tab. 1) i inwazyjne (tab. 2).

Wskazania do leczenia eradykacyjnego

Wszyscy chorzy z rozpoznaną infekcją *H. pylori* powinni być leczeni przeciwbakteryjnie, natomiast odpowiedź na pytanie, u których chorych należy wykonać badania diagnostyczne, nie jest już tak

Tabela 1. Nieinwazyjne testy stosowane w diagnostyce zakażenia *Helicobacter pylori* [wg 32]

Nazwa testu	Zasada wykrywania zakażenia	Czułość (%)	Swoistość (%)	Ocena skuteczności eradykacji
test mocznikowy oddechowy (<i>urea breath test</i> – UBT) – złoty standard	rozkładanie w żołądku mocznika znakowanego ^{13}C lub ^{14}C przez ureazę bakteryjną do amoniaku i CO_2 , następnie po 15–30 min pomiar 13 (14) CO_2 w wydychanym powietrzu; zalety: • wysoka wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego wady: • fałszywie ujemne wyniki w trakcie stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP), antybiotyków i/lub bizmutu	90–95	90–98	tak – po upływie co najmniej 4 tygodni
test wykrywający antygeny <i>Helicobacter pylori</i> w stolcu (<i>stool antigen test</i> – SAT)	zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciw antygenom bakteryjnym obecnym w stolcu metodą: • ELISA • immunochromatograficzną zalety: • wysoka wartość predykcyjna wyniku dodatniego i ujemnego • możliwość oceny eradykacji wady: • wyniki fałszywie ujemne podczas leczenia IPP i tuż po antybiotykoterapii lub po stosowaniu preparatów bizmutu	90 70–80	90 90	tak
test serologiczny	wykrywanie w surowicy przeciwciał przeciwko <i>H. pylori</i> w klasie IgG i IgA badanie w obu klasach immunoglobulin zwiększa wartość diagnostyczną testu; test powinien być stosowany do badań przesiewowych przy niedostępności innych metod i przeciwwskazaniach do badania endoskopowego zalety: • niski koszt badania • powszechny dostęp do testu wady: • dodatni wynik wskazuje raczej na przebyte zakażenie, nie nadaje się do oceny skuteczności eradykacji	85–95	85–95	nie
PCR (<i>polymerase chain reaction</i>)	amplifikacja odcinka bakteryjnego DNA kodującego VacA i CagA – materiał pozyskiwany ze stolca lub śliny zalety: • wysoka swoistość • możliwość oceny skuteczności eradykacji wady: • wysoki koszt badania	50–60	100	tak

prosta. U zdecydowanej większości osób zakażenie *H. pylori* przebiega bezobjawowo, dlatego prowadzenie rutynowych badań przesiewowych o charakterze populacyjnym nie jest uzasadnione [33]. Diagnostykę zakażenia *H. pylori* wykonuje się wyłącznie w przypadku planowanego leczenia. Zgodnie z wytycznymi Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (PTG) [34] opartymi na Konsensusie Maastricht IV/Florence z 2012 r. [32] wskazaniami do terapii eradykacyjnej są:

- choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy (aktywna, nieaktywna, powikłana),
- chłoniak żołądka typu MALT,
- zanikowe zapalenie żołądka,

- stan po resekcji żołądka z powodu raka,
- krewni I stopnia chorych na raka żołądka,
- dyspepsja niediagnostowana lub czynnościowa,
- długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej,
- planowane dłuższe leczenie NLPZ,
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna,
- niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza,
- niedobór witaminy B₁₂,
- życzenie wyrażane przez pacjenta.

Konsensus Maastricht IV/Florence [32] przewiduje również eradykację *H. pylori* u osób z dużym ryzykiem rozwoju raka żołądka (zob. tabela 3).

Tabela 2. Inwazyjne testy stosowane w diagnostyce zakażenia *Helicobacter pylori* [wg 32]

Nazwa testu	Zasada wykrywania zakażenia	Czułość (%)	Swoistość (%)	Ocena skuteczności eradykacji
szybki test ureazowy	barwienie podłoża pod wpływem wytwarzanego (przez bakteryjną ureazę) amoniaku z mocznika wyniki fałszywie ujemne w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • czynnego lub świeżo przebytego krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego • stosowania IPP, H₂-blokerów, antybiotyków i/lub bizmutu wyniki fałszywie dodatnie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • zakażenia innymi patogenami (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>) • obecności żółci w żołądku 	95	95	tak
badanie histologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • barwienie wycinka błony śluzowej • hematoksylina i eozyna • metoda Giemsa/Genta • barwienie immunohistochemiczne lub srebrzenie metodą Warthina i Starry'ego zalety: <ul style="list-style-type: none"> • wysoka swoistość wady: <ul style="list-style-type: none"> • wymagane duże doświadczenie w ocenie preparatów 	50	100	
hodowla bakteryjna	hodowla bakterii w warunkach mikroaerofilnych zalety: <ul style="list-style-type: none"> • możliwość oceny antybiotykooporności wady: <ul style="list-style-type: none"> • duży koszt • niska czułość 	50	100	

Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na raka żołądka – wskazania do eradykacji *Helicobacter pylori* [wg 34]

- krewni I stopnia chorych na raka żołądka
- stan po chirurgicznym lub endoskopowym leczeniu nowotworu żołądka (gruczolak, rak, chłoniak MALT)
- zapalenie obejmujące cały żołądek lub trzon żołądka
- nasilone zmiany zanikowe w błonie śluzowej żołądka
- długotrwałe (> 1 rok) leczenie hamujące wydzielanie kwasu solnego
- narażenie na niektóre czynniki środowiskowe (palenie papierosów, ekspozycja na kurz, węgiel, kwarc lub cement, praca w kamieniołomie)
- życzenie pacjenta obawiającego się raka żołądka

Do potencjalnych, choć słabo udokumentowanych wskazań do eradykacji *H. pylori* zalicza się limfocytowe zapalenie żołądka [35] i obecność polipów hiperplastycznych [36]. Wykazano również skuteczność eradykacji *H. pylori* w redukcji hiperamonemii u chorych z encefalopatią wątrobową [37].

Wybór metody diagnostycznej infekcji jest uzależniony od sytuacji klinicznej chorego oraz wskazań do wykonania badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. U wszystkich chorych z objawami alarmowymi należy wykonać

badanie endoskopowe, uzupełniając je o szybki test ureazowy i ewentualne badanie histologiczne. U chorych mających mniej niż 60 lat z niezdiagnozowaną dyspepsją i brakiem objawów alarmowych decyzję odnośnie do eradykacji zakażenia można podejmować na podstawie testów nieinwazyjnych. W razie przeciwwskazań do badania endoskopowego lub braku zgody pacjenta na to badanie zaleca się wykonanie testu oddechowego lub badanie kału na obecność antygenów *H. pylori*. Testy serologiczne stosuje się jako badania przesiewowe oraz we wszystkich tych przypadkach, gdy można spodziewać się zafałszowania wyniku, np. u chorych stosujących IPP, antagonistów receptora histaminowego H₂ i/lub antybiotykoterapię z innych wskazań [34].

Chorzy na chorobę refluksową przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) z zespołem typowych objawów i nieobciążeni występowaniem w przeszłości choroby wrzodowej nie wymagają diagnostyki zakażenia *H. pylori*. Jednak u tych, u których badanie przeprowadzono i wykazano obecność infekcji, zgodnie z zasadą *test and treat* należy przeprowadzić eradykację po poinformowaniu, że wpływ takiego leczenia na przebieg kliniczny GERD jest nieprzewidywalny [38].

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*

Podstawowe definicje odnoszące się do rodzaju terapii prowadzonej u chorych zakażonych *H. pylori*:

- terapia potrójna z klarytromycyną (*clarithromycin triple therapy*) – IPP, klarytromycyna, amoksycylina (metronidazol),
- terapia poczwórna z bizmutem (*bismuth quadruple therapy*) – IPP, bizmut, tetracyklina, nitroimidazol,
- terapia łączona (*concomitant therapy*) – IPP, klarytromycyna, amoksycylina, nitroimidazol,
- terapia sekwencyjna (*sequential therapy*) – patrz niżej,
- terapia hybrydowa (*hybrid therapy*) – IPP, amoksycylina 7 dni, następnie IPP, amoksycylina, klarytromycyna, nitroimidazol przez 7 dni,
- terapia potrójna z lewoksacyną (*levofloxacin triple therapy*) – IPP, amoksycylina, lewoksacyna,
- sekwencyjna terapia z fluorochinolonem (*fluoroquinolone sequential therapy*).

Leczenie eradykacyjne powinno być podejmowane tylko u chorych z potwierdzoną infekcją. Ze względu na to, że Polsce wykazuje się wysoką oporność szczepów *H. pylori* na klarytromycynę, w 2014 r. Grupa Robocza na podstawie konsensusu Maastricht IV/Florencja [34, 32] ustaliła nowe wytyczne odnośnie do leczenia przeciwbakteryjnego, które przedstawiono poniżej.

1. Terapia pierwszego wyboru.

A. Terapia potrójna bez klarytromycyny – 10 dni:

- IPP – dawka standardowa 2 ×,
- amoksycylina – 2 × 1,0 g,
- metronidazol – 2 × 0,5 g.

B. Terapia poczwórna z bizmutem – 10–14 dni:

- IPP – dawka standardowa 2 ×,
- cytrynian bizmutu – 2–4 × 0,120 g,
- tetracyklina – 4 × 0,5 g,
- metronidazol – 3 × 0,5 g.

C. Terapia sekwencyjna (obecnie nierekomendowana) – 10 dni:

- dni 1.–5.: IPP – dawka standardowa 2 × + amoksycylina 2 × 1,0 g,
- dni 6.–10.: IPP – dawka standardowa 2 × + klarytromycyna 2 × 0,5 g + tynidazol/metronidazol 2 × 0,5 g.

D. Terapia poczwórna bez bizmutu – 14 dni:

- IPP – dawka standardowa 2 ×,
- amoksycylina – 2 × 1,0 g,
- klarytromycyna – 2 × 0,5 g,
- tynidazol/metronidazol – 2 × 0,5 g.

2. Terapia drugiego wyboru.

A. Terapia poczwórna z bizmutem (jw.)

B. Terapia sekwencyjna (jw.)

C. Terapia potrójna z lewofloksacyną – 10–14 dni:

- IPP – dawka standardowa 2 ×,
- amoksycylina – 2 × 1,0 g,
- lewofloksacyna – 2 × 0,250 g (?).

3. Inne (?).

W eradykacji *H. pylori* stosuje się następujące sole bizmutu: zasadowy cytrynian tripotasowo-bizmutowy, cytrynian i salicylan bizmutu. Ich działanie poza bakteriobójczym w stosunku do *H. pylori* polega na wytwarzaniu warstwy ochronnej w kwaśnym środowisku żołądka w wyniku chelatowania glikoprotein oraz miejscowym zwiększaniu stężenia prostaglandyn. Koloidalny roztwór cytrynianu bizmutowego prawie w całości wydalany jest ze stolcem, jedynie 0,2% dawki innymi drogami (głównie przez nerki) [39]. Obecnie w Polsce dostępny jest preparat cytrynianu tripotasowo-bizmutowego pod nazwą handlową *Ulcamed* oraz w preparacie złożonym *Pylera*. Terapia sekwencyjna została wprowadzona w 2000 r. jako alternatywa dla terapii potrójnej z klarytromycyną [40]. W 2013 r. Gatta i wsp. [41] opublikowali wyniki metaanalizy dotyczącej skuteczności leczenia 13 532 chorych tą metodą w stosunku do innych schematów terapeutycznych. Z badania wynikało, że skuteczność całkowita terapii sekwencyjnej wynosiła 84,3% (95% CI: 82,1–86,4%) i była bardziej skuteczna w porównaniu z terapią trójlekową z klarytromycyną (RR 1,21; 95% CI: 1,17–1,25) jedynie w okresie pierwszych 7 dni. Również inne czynniki, takie jak geograficzne [42] lub etniczne [43], mogą mieć w tym zakresie znaczenie.

Obecnie dyskutuje się również o roli i miejscu probiotyków jako terapii dodanej w leczeniu zakażenia *H. pylori*. Wykazano korzystny efekt stosowania *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* odnośnie do wzrostu *H. pylori*, jak również zmniejszanie działań niepożądanych antybiotykoterapii [44, 45]. Otwarte pozostają pytania, kiedy taką terapię dodaną należy wprowadzić (przed zakończeniem leczenia, w trakcie czy po) i jak długo ją stosować.

Jednym ze schematów terapii ratunkowej jest potrójna terapia z ryfambutyną w dawce 300 mg/dobę, półsyntetycznym antybiotykiem ansamycynowym o działaniu bakteriobójczym, będącym selektywnym inhibitorem polimerazy RNA, skutecznym zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych, jak i wobec wysoko opornych prątków *Mycobacterium tuberculosis*. W metaanalizie Liu i wsp. [46] wykazali, że skumulowana skuteczność trójlekowej terapii z ryfambutyną jako

leczenia drugiego rzutu wynosiła 79% (95% CI: 67–92%), 66% (55–77%) jako leczenia trzeciego rzutu i 70% (60–79%) jako czwartego i piątego rzutu.

Ocena skuteczności leczenia

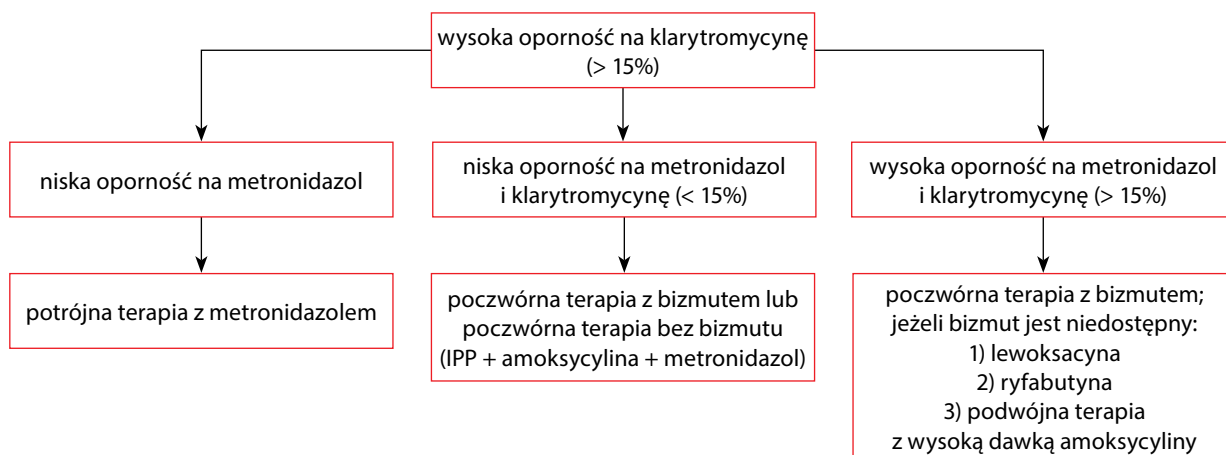
Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E z 2008 r. [47] zalecały ocenę skuteczności eradykacji *H. pylori* w przypadku ciężkiego zapalenia błony śluzowej żołądka, MALT, częściowej resekcji żołądka z powodu raka lub jego rodzinnego występowania. W wymienionych przypadkach zalecano wykonanie badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz biopsji i ocenę obecności *H. pylori* w błonie śluzowej żołądka. W celu oceny skuteczności leczenia w pozostałych przypadkach rekomenduje się wykonanie testu oddechowego lub testu na obecność antygenów *H. pylori* w stolcu. Wszystkie badania kontrolne powinny być wykonywane przynajmniej po 4 tygodniach od zakończenia antybiotykoterapii i 2 tygodniach od odstawienia terapii IPP [48]. Do najważniejszymi i najczęstszych błędów popełnianych w trakcie diagnostyki zakażenia *H. pylori* zalicza się:

- pobieranie wycinków do badania zakażenia *H. pylori* szybkim testem ureazowym:
 - » w czasie stosowania przez chorego IPP i antybiotyków – wyniki fałszywie ujemne,
 - » przy obecności dużej ilości żółci – wyniki fałszywie dodatnie;
- podejmowanie decyzji odnośnie do eradykacji *H. pylori* wyłącznie na podstawie testu serologicznego,
- dobór niewłaściwej terapii, np. trójlekowej z klarytromycyną, i niezgodny z wytycznymi czas trwania leczenia,
- brak oceny skuteczności terapii eradykacyjnej lub ocena dokonana na podstawie testów serologicznych.

W czerwcu 2017 r. ukazał się Konsensus Maastricht V/ Florence [49]. Obecnie oczekuje się na implementację zaleceń do warunków polskich przez Grupę Roboczą PTG. Ten trzydziestostronicowy dokument jest zbyt obszerny, aby omówić go w całości. Z punktu widzenia praktyki lekarza rodzinnego najistotniejsze są zalecenia dotyczące diagnostyki zakażenia i leczenia.

Biorąc pod uwagę strategię *test and treat*, u chorych bez objawów alarmowych, zwłaszcza młodych z dyspepsją niezdiagnozowaną, rekomenduje się wykonywanie testu oddechowego z węglem ¹³C zamiast terapii IPP lub wykonywania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (*upper gastrointestinal endoscopy, oesophago-gastro-duodenoscopy* – OGD), co zmniejsza koszty. Opierając się na przesłankach ekonomicznych, niektóre regionalne wytyczne zalecają w pierwszej kolejności empiryczną terapię IPP pod warunkiem małego rozpowszechnienia zakażenia *H. pylori* w populacji ogólnej wynoszącego poniżej 20%. W sytuacji klinicznej, w której chory ma wykonywaną OGD i nie istnieją przeciwwskazania do wykonania biopsji żołądka, rekomenduje się wykonanie tzw. szybkiego testu ureazowego, którego czułość wynosi ok. 90%, a specyficzność 95–100%.

Stale obserwuje się wzrost oporności *H. pylori* na klarytromycynę wynoszący obecnie 30% we Włoszech i Japonii, ok. 40% w Turcji i aż 50% w Chinach [50]. Podjęcie decyzji o rodzaju terapii eradykacyjnej u osób zamieszkujących tereny charakteryzujące się wysoką opornością na klarytromycynę (> 15%) powinno być oparte na danych dotyczących oporności *H. pylori* na tym obszarze w stosunku do metronidazolu oraz łącznie metronidazolu i klarytromycyny. Zalecenia Maastricht V/Florence [49] przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu zakażenia *Helicobacter pylori* na obszarach z wysoką opornością na klarytromycynę

Piśmiennictwo

- Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9 (Suppl. 1): 1-6.
- Łaszewicz W (kierownik projektu). Wyniki badań nad zakażeniem *Helicobacter pylori*. Trans-Humana, Wydawnictwo Uniwersyteckie, Białystok 2004.
- Kapuścińska K, Sitarz-Stopa J, Urbanik A. Walery Jaworski – the founder of the Cracovian school of radiology. *Przegl Lek* 2010; 67: 337-339.
- Cellini L, Allocati N, Angelucci D i wsp. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 843-850.
- Dworkin J. Form equals function? Bacterial shape and its consequences for pathogenesis. *Mol Microbiol* 2010; 78: 792-795.
- Costa K, Bacher G, Allmaier G i wsp. The morphological transition of *Helicobacter* cells from spiral to coccoid is preceded by a substantial modification of the cell wall. *J Bacteriol* 1999; 181: 3710-3715.
- Rudnicka K, Grębowska A, Moran AP i wsp. Odmienna skuteczność lipopolisacharydów *Helicobacter pylori* różniących się ekspresją determinantów antygenowych LewisXY w pobudzeniu leukocytów jednojądrzastych krwi obwodowej do wydzielania cytokin prozapalnych: IL-8 i TNF- α . *Prz Gastroenterol* 2011; 6: 401-408.
- Sokić-Milutinović A, Todorović V, Milosavljević T. Clinical significance of infection with *cag A* and *vac A* positive *Helicobacter pylori* strains. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132: 458-462.
- Stathis A, Chini C, Bertoni F i wsp. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Ann Oncol* 2009; 20: 1086-1093.
- De Luca A, de Falco M, Manente L i wsp. *Helicobacter pylori* heat shock protein B (HspB) localizes in vivo in the gastric mucosa and MALT lymphoma. *J Cell Physiol* 2008; 216: 78-82.
- Avilés-Jiménez F, Reyes-Leon A, NietoPatlán E i wsp. In vivo expression of *Helicobacter pylori* virulence genes in patients with gastritis, ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun* 2012; 80: 594-601.
- Umit H, Tezel A, Bukavaz S i wsp. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 103-110.
- Cellini L, Grande R, di Campli E i wsp. Characterization of an *Helicobacter pylori* environmental strain. *J Appl Microbiol* 2008; 105: 761-769.
- Łęowska-Kochaniak A. Mechanizmy patogennego działania *Helicobacter pylori*. *Post Mikrobiol* 1994; 33: 447.
- Chatterjee A, Chatterjee S, Bandyopadhyay SK. H. pylori-induced gastric ulcer: pathophysiology and herbal remedy. *Int J Biol Med Res* 2012; 3: 1461-1465.
- Hitzler I, Kohler E, Engler DB i wsp. The role of Th cell subsets in the control of *Helicobacter* infections and in T cell-driven gastric immunopathology. *Front Immunol* 2012; 3: 142.
- Kotake S, Udagawa N, Takahashi N i wsp. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103: 1345-1352.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 5: 273-279.
- Kurasawa K, Hirose K, Sano H i wsp. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2455-2463.
- Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 589-593.
- Bullens DM, Truyen E, Coteur L i wsp. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res* 2006; 7: 135.
- Fossiez F, Banchereau J, Murray R i wsp. Interleukin-17. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 541-551.
- Griffin GK, Newton G, Tarrio ML i wsp. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *J Immunol* 2012; 188: 6287-6299.
- Serelli-Lee V, Ling KL, Ho C i wsp. Persistent *Helicobacter pylori* specific Th17 responses in patients with past H. pylori infection are associated with elevated gastric mucosal IL-1 β . *PLoS One* 2012; 7: e39199.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 1-5.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG i wsp. Effect of sibling number in the household and birth order on prevalence of *Helicobacter pylori*: a cross-sectional study. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1327-1333.
- Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 182-189.
- Krumbiegel P, Lehmann I, Alfreider A i wsp. *Helicobacter pylori* determination in non-municipal drinking water and epidemiological findings. *Isotopes Environ Health Stud* 2004; 40: 75-80.
- Ibrahim A, Morais S, Ferro A i wsp. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 742-749.
- de Martel C, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection and gender: a meta-analysis of population-based prevalence surveys. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2292-2301.
- Epplein M, Signorello LB, Zheng W i wsp. Race, African ancestry, and *Helicobacter pylori* infection in a low-income United States population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 826-834.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C i wsp. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
- Bartnik W, Celińska-Cedro D, Dzieniszewski J i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia Kliniczna* 2014; 2: 41-49.
- Madisch A, Miehke S, Neuber F i wsp. Healing of lymphocytic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication therapy – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 473-439.
- Ji F, Wang ZW, Ning JW i wsp. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*.

- cobacter pylori: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1770-1773.
37. Schulz C, Schutte K, Malfertheiner P. Does H. pylori eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 491-499.
 38. Schwizer W, Menne D, Schutze K i wsp. The effect of Helicobacter pylori infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 226-235.
 39. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 168: 1-20.
 40. Zullo A, Rinaldi V, Winn S i wsp. A new highly effective short-term therapy schedule for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 715-718.
 41. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013; 347: f4587.
 42. Gatta L, Vakil N, Leandro G i wsp. Sequential therapy or triple therapy for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079.
 43. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR i wsp. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for Helicobacter pylori infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-514.
 44. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 25-32.
 45. Zhang MM, Qian W, Qin YY i wsp. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 4345-4357.
 46. Liu X, Wang H, Lv Z i wsp. Rescue therapy with a proton pump inhibitor plus amoxicillin and rifabutin for Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 415648.
 47. Dzieniszewski J, Jarosz M oraz Grupa Robocza PTG-E do spraw zakażenia Helicobacter pylori. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniach Helicobacter pylori – consensus 2008. *Gastroenterologia Polska* 2008; 15: 323-331.
 48. Chey WD, Metz DC, Shaw S i wsp. Appropriate timing of the 14C-ureabreath test to establish eradication of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1171-1174.
 49. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. Management of Helicobacter pylori infection-the Maas-tricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
 50. Thung I, Aramin H, Vavinskaya V i wsp. Review article: the global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Gonciarz
 Oddział Gastroenterologii i Onkologii
 Przewodu Pokarmowego
 Plac Medyków 1
 41-200 Sosnowiec
 e-mail: m_gonciarz@poczta.fm