



**УНИВЕРЗИТЕТ
„ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“
ШТИП**

Факултет за медицински науки - Штип

Тања Панева

**ЗАСТАПЕНОСТ НА ИНФЕКЦИИ СО *HELICOBACTER PYLORI* КАЈ ПАЦИЕНТИ
ОД ОПШТА ПРАКСА**

Специјалистички труд

Штип, 2019

**ЗАСТАПЕНОСТ НА ИНФЕКЦИИ СО *HELICOBACTER PYLORI* КАЈ ПАЦИЕНТИ
ОД ОПШТА ПРАКСА**

ментор: проф. д-р Даниела Јаниќевиќ Ивановска

претседател на комисија: _____

член на комисија 1: _____

член на комисија 2: _____

2019 година

Содржина

ЗАСТАПЕНОСТ НА ИНФЕКЦИИ СО <i>HELICOBACTER PYLORI</i> КАЈ ПАЦИЕНТИ ОД ОПШТА ПРАКСА	6
Апстракт	6
INFECTIONS WITH <i>HELICOBACTER PYLORI</i> IN PATIENTS TREATED IN GENERAL PRACTICE OUTPATIENT CLINICS	7
Summary	7
ВОВЕД.....	8
1.1. БАКТЕРИОЛОШКО ЗНАЧЕЊЕ НА <i>Helicobacter pylori</i>	11
1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ИНФЕКЦИИТЕ СО <i>Helicobacter pylori</i>	13
1.2.1. Ризик фактори за инфекција со <i>H. pylori</i>	13
1.2.2. Стапка на инфицираност со <i>H. Pylori</i> во светот и во Р. Македонија	14
1.2.3. Трансмисија на <i>H. pylori</i>	15
1.3. ПАТОГЕНЕЗА НА <i>H. PYLORI</i>	16
1.3.1. Колонизација	16
1.3.2. Перзистенција.....	17
1.3.3. Индуkcија на болеста.....	18
1.4. КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ИНФЕКЦИЈАТА СО <i>H.PYLORI</i>	19
1.4.1. Гастроинтестинални заболувања	19
1.4.2. <i>H. pylori</i> и некои екстрагастрични болести	24
1.5. ДИЈАГНОСТИКА НА ИНФЕКЦИЈАТА СО <i>H. PYLORI</i>	34
1.5.1. Серолошка дијагностика	37

1.5.2. Уреа тест на издишување	37
1.5.3. Откривање антигени на <i>H. pylori</i> во столицата	39
1.5.4. Ендоскопија	39
1.5.5. Брз тест на уреаза.....	39
1.5.6. Култивација.....	40
1.5.7. Хистолошки преглед	40
1.5.8. Молекуларни постапки.....	40
2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	42
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	43
4. РЕЗУЛТАТИ	45
Адолесценти пациенти:	45
Адултни пациенти	47
5. ДИСКУСИЈА.....	57
5. ЗАКЛУЧОЦИ.....	62
6. ЛИТЕРАТУРА.....	63

ЗАСТАПЕНОСТ НА ИНФЕКЦИИ СО *HELICOBACTER PYLORI* КАЈ ПАЦИЕНТИ ОД ОПШТА ПРАКСА

Апстракт

Со оглед на тоа што доказите покажуваат драматично висока инциденца на инфекција со *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и даваат соодветни предизвици во медицината кои дополнително се јавуваат, водењето на пациентите со потенцијална инфекција со *H. pylori* е од висок приоритет за здравствените власти насекаде во светот. Иако има намалување на стапката на инфекции во развиените земји, преваленцата на инфекции со *H. pylori* во земјите во развој па и во некои развиени земји сеуште е висока. Досега дијагностичките тестови се или елаборативни и бараат напредната инфраструктура за медицинска грижа или пак не ги исполнуваат критериумите препорачани во Мاستрихт III консензус извештајот.

Поради несигурноста во дијагнозата на инфекциите со *H. pylori* кои имаат потенцирани гастроинтестинални проблеми, ЦЕЛТА на оваа студија беше да се презентираат резултатите од идентификацијата на *H. pylori* кај пациенти кои се жалат на умерени до назначени гастроинтестинални тешкотии и да се спореди сензитивноста на различни методи на идентификација на бактеријата. Втората цел е да се презентираат резултатите во однос на возраста, полот и местото на живеење на засегнатите пациенти. Како материјал послужија историите, податоците и наодите на пациентите кои биле третирани во амбуланти на примарна здравствена заштита, од општа пракса, во текот на 2017 година. Податоците се добија од три ординации на општа пракса. Сите податоци беа статистички обработени. Резултатите покажаа многу поголема осетливост и стапка на изолација кога се користи методот на изолација од столица, додека уште посилна статистичка сигнификантност во изолацијата има методот на изолација на причинителот во биоптичен материјал од желудечна слузница. Серолошки, изолација кај пациентите е добиена - средно 18,4% ($\pm 0,3$), изолација во фецес - средно 48,1% ($\pm 0,2$) и во биоптичен материјал од желудочна слузница кај 65,7% ($\pm 0,1$). Презентирани се резултати за повеќе возрасни групи дисагрегирано. Во сите возрасни групи, преобладава позитивен наод има кај машкиот пол. Тој сооднос во овие три возрасни групи изнесува 1,2:1; 1,3:1 и 1,5:1, соодветно. Во однос на местото на живеење, доминира кај население од руралните области.

Овие резултати се само врвот на големото парче лед и потребно е да се усовршат уште повеќе дијагностичките методи за да се добијат подобри резултати. Терапијата зависи единствено од изолиран причинител, и затоа во оваа студија се даде светлина на последните студии каде што се усовршува пристапот за дијагноза. Се потенцира дека новите неинвазивни методи како полимеразата верижни реакции не само што ќе ја подобрат идентификацијата и ќе го постават златниот стандард, туку ќе понудат и потенцијал за поточна дијагноза со помалку интензивна метода.

Клучни зборови: *Helicobacter pylori*, дијагноза, инвазивни методи и неинвазивни методи.

INFECTIONS WITH HELICOBACTER PYLORI IN PATIENTS TREATED IN GENERAL PRACTICE OUTPATIENT CLINICS

Summary

Since the first evidence demonstrating the dramatically high incidence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the subsequent medical challenges it incurs, health management of *H. pylori* infection has been a high priority for health authorities worldwide. Despite a decreasing rate of infection in western countries, prevalence of *H. pylori* infection in developing and in some industrial countries is still very high. So far, diagnostic tests are either elaborative and require relatively advanced medical care infrastructure or they do not fulfill the criteria recommended by the Maastricht IV/Florence consensus report.

Regarding uncertainties in diagnostics of *H. pylori* in patient with gastrointestinal symptoms, the AIM of this study was to present the results of the identification of *H. Pylori* in patients complaining on moderate to severe gastrointestinal problems and to compare the sensitivity of different methods of identification of the bacteria. The second one is to present the results according to the age, sex and the place of living of the treated patients. As material were used the data of patients treated in general practice outpatient clinics during 2017. The data were retrieved from three outpatient clinics of general practice. Methods used were taking history, results and statistical work out.

The Results have showed much greater sensitivity and rate of isolation using method of isolation in stool samples, and much more in bioptic gastric mucosa. Serologic isolation has mean value of 18,4% ($\pm 0,3$), isolation in stool sample in mean 48,1% ($\pm 0,2$), and in bioptic sample of gastric mucosa in mean 65,7% ($\pm 0,1$). The results are dosaggregated in several age groups for better understanding of the problem, and in all age groups predominant isolation was found in males. The ratio for the three age groups (adolescents, adults and aged people was 1,2:1; 1,3:1 and 1,5:1, accordingly. According to the place of living, much more affected were patients living in rural areas. These results are only the top of the iceberg regarding this kind of infection, and much more sensitive tests should be performed in order to get better results. The treatment depends solely on the positive isolation of the causative factor. In this review, in light of recent scientific studies, we highlight current and possible future approaches for the diagnosis of *H. pylori*. We point out that novel non-invasive tests may not only cover the requirements of gold standard methods in *H. pylori* detection but also offer the potential for more accurate diagnosis using less invasive methods.

Keywords: *Helicobacter pylori*; diagnosis; invasive methods; non-invasive methods

ВОВЕД

Пред откривањето на *Helicobacter pylori*, како причина за појавата на улцери во желудникот и дуоденумот се сметал хиперацидитетот во желудникот, како и психолошките фактори. Тие биле третирани со лекови кои ја неутрализираат желудечната киселина (антациди) или пак ја блокираат нејзината продукција (блокери на стомачна киселина). Сè до нејзиното откритие постоеше мислење дека човечкиот желудник и воопшто горниот дигестивен систем се стерилни. Генералното мислење било дека екстремната киселост на средината оневозможувала бактериите да опстојат подолг временски период.

Helicobacter pylori, претходно наречена *Campylobacter pylori*, ја откриле австралиските научници: Barry Marshall и Robin Warren, во 1983 година, за чие откритие добиле Нобелова награда во 2005 година. Во понатамошните истражувања најзаслужен е британскиот научник Stewart Goodwin, која ја поврзал оваа бактерија со појавата на хроничен гастритис и желудечниот чир. Во 1987 година во Копенхаген е оформена Европска група за истражувања на хеликобактерот, меѓународна интердисциплинарна група истражувачи насочени кон проучување на оваа бактерија и клиничките состојби поврзани со неа.

Сепак, историјата на инфекцијата со *Helicobacter pylori* кај луѓето не започнува со 1983 година. Всушност, германските научници откриле бактерија со спирална форма во обвивката на човечкиот желудник во 1875 година, но не биле способни да ја култивираат. Во 1886 г., полскиот професор по медицина Jaworski, истражувајќи ги седиментите од гастричните лаважи кај луѓето, нашол бактерија со спирален облик која ја нарекол *Vibrio rugula*. Тој прв укажал на можната улога на овој организам во патогенезата на гастричните болести. Откритието било потврдено од Kreinitz во 1906 година, а потоа и од Doenges, Freedberg и Bron во

1940 година. Doengens опишал спирохети во 40% од постморталните иследувања на човечкиот желудник, додека Freedberg и Baron, во свежи хируршки примероци. Последната работа била екстремно важна бидејќи укажала на тоа дека се работи за организми кои се гастрични патогени, а не дека станува збор за подоцнежна контаминација по смртта. Дваесет години подоцна, Ito, од медицинското училиште во Харвард објавил фотографија на која била прикажана бактерија во рамки на париеталните жлездени клетки. Во 1970-те години овие спирални бактерии биле предмет на трудот на Steet и сор. кои забележале дека 80% од нивните примероци од гастричните улцери се колонизирани со овие спирални бактерии. Сепак, и тие не биле способни да го култивираат организмот.

Helicobacter pylori е грам негативен спирален организам способен да ја колонизира гастричната мукоза формирајќи ја на тој начин главната причина за гастритис, но се смета дека е поврзана и со развојот на желудечниот карцином, желудечниот и дуоденалниот улкус, некои видови лимфом, како и со некои екстрагастрични манифестации. Го колонизира мукозниот слој од влезот на желудникот, може да се најде и во дванаесетпалачното црево во областите на метаплазија, но и во многу други делови од телото. Заштитена е од желудечната киселина со помош на мукозен слој кој ги врзува бикарбонатите и со помош на амонијакот произведен од сопствената уреаза.

Колонизацијата со *H. pylori* е најчестата инфекција ширум светот која ја има засегнато најмалку половина од светското население. Нејзината преваленца варира во различни земји, но највисока е во земјите во развој (80-90% од населението), како што се: Азија и Африка, а многу е пониска во развиените земји во Западна Европа и Северна Америка (20-30% од населението). Главниот ризик фактор за оваа инфекција е нискиот социо-економски статус во детството. Инфекцијата најчесто се стекнува во детството иако самиот механизам на пренос не е познат во целост, најверојатно се работи за орално-фекален или орално-орален пренос¹. Според најновите сознанија, преваленцата на инфекцијата кај

¹ Kivi M, Tindberg Y. (2006). *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? Scand J Infect Dis.38(6-7):407-17.

младите генерации опаѓа, па се претпоставува дека во иднина нејзината преваленца се повеќе ќе се намалува.

Иако *H. Pylori* е бактерија која е откриена уште пред околу 40 години, постојат многу истражувања кои откриваат нови факти до ден денес. Во последните неколку години, некои истражувања покажуваат поврзаност и помеѓу инфекцијата со *Helicobacter pylori* и многу екстрагастрични болести, како што се: кардиоваскуларните, имунолошките и многу други. Болест која покажала силна поврзаност со оваа инфекција е имуната тромбоцитопенија. Исто така, се претпоставува дека *H. pylori* има значајна улога и во патофизиологијата на исхемичните болести на срцето и анемијата поради недостаток од железо. Противниците на оваа теорија укажуваат на тоа дека најголем дел од тие студии се епидемиолошки и немаат клинички докази за поврзаноста на инфекцијата со тие болести. Но, едно е сигурно, дека *H. pylori* не е присутна само во желудникот, туку и во многу други органи, како што е на пример билијарниот тракт. Најновите истражувања покажуваат дека инфекцијата со оваа бактерија може да предизвика воспаление со низок интензитет во мозокот и на тој начин може да биде поврзана и со многу невродегенеративни болести². Оттука, произлегува и големата важност на раното дијагностицирање и лекувањето на инфекцијата со *H. pylori*.

Инфекцијата може да се дијагностицира со неинвазивни и со инвазивни методи. Но, тоа што е карактеристично е дека иако оваа бактерија се поврзува со желудечните улкуси и хроничниот гастритис, и со некои други екстрагастрични заболувања, сепак 70-80% од популацијата нема симптоми поврзани со оваа инфекција, што игра голема улога во брзината на дијагнозата и изборот на терапија. Ерадикацијата на *H. pylori* е важна за лекување на болестите предизвикани од оваа бактерија и за превенција на појава на рецидив на основната болест предизвикана од неа – желудечниот улкус. Со ерадикацијата го намалуваме и ризикот од развој на гастричен карцином и на други пореметувања поврзани со *H. pylori*. Исто така, може да се спречи и ширење на инфекцијата

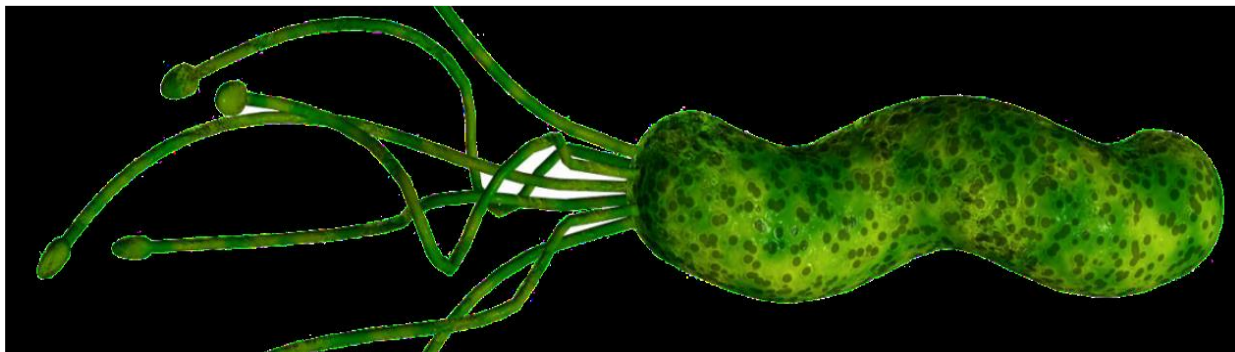
² Kumar P., Clark M., Clinical medicine. 8th ed. (2012). Saunder Elsevier

редуцирајќи ги на тој начин и тераписките трошоци и значајно подобрувајќи го здравјето на населението.

1.1. БАКТЕРИОЛОШКО ЗНАЧЕЊЕ НА *Helicobacter pylori*

Родот *Helicobacter* го сочинуваат 19 вида, а само две од нив се поврзани со желудникот на човекот – *Helicobacter pylori* и *Helicobacter bizzozeronii*. Пет се наоѓаат во цревата на човекот, а останатите соеви кај животинските видови (желудник, црн дроб и црева). Основно живеалиште на бактеријата *H. pylori* е слузницата на желудникот, а може да се најде и во забните плаки, плунката, столицата, а се спомнува и нејзината присутност во окото.

Бактеријата *Helicobacter pylori* е грам негативна спирална, флагеларна бактерија, долга 1,5-5,0 μm , ширина од 0,3–1,0 μm (слика 1). Со оглед на тоа дека е флагеларна, многу е подвижна (содржи околу 5 камшици сместени на половите на клетката). Расте многу бавно, оптимално на 37°C и потребна и е богата подлога за развој. Станува збор за ацидофилна бактерија, што значи дека на pH = 8 умира. Осетлива е на дезинфициенси³.



Слика 1. Микроскопски приказ на бактеријата *Helicobacter pylori*

³ Kalenić S, Plečko V, Presečki V, Katičić M, Dominis M. (2002). *Helicobacter pylori* - bakteriološke značajke. *Liječ Vjesn*, 124 Suppl1: 10-13.

Сите соеви на *H.pylori* произведуваат ензими: уреаза, цитохром-оксидаза, каталаза, супероксид дисмутаза, фосфолипаза, муциназа, и два вируленти протеини наречени CagA и VacA (вакуолизирачки цитотоксин). Постои одредена разлика во дистрибуцијата на VacA и CagA ген-позитивните соеви во Азија наспроти Европа – оваа појава одговара на адаптацијата на бактеријата на поединечна етничка популација. На тој начин е можно и клонално ширење соеви кои се резистентни на антибиотици.

Бактеријата содржи и хидрогеназа која и помага за одржување на енергијата користејќи го водородот добиен од цревните бактерии. Создавајќи бројни ензими, може од спирален облик да се претвори во потенцијално одржлив кружен или сферичен облик и со тоа веројатно да го одржува својот опстанок.

Геномот на *H. Pylori* првпат е секвенциониран и објавен во 1997 година. *H. pylori* содржи голем број различни соеви, така што само геномите од три соја се секвенционирани⁴. Утврдено е дека само 7% од геномите се специфични за одреден сој. Тоа придонесува кон претходно познатиот факт за големата генетска различност на соевите. Се чини дека главната причина за настанување на разновидноста е рекомбинација на бактериските гени во природни услови.

⁴ Kalenić S, Plečko V, Presečki V, Katičić M, Dominis M. (2002). *Helicobacter pylori* – bakteriološke značajke. *Liječ Vjesn*, 124 Suppl1: 10-13.

1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА НА ИНФЕКЦИИТЕ СО *Helicobacter pylori*

Најмалку 50% од светската популација е заразена со бактеријата *H. Pylori*, што ја прави најраширена инфекција во светот. Вистинската стапка на инфекцијата се разликува во различни делови од светот. Возраста, исто така, игра улога во патогенезата, па така луѓето заразени на порана возраст веројатно ќе развијат поинтензивни воспаленија. Инфекциите се случуваат најчесто во раното детство и тоа е карактеристично за сите земји.

1.2.1. Ризик фактори за инфекција со *H. pylori*

Ризични фактори за инфекција со *H. pylori* се следниве⁵:

- Возраст – зголемување на преваленцата со текот на годините може да биде резултат на два процеса: постојана акумулација на инфекциите во тек на животот или поголема стапка на зараза кај постарите групи од населението (лицата родени пред 1950-та година имаат значајно повисоки стапки на инфекција; преваленцата за постарата возраст ќе биде пониска кога денешните 40-годишници ќе достигнат возраст од 60 години);
- Пол – во некои развиени земји мажите имаат повисоки стапки на инфекција отколку жените, додека пак во други земји стапките на инфекција се приближно еднакви;
- Раѓање во земјите во развој;
- Социјално – економскиот аспект е најважен предиктор на преваленцата во која било популациска група, високиот животен стандард, повисокиот степен на образование и подобрите санитарни услови корелираат со пониска преваленца на инфекцијата, при што важи и обратното;
- Генетски аспект – монозиготните близнаци одгледувани заедно имаат слични стапки на инфекција и тоа многу повисоки отколку двозиготните близнаци одгледувани заедно;

⁵ Brown, L. M. (2000). *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.*, 22(2):283-97.

- Семејство – големото семејство, присуството на доенче во куќата, родител инфициран со *H. pylori* и родител со болести на желудникот или болести на дигестивниот тракт имаат поголема преваленца на инфекција со *H. pylori*;
- Изложеност на желудечна содржина од инфицирана личност – постои повисока стапка на инфекција кај медицинските работници, особено кај тие на гастроентеролошките одделенија.

1.2.2. Стапка на инфицираност со *H. Pylori* во светот и во Р. Македонија

Инфекцијата со *H. Pylori* се стекнува најчесто во детството, но исто така може и да исчезне. Нејасно е дали таа исчезнува по примената на антибиотиците или пак е тоа природен тек на инфекцијата. Во земјите во развој најголем дел од децата се инфицирани пред 10-та година од животот, со максимум на инфекцијата кај популацијата пред 50-та година (<80%), за разлика од населението во развиените земји каде серолошките податоци за инфекцијата многу ретко се позитивни кај децата помали од 10 години, а максимум од 50% инфицираност се достигнува по 60-та година од животот. Тоа значајно влијае врз разликите во епидемиолошката ситуација помеѓу развиените земји и земјите во развој. Со оглед на фактот што повремено е во скриена форма и е тешка за дијагностицирање, инциденцата и преваленцата не се многу прецизни и сигурни.

Во развиените земји, до навршени 10 години, процентот на инфекција кај децата е низок (на пример, Франција 3,5%) за разлика од неразвиените (на пример, Нигерија 50%). Разликите се присутни и во рамки на самите земји (на пример, во Германија до 10-та година инфицирани се 6,3% деца од германска националност и 66,7% деца од турска националност). Поради наведените разлики во процентот на инфекција во детството, развиените земји имаат пониска преваленца во возрасниот период: Англија 15%, Швајцарија 24%, Данска 25,5%, САД 35%, Австралија 38%, Ирска 43% во однос на југот на Италија 63%, Турција и Нигерија 80-85% и многу висок процент во Кина.

Застапеноста на *H. Pylori* инфекцијата во Македонија е околу 50 %.

1.2.3. Трансмисија на *H. pylori*

Според најголемиот број студии ниту алкохолот ниту пушењето не се ризични фактори за инфекција со *H. pylori*. Адекватниот нутритивен статус, особено честата конзумација на овошје, зеленчук и витамин Ц ја сочинуваат добрата заштита од инфекција со оваа бактерија. Храна подготвена во непрописни услови или храна изложена на контаминирана вода/масло може да го зголеми ризикот од инфекција. Исто така, ризикот од инфекција го зголемуваат сите неадекватни санитарни услови, лошиот социјален статус и живот во напуштено окружување, односно, лоша хигиена и лоши услови за живот кои предизвикуваат пренесување на инфекцијата помеѓу членовите на семејството. За општата популација најраширен облик на трансмисија е од човек на човек: орално-орално (преку повраќање и плунка) или феко-орално⁶.

На можноста од орално-орален начин на пренесување укажуваат неколку факти:

- Членовите на семејството во кое постои заразена личност значајно почесто се заразени отколку семејствата во кои нема заразена личност;
- Усната шуплина е можен резервоар за *H. pylori*;
- Медицинските работници кои почесто доаѓаат во контакт со секретот од горниот дел на дигестивниот систем се почесто заразени со оваа бактерија отколку другите работници.

Познавањето на епидемиологијата и начинот на трансмисија на *H. pylori* е од голема важност за превенција на нејзиното ширење и може да биде од корист во идентификацијата на популацијата со висок ризик, особено во подрачјата кои имаат голем процент на желудечни лимфоми, карциноми и улкуси.

⁶ Brown, L. M. (2000). *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.*, 22(2):283-97.

1.3. ПАТОГЕНЕЗА НА *H. PYLORI*

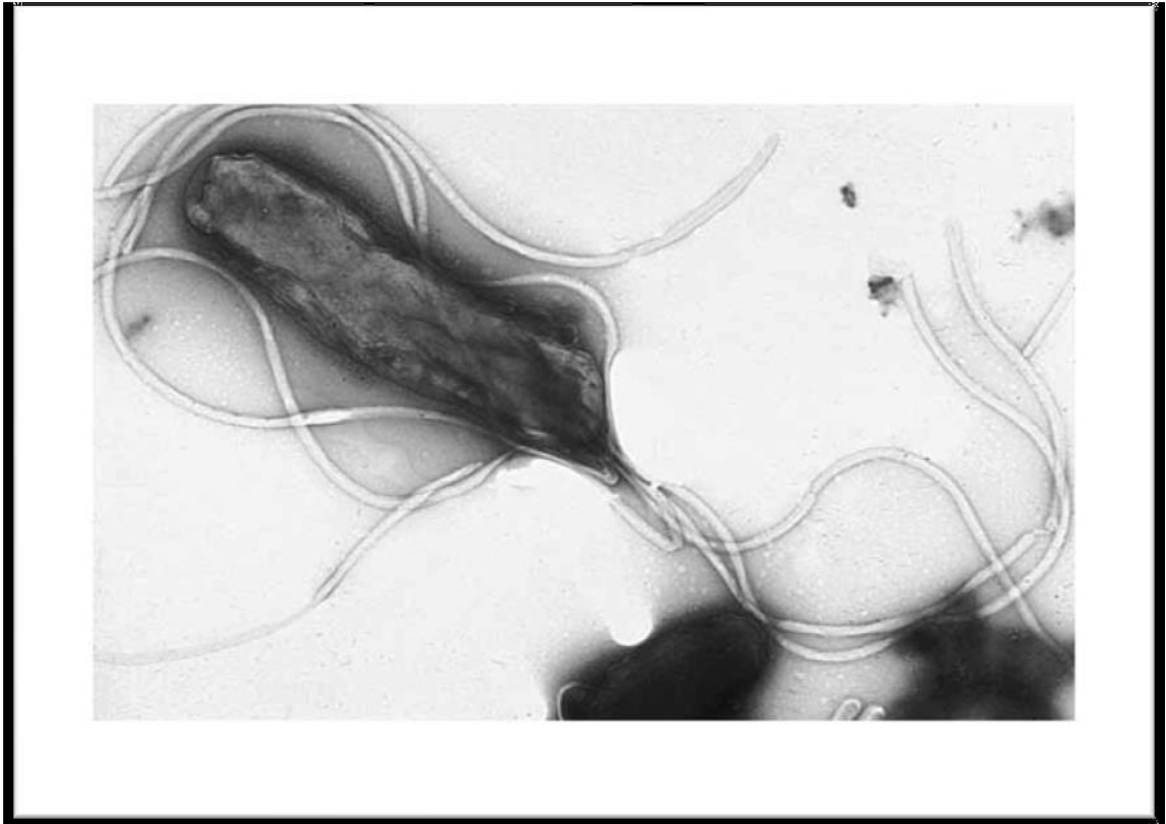
По детекцијата на *H. pylori* во желудникот доаѓа до колонизација на слузницата на желудникот, потоа бактеријата перзистира на слузницата и конечно доаѓа до индукција на самата болест.

1.3.1. Колонизација

Вретенастото движење, односно, добрата подвижност на *H. pylori*, е неопходна за преживување при многу ниско рН во желудникот (рН во желудникот = 1-3). Освен со својот облик, бактеријата е подвижна благодарение на снопот камшици со кои брзо влегува во слојот помеѓу епителот и слузницата (слика 2). Воедно ова е и важен фактор за нејзиното ширење и на другите делови од слузницата.

H.pylori произведува големи количини од ензимот уреаза кој се наоѓа на површината на бактериската клетка и во околината по изумирањето на бактериите при што влијае врз смалување на киселоста во бактериското окружување. Познати се неколку адхезини помеѓу протеините на надворешната мембрана (BabA, AlpA, AlpB) на бактеријата со помош на кои таа се држи за епителните клетки. Адхеренцијата е поврзана со тешка промена на слузницата бидејќи е неопходна за стимулирање на продукцијата на цитокините и дејството на цитотоксинот. Опишани се и бројни липопротеини со улога на адхезини⁷.

⁷ Andersen, L.P. (2007). Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*.12 Suppl 2:12-5.



Слика 2. Сноп камшици на *H.pylori*

1.3.2. Перзистенција

Постојаното присуство и активноста на уреазата е пресудна за одржување на *H.pylori* во желудечната слузница, што и овозможува на бактериската клетка трајно поволен рН во непосредна околина. Дејствувањето на уреазата го засилуваат протеините тип А од “топлинскиот шок” кој на уреазата и го обезбедува никелот. Никелот е потребен за ензимското дејствување на уреазата. За перзистенцијата важна е и подвижноста. Со оглед на тоа дека *H. pylori* е анаеробна бактерија, таа е идеално приспособена на животот на површината на слузницата на која концентрацијата на кислород е ниска, а концентрацијата на јаглероден диоксид е доволна за преживување⁸.

⁸ Kusters. J.G., van Vliet, A.H., Kuipers, E.J. (2006). Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 19(3):449-90.

1.3.3. Индукција на болеста

Најважен фактор во индукцијата на болеста е VacA протеинот (вакуолизирачки протеин). Го поседуваат сите соеви, но не е кај сите нив активен. Активноста се поврзува со присуството на друг, сроден ген – CagA. Соевите кои произведуваат VacA и соевите кои се CagA позитивни, поврзани се со потешки облици на болеста (атрофичен гастритис, карцином на желудникот, MALT – лимфом, пептичен улкус). Во Европа и Северна Америка, распространетоста на соевите кои произведуваат цитотоксин VacA е значајно повисока. Токсинот влегува во епителната ќелија, се позиционира во лизозомите на кои создава пори. Тоа доведува до настанување вакуоли во клетката и оштетување на епителот како во желудникот така и во дванаесетпалачното црево. Се инхибира пролиферацијата на епителни клетки и се стимулираат неколку системи на секундарни гласници и ослободување на пепсиноген. Самиот воспалителен одговор на организмот се состои од регрутација на неутрофили, а потоа на В и Т лимфоцити, плазма клетки и макрофаги, што исто така, доведува до оштетување на епителните клетки. CagA се води како маркер на патогеноста, со оглед на тоа дека тој формира околу 40 гени поврзани со патогеноста на соевите. Тој збир од гени се нарекува CagA – PAI и се чини дека го кодира секрецискиот систем тип IV кој овозможува излегување од бактериската клетка или експресија на други протеини на површината на бактериите кои предизвикуваат патогеност. Самиот CagA протеин не е дел од тој систем.⁹

Во индукцијата на болеста учествува и уреазата, чиј продукт од разградување на уреата, амониен јон, може директно да ги оштети епителните клетки. Од останатите фактори за индукција на болеста се и фосфолипазата и муциназата (ги оштетуваат епителните клетки и слузницата), потоа N-метил-хистамин – агонист на H3 и H2 хистаминските рецептори (доведува до хипо-/хиперхлорхидрија). Важни се и HspA и HspB како и липополисахаридот. За развој

⁹<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/h-pylori/basics/definition/con-20030903>, Пристапено на 28.03.2018

на

на болеста многу е важна можноста за индуцирање на медијаторите на воспалителната реакција на жечудечната слузница. Бактеријата *H. pylori* предизвикува и системски и мукозен хуморален одговор, но тие антитела не доведуваат до ерадикација на инфекцијата, туку придонесуваат за оштетување на ткивата¹⁰.

1.4. КЛИНИЧКИ МАНИФЕСТАЦИИ НА ИНФЕКЦИЈАТА СО *H.PYLORI*

1.4.1. Гастроинтестинални заболувања

Гастритис предизвикан од *H.pylori*

Гастритисот претставува инфламаторна состојба на гастричната слузница која може да зафати различни делови од желудникот и да покаже различен степен на мукозна повреда. Многу фактори влијаат и доведуваат до инфламирана состојба на желудникот, еден од нив се нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), аспирин, напроксен и ибупрофен, некои абразивни соединенија или небалансираната диета каде желудникот се оштетува од сопствената киселина, поради долготрајниот физички и/или ментален стрес кој резултира со продукција на прекумерните количини гастрична киселина и на крај, поради инфекција со *H. pylori*.¹¹

Всушност, историјата на хроничниот гастритис може да се подели на две фази: пред и по изолацијата на *H. pylori*. Недоволната информираност за неговата биолошка природа резултирала со незаинтересираност од повеќето лекари и гастроентеролози, кои не го сметале хроничниот гастритис како етиопатолошки фактор, туку како резултат на настан или последица од гастрични

¹⁰ Kumar P., Clark M., Clinical medicine. 8th ed. (2012). Saunder Elsevier

¹¹http://membes.gesa.org.au/membes/files/Consumer%20Information/H_Pylori.pdf Пристапено на 28.03.2018

болести. Денес, нема сомнение дека инфекцијата со *H.pylori* е одговорна за наголем дел од случаите на гастритис.

Колонизацијата со *H. pylori* доведува до инфилтрација на гастричната мукоза и во антрумот и во корпусот со неутрофилни и моноклеарни клетки. Гастритисот може да се класифицира како акутен или хроничен и може да ги вклучи сите делови на желудникот или пак само фундусот, корпусот или антрумот.¹² Хроничниот активен гастритис е примарната состојба поврзана со колонизација на *H.pylori*, а другите болести асоцирани со *H.pylori*, се резултат на овој хроничен инфламаторен процес, како што е атрофичниот гастритис кој доведува до зголемен ризик од гастричен канцер¹³.

Акутен гастритис

Акутната фаза од колонизацијата со *H. pylori* може да биде придружена со транзиторни, неспецифични, диспептични симптоми, како: надуеност, наузеа или повраќање и со инфламација на проксималната и дисталната мукоза на желудникот или пангастритис. Оваа фаза најчесто е поврзана со хипохлорхидријата која може да трае со месеци.¹⁴ Не е јасно дали оваа колонизација може да биде проследена со спонтано чистење и разрешување на гастритисот и колку често се случува тоа. Инфекцијата може спонтано да исчезне кај малите деца, но тоа не е случај и со возрасните. Ова значи дека некои поединци се подложни на колонизација со *H. pylori* додека други пак се способни да ја превенираат колонизацијата или да ја исчистат воспоставената инфекција.

¹² Andersen, L.P. (2007). Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*.12 Suppl 2:12-5.

¹³ Schottker, B., Adamu, M.A., Weck ,M.N., Muller, H., Brenner, H. (2012). *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a populationbased cohort study. *Atherosclerosis*;220:569–74.

¹⁴ <http://www.webmd.com/digestive-disorders/h-pylori-helicobacter-pylori#1> Пристапено на 28.03.2018

Хроничен гастритис

Откако колонизацијата ќе стане перзистентна – хроничен гастритис, се појавува блиска поврзаност помеѓу нивото на секреција на киселината и дистрибуцијата на гастритисот. Корелацијата резултира од ефектите на киселината врз бактерискиот раст од една страна, наспроти ефектите од бактерискиот раст и асоцираната мукозна инфламација врз секрецијата и регулацијата на киселината. Оваа интеракција е клучна во детерминирањето на исходите од инфекцијата со *H.pylori*.

Хроничниот гастритис поради инфекција со *H.pylori* може да се подели на различни, клинички, релевантни фенотипи. Неатрофичен пангастритис се јавува кај најголем дел од инфицираните поединци без предиспозиција кон пептична улкусна болест или гастрична атрофија. Изразената мукозна инфламација кај хроничниот активен гастритис често се забележува на антрумот со предиспозиција кон хиперацититет и дуоденална улкусна болест. Спротивно, мултифокалниот атрофичен пангастритис и атрофичен корпус-доминантен гастритис резултираат од долготрајни инфекции и се карактеризираат со glandularна атрофија и ретки инфламаторни клетки¹⁵. Двете форми на атрофичен гастритис и присуството на интестиналната метаплазија се поврзани со зголемен ризик од развој на гастричен аденокарцином.

Факторите на вируленција на бактериските видови се важни фактори бидејќи зависно од нив и од карактеристиките на домаќинот и средината, некои поединци можат да развијат тешки болести на пептичен улкус и гастричен канцер.

Пептична улкусна болест поврзана со *H. pylori*

Иако најголем дел од поединците инфицирани со *H. pylori* остануваат асимптоматски, како по правило сите развиваат хронична инфламација. Сепак, пептичната улкусна болест (ПУБ) и гастричниот карцином се јавуваат само кај

¹⁵ Gao L, Weck MN, Raum E, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. (2009). Sibship size, Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. Int J Epidemiol. 39(1):129-34.

една подгрупа поединци хронично инфицирани со оваа бактерија, при што и бактериските и факторите на домаќинот придонесуваат за овој диференцијален одговор.

Во тек на инфекцијата со *H. pylori*, подгрупа од колонизирани поединци можат да развијат антрално-предоминантен гастритис, кој е придружен со гастрична хиперхлорхидрија и зголемен ризик од дуоденален канцер. Друга подгрупа колонизирани субјекти развиваат корпусен гастритис, асоциран со гастрична хипохлорхидрија, гастрична атрофија, гастричен улкус и зголемен ризик од гастричен канцер.

Поврзаноста помеѓу *H. pylori* и пептичната улкусна болест, особено, крварењето од пептичниот улкус, е екстензивно проучувана. Всушност, инфекцијата со *H. pylori* е главната причина за пептична улкусна болест и нејзината ерадикација е од клучно значење за заздравување на улкусот во отсуство на инхибитори на протонска пумпа¹⁶. Ефективната ерадијација на инфекцијата ја редуцира стапката на повторно појавување на улкусот и се верува дека бактериската ерадикација, исто така, превенира повторна појава на пептична улкусна болест. Како последица на ерадикациската терапија за *H. pylori*, преваленцата на ПУБ е намалена.

Постојат доволно докази кои укажуваат на тоа дека *H. pylori* значајно ја оштетува гастричната и дуоденалната слузница преку директни патогенетски механизми. Сепак, истражувачите продолжуваат да ја испитуваат сложеноста на оваа инфекција, обидувајќи се да објаснат зошто некои поединци имаат асимптоматска инфекција, додека други имаат клиничка болест. Важноста од лекувањето на инфекцијата со *H. pylori* кај пациенти со гастроинтестинални проблеми е потврдена во последните години особено како превенција за развој на пептична улкусна болест и гастричен канцер.

¹⁶ <http://www.webmd.com/digestive-disorders/h-pylori-helicobacter-pylori#1> Пристапено на 21.03.2018

***H. pylori* и гастричен аденокарцином**

Гастричниот карцином продолжува да биде најголем глобален здравствен проблем и покрај намалувањето на инциденцата и на стапката на смртност во последните 50 години ширум светот, а и сеуште се рангира како водечка причина за смрт поради карцином во многу делови од светот. Бидејќи симптомите обично се отсутни или неспецифични во раните фази на болеста, гастричниот карцином најчесто се дијагностицира во напредната фаза, кога терапевтските можности се ограничени. Со исклучок на земјите кои развија скрининг програми за рана дијагноза, повеќето пациенти почнуваат третман кога карциномот е веќе во напредната фаза. Последователно, гастричниот карцином има лоша прогноза со стапката на преживување од најмногу 5 години кај помалку од 20% од пациентите.

Најголем дел од гастричните карциноми се аденокарциноми кои можат да се поделат на интестинален тип и на дифузен тип. За разлика од дифузниот тип, кој е поврзан со фамилијарна дистрибуција и кој се развива во желудникот по хронична инфламација, интестиналниот тип на аденокарциноми за претходник имаат секвенца од претходни лезии. Интестиналниот тип на гастричен карцином е завршетокот на прогресивните промени на гастричната слузница, кој започнува со хроничен гастритис, проследен со мултифокален атрофичен гастритис и интестинална метаплазија. Се препознаваат следниве последователни чекори: нормална гастрична слузница, суперфицијален гастритис, атрофичен гастритис, мултифокален атрофичен гастритис без интестинална метаплазија, интестинална метаплазија од комплетен тип, интестинална метаплазија од некомплетен тип, нискостепена дисплазија, високостепена дисплазија и инвазивен карцином.

Различни студии укажуваат на важноста на вирулентните фактори на *H. pylori* за инфламацијата на гастричната мукоза и последователно на тоа важни за развојот на гастричниот карцином. Сепак, освен овој етиолошки агент, во развојот на овој вид карцином вклучени се и карактеристиките на домаќинот и на средината¹⁷.

¹⁷ Peleteiro, B., La Vecchia, C., Lunet, N. (2012). The role of Helicobacter pylori infection in the web of gastric cancer causation. Eur J Cancer Prev.21(2):118-25.

Во однос на *H. pylori* се смета дека повеќе вирулентни гени ги одредуваат клиничките исходи. Помеѓу нив од потенцијална важност, особено за гастричниот карцином, е *cagA*, *cagT*, *vacA*.

Факторите на домаќинот важни за развој на болеста се однесуваат на генетската приемчивост (или отпорност) или на стекнатите влијанија, кои можат да стимулираат одбрана кај домаќинот против срединските карциногени како што е *H. pylori*. Врската помеѓу генетските полиморфизми на домаќинот и бактериските вирулентни фактори се чини дека има клучна улога за развојот на карциномот, особено кај инфекциите со позитивни *cagA* и *vacA* видови.

И на крај, срединските фактори, особено диетата и пушењето, играат важна улога во патогенезата на гастричниот карцином. Диетата богата со сложени јаглехидрати, сол, кисела или чадена храна, сушена риба и масло за јадење се поврзува со зголемен ризик, додека диетата богата со свежо овошје и зеленчук е поврзана со низок ризик за гастричен карцином. Пушењето, исто така, претставува важен фактор за развојот на гастричниот карцином, што е докажано во поголем број студии.

1.4.2. *H. pylori* и некои екстрагастрични болести

***H. pylori* и кардиоваскуларни болести**

Од сите екстрагастрични манифестации на инфекцијата со *H. pylori*, исхемичната болест на срцето е меѓу најчестите. Направени се студии во кои е забележана зголемена преваленца на IgG антитела, анти – *Chlamydia pneumoniae* и анти – *H.pylori*, кај пациентите со акутна коронарна болест во споредба со контролните групи¹⁸. Меѓутоа, зголеменото ниво анти – *H. pylori* IgG антитела била посилно поврзана со зголеменото ниво на триглицериди во серумот отколку со самата исхемична болест на срцето. Парк и соработниците спровеле

¹⁸ Schottker, B., Adamu, M.A., Weck ,M.N., Muller, H., Brenner, H. (2012). Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a populationbased cohort study. *Atherosclerosis*;220:569–74.

интересна студија обидувајќи се да докажат поврзаност помеѓу инфекцијата со *H. pylori* и степенот на калцификација на коронарните артерии. Се покажало дека кај 59,8% од вкупниот број испитаници со калцификација на коронарната артерија биле позитивни и на инфекција со *H. pylori*, при што понатамошните мултиваријатни анализи покажале позитивна корелација помеѓу *H. pylori* серопозитивноста и тежината на таа калцификација.

И покрај ваквите ветувачки резултати, има и автори кои не пронашле никаква поврзаност помеѓу инфекцијата со *H. pylori* и исхемичните болести на срцето.

Што се однесува до исхемичниот мозочен удар, направена е само една студија при што не е пронајдена меѓусебна поврзаност помеѓу овие две состојби.

Дефинитивно може да се каже дека има многу повеќе студии кои покажуваат позитивна поврзаност помеѓу инфекцијата со *H. pylori* и кардиоваскуларните болести, но исто така, мора внимателно да се интерпретираат наодите поради можните т.н. грешки во објавувањето. Имено, многу е веројатно дел од истражувачите со негативни резултати од истражувањата да не ги ни објавиле своите резултати.

***H. pylori* и имунолошки болести**

Инфекциите со *H. pylori* обично се долготрајни. За целото тоа време постои непрекината интеракција помеѓу оваа бактерија и имунолошкиот систем што ја прави многу веројатен инфективен прекинувач на автоимуност. Докажано е дека *H. pylori* активира вкрстено-реактивни Т-лимфоцити и продукција на антитела. Претходните студии предложиле можна поврзаност помеѓу *H. pylori* и имунолошки пореметувања. Некои од болестите кај кои дошло до подобрување по ерадикацијата се хронична уртикарија, псоријаза и Schoenlein-Henochova пурпура. Во еден приказ на случај дошло до ремисија на alopecia areata кај 43-годишен пациент по ерадикација на инфекцијата. Но, спротивно на овој случај, во една друга студија не е пронајдена никаква значајна поврзаност помеѓу *H. pylori* инфекцијата и алергискиот ринитис, атопискиот дерматитис и астмата.

Иако сите овие студии се обиделе да докажат позитивна поврзаност помеѓу *H. pylori* и болестите со алергиска подлога, некои резултати го покажале токму спротивното. Така на пример, во една студија во Етиопија се покажало дека децата инфицирани со *H. pylori* имаат значајно помал ризик од заболување од кожен екзем. Спротивно на тоа, хелминтите и останатата цревна флора не биле поврзани со намален ризик од оваа алергиска болест. Во прилог на овие резултати оди и една друга студија каде испитувачите на анимален модел ја проучувале поврзаноста помеѓу инфекцијата со *H. pylori* и алергиските болести на дишните патишта, при што се покажало дека *H. pylori* имала протективно дејство, односно, превенирала белодробна и бронхијална инфилтрација со еозинофили, Th2 и Th17 клетки по внесување алерген.

Serrano и соработниците (Serrano et al., 2011) во една друга студија на детска популација, исто така, потврдиле присутност на обратна поврзаност помеѓу алергиските маркери и инфекцијата со *H. pylori*¹⁹. Иако е уште од порано познато дека децата кои живеат на фармите се во поголем контакт со разни микроби и имаат помал ризик од заболување од астма, сепак потребни се понатамошни истражувања кои би ја проучувале истата поврзаност, но сега со внатрешните микроби, како што е *H. pylori*.

***H. pylori* и хематолошки болести**

Од мај 2014 година, следните состојби ги исполнуваат критериумите за хематолошки болести веројатно поврзани со *H. pylori* инфекција: необјаснив недостаток од железо, необјаснив недостаток од витамин Б12 (кобаламин), примарна имуна тромбоцитопенична пурпура, како и желудечен MALT лимфом²⁰. Постојат уште некои хематолошки состојби кои се поврзуваат со инфекцијата со оваа бактерија, но сеуште не се прифатени во научните кругови поради недоволно силни докази.

¹⁹ Serrano, C.A., Talesnik, E., Penna, A., Rollan, A., Duarte, I., Torres, J. (2011). Inverse correlation between allergy markers and Helicobacter pylori infection in children is associated with elevated levels of TGF- β . Eur J Gastroenterol Hepatol;23:656–63

²⁰ Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523- 5378.2012.00983.x

Недостаток на железо

Врската помеѓу недостатокот на железо и инфекцијата со *H. pylori* за првпат ја опишале Blecker и сор. Во 1991 година во Белгија. Нивниот приказ на случај бил петнаесетгодишен пациент со сидеропенична анемија поврзана со акутен хеморагичен гастритис и позитивен наод на *H. pylori* инфекција. Откако била ерадицирана инфекцијата, хематолошките параметри се вратиле во рамки на нормалните вредности и тоа без додаток на железо. Во 1993 година во Италија е опишан случај со седумгодишно момче со рефрактерна анемија која и покрај надоместувањето на железото не се подобрувала. Подоцна е откриено дека момчето има *H. pylori* во желудникот, но без никакви клинички манифестации од страна на горниот дигестивен тракт. Исто како и во претходниот пример, по ерадикацијата на бактеријата, хемоглобинот за неколку седмици се вратил во граници на нормала. Подоцна следувале поголеми студии кои се обиделе да докажат поврзаност помеѓу овие два ентитета. Така на голем број адолесцентни девојчиња е докажана значајна поврзаност помеѓу *H. pylori* инфекцијата и сидеропеничната анемија. Понатаму, во една студија е забележано дека кај истовремен наод на сидеропенична анемија и позитивна *H. pylori* инфекција, подобри резултати се постигнати по ерадикација на бактеријата отколку со надоместување на железото со терапија. На крај, врската помеѓу овие две состојби е толку силна што насоките на Британското друштво за гастроентерологија наложуваат ерадикација на *H. pylori* кај пациентите со позитивен наод на оваа бактерија и рефрактерна сидеропенична анемија. Патолошките механизми на поврзаност помеѓу овие две состојби не се до крај разјаснети, но една теорија се смета за најпогодна. Имено, се смета дека недостатокот од железо може да биде поврзан со неодамна откриениот хормон хепцидин. Тој се синтетизира во црниот дроб и го регулира метаболизмот на железото во ентероцитите и ослободувањето на складираното железо во макрофагите на ретикулоендотелниот систем. Нивото на хепцидин расте по *H. pylori* инфекцијата, како одговор на воспалението на желудечната слузница каде тој вушност е реактант на акутната фаза на воспалението. Прелиминарните студии покажуваат дека неговото ниво е зголемено кај пациентите со активна *H.*

pylori инфекција оневозможувајќи и така на ентероцитите да го апсорбира железото и на макрофагите да го ослободува.

Недостаток на витамин Б12

Пернициозната анемија, како еден од стадиумите на хроничен недостаток на витамин Б12, била првата екстрагастрична манифестација на инфекцијата со *H. pylori* која била некогаш опишана. Самата инфекција може да предизвика мала апсорпција на многу микронутритиенти, па така и на витаминот Б12. Систематичниот преглед на литературата и метаанализата од 17 студии, кои вклучувале преку 2000 пациенти, покажале значајно пониски серумски нивоа на витамин Б12 кај инфицираните пациенти во споредба со здравите пациенти во контролната група. Една метаанализа покажала дека пациентите со *H. pylori* инфекција и пернициозна анемија имаат 6,8 пати поголема можност за развивање карцином на желудникот. Самиот механизам на кој бактеријата предизвикува недостаток на овој витамин до денес не е целосно јасен. Најверојатно самата инфекција индуцира автоимун воспалителен одговор каде доаѓа до продукција на антитела на париеталните клетки и интринзичкиот фактор, што потоа резултира со намалена апсорпција на витамин Б12.

Имунолошка тромбоцитопенија

Кај имунолошката тромбоцитопенија важно е да се разликува примарната од секундарната. Дијагнозата на примарната тромбоцитопенија може да се постави откако ќе се исклучат сите други болести кои можат да доведат до оваа состојба, на пример, лупус или СИДА. На тој попис од неодамна се придружи и инфекцијата со *H. pylori*. За да може оваа состојба да се нарече секундарна имуна тромбоцитопенија поврзана со *H. pylori* инфекција, потребно е да се постигне потполна резолуција на болеста по докажаната ерадикација на *H. pylori* инфекцијата. Први кои ја опишале можната поврзаност на овие две состојби биле Garcia Perez и сор., кои во 1993 година прикажале пациент кај кој дошло до нормализирање на бројот на тромбоцити по ерадикација на инфекцијата. По оваа публикација, следеле уште многубројни прикази на случаи кај кои дошло до

слични резултати по ерадикација на *H. pylori* инфекцијата. Многубројни патофизиолошки механизми опишуваат на кој начин *H. pylori* инфекцијата ја предизвикува оваа болест. Така опишано е дека инфекцијата го намалува нивото на инхибиторниот рецептор FcγRIIB во моноцитите, водејќи кон засилена активност на моноцитите со неспецифична фагоцитоза и автореактивација на лимфоцитите В и Т. Заедно со засилената активност на моноцитите, доаѓа и до создавање антитела кои ги обложуваат тромбоцитите и потоа активираат фагоцитоза. За овој одговор се одговорни протеините поврзани со инфекцијата со *H. pylori* кои до тоа доведуваат преку механизмот на молекуларната мимикрија.

MALT – гастричен лимфом поврзан со *H. pylori*

Примарниот гастричен лимфом е редок тумор на кој отпаѓаат помалку од 5% од примарните гастрични неоплазми. Поголем дел од овие лимфоми се нон-Хочкин В лимфоми, кои потекнуваат од лимфоидното ткиво во слузницата (mucosa associated lymphoid tissue – MALT) кои претставуваат околу 40% од нон-Хочкин лимфомите и повеќе од 50% од примарните гастрични лимфоми.

MALT лимфомите за првпат се опишани во 1983 година и претставуваат екстранодални лимфоми кои се состојат главно од морфолошки хетерогени мали В – клетки. Хистолошки се карактеризираат со лимфоцитен инфилтрат со инвазија и парцијална деструкција на гастричните жлезди и крипти преку агрегација на туморските клетки кои дифузно ја инфилтрираат lamina propria и растат околу реактивните фоликули.

Лимфоидното ткиво не се наоѓа често во желудникот и неговата појава генерално е поврзана со инфекција со *H. pylori*. Всушност, оваа инфекција е поврзана со околу 80% од MALT лимфомите²¹. Патогенетските механизми на *H.pylori* инфекцијата кај MALT лимфомите се нејасни иако каузалната врска помеѓу инфекцијата и болеста е докажана. Установено е дека инфекцијата индуцира имун одговор од Th1 тип посредуван од неколку проинфламаторни цитокини, доведувајќи до гастритис со формација на лимфоидни фоликули во

²¹ http://www.medicinenet.com/helicobacter_pylori/article.htm Пристапено на 28.03.2018

желудникот. Како што покренувањето на имунолошките одговори го стимулираат растот на малигните В клетки, така *H. pylori* инфекцијата покренува инфламаторни одговори преку привлекување и активирање неутрофили, кои ослободуваат реактивен кислород. Овие видови реактивен кислород можат да евоцираат широк спектар на гастрично оштетување и според тоа можат да имаат улога во стекнувањето генетски абнормалности кај гастричниот MALT лимфом. Тежината на оштетувањето на ДНК кое се јавува кај инфицираните поединци зависи од бројни фактори, вклучувајќи ја бактериската вирулентност, тежината на инфламаторниот одговор како и способноста на индивидуата за детоксикација.

Иако постојат многу докази кои укажуваат на улогата на *H. pylori* во развојот на MALT гастричниот лимфом, потребни се понатамошни истражувања кои се однесуваат на полиморфизмите вклучени во имунолошкиот одговор и молекуларната генетика на домаќинот, поврзани со вирулентните фактори на бактеријата, со цел да се разјаснат патомеханизмите преку кои настанува гастричниот MALT лимфом.

***H. pylori* и невролошки болести**

Уште пред неколку години е објаснувана можната поврзаност помеѓу невродегенеративните болести и периферните воспалителни процеси. Се сметало дека тие воспалителни процеси преку оштетувањето на крвно-мозочната пречка доведувале до невроинфламаторни промени во мозокот. Разни патогени, вклучувајќи ја и *H. pylori* влегуваат во ЦНС преку крвта, назалните олфакторни патишта и преку гастроинтестиналниот систем, особено поради тоа што имуниот систем на гастроинтестиналниот тракт е еден од примарните имунолошки органи со специјализирана имунорегулаторна противвоспалителна функција. Понатаму, бактеријата *H. pylori* би била способна да индуцира клеточен и хуморален одговор кој пак поради молекуларната мимикрија, вкрстено би реагирала со компонентите на ЦНС и со тоа би довело до нивно оштетување. Според тоа *H. pylori* може да

биде вклучен во развојот на неколку автоимуни и дегенративни болести на мозокот²².

Други многубројни автори, исто така, се обиделе да докажат дека оваа инфекција би можела индиректно да влијае врз крвно-мозочната пречка преку ослободување многубројни противвоспалителни цитокини, на тој начин учествувајќи во развојот на демиелинизирачки болести и епилепсија. Можниот механизам преку кој инфекцијата со *H. pylori* би била поврзана со епилепсијата е преку активноста на TNF – α , влијаејќи на регулацијата на металопротеиназата во матриксот на мозочните клетки и доведувајќи до оштетување на крвно-мозочната пречка. Две студии го следеле влијанието на инфекцијата со оваа бактерија на развојот на деменцијата. Едната покажала дека присутната инфекција е поврзана со почесто заболување од деменција, додека другата покажала дека нејзината ерадикација ја намалува прогресијата на пациентите кај Алцхајмерова болест.

***H. pylori*, дијабетес и метаболизам**

Можната улога на *H.pylori* во дијабетесот е внимателно проучувана. Студиите покажуваат дека хроничната инфекција со *H. pylori* значајно е поврзана со високи нивоа на гликолизирани хемоглобин A1c и шеќерна болест тип 2 кај пациенти постари од 65 години и со намален степен на инсулинска осетливост кај субјектите помлади од 45 години. Намалената продукција на грелин и ниските нивоа на лептин најдени кај инфицираните пациенти значајно ја намалуваат осетливоста на инсулин и го зголемуваат за време на гладување²³.

Метаболичкиот синдром е еден од растечките глобални здравствени проблеми кој претставува предиспозиција за развој на тип 2 шеќерна болест. Една многу интересна студија на 462 постари Корејци ја потврдила хипотезата дека *H. pylori* игра улога во напредувањето на атеросклерозата менувајќи го метаболизмот на липидите.

²² Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523- 5378.2012.00983.x

²³ Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523- 5378.2012.00983.x

***H. pylori* и можна поврзаност со болести на усната шуплина, офталмолошки и кожни болести**

Во областа на офталмологијата и нејзиното поврзување со *H. pylori* инфекцијата најмногу придонеле една грчка група научници предводени од J. Kontouras, кои објавиле неколку оригинални и прегледни труда на оваа тема. Во средиштето на интересот на најголем дел од нивните истражувања била поврзаноста на инфекцијата со *H. pylori* и глаукомот со отворен агол, болест чија преваленца сè повеќе расте²⁴. Предложиле неколку можни механизми кои би довеле до оваа состојба, како што се: индукција на воспалителни реакции и апоптотички процеси кои на крај би резултирале со глаукомска невропатија. Студиите кои го проучувале влијанието на ерадикацијата на инфекцијата врз акутната идиопатска централна кориоретинопатија, покажале позитивен ефект на ерадикацијата, односно, подобрување на централната ретинална осетливост.

Во однос на дерматолошките болести, познати се неколку прикази на случаи каде кај пациентите со хронична уртикарија дошло до подобрување по ерадикацијата на *H. pylori* инфекцијата. Моментално најмногу се истражува имуномодулаторната улога на оваа инфекција кај пациентите со хронична уртикарија. Во последно време, *H. pylori* се поврзува и со псоријазата. Повеќе пациенти пријавиле повлекување на лезиите по ерадикација на инфекцијата, но потребни се понатамошни истражувања заради докажување на поврзаноста на овие две состојби.

Една друга интересна студија на пациенти со *H. pylori* докажала присуство на бактеријата во усната шуплина. Три месеца по ерадикациската терапија, ерадикација на инфекцијата во желудникот била постигната кај 78,3% од пациентите и изненадувачки кај сите пациенти во усната шуплина. Овие резултати се во согласност со претходната хипотеза дека усната шуплина е резервоар на желудечните реинфекции.

²⁴ Zavos C, Kountouras J. (2012). Further data on association between Helicobacter pylori infection and primary open-angle glaucoma. Clin Ophthalmol ;6:243–5.

Можна поврзаност на *H. pylori* и екстрагастричните тумори

Прегледот на литературата за изминатите 10 години во врска со поврзаноста помеѓу *H. pylori* и екстрагастричните тумори на дигестивниот тракт, покажува поврзаност помеѓу колонизацијата со оваа бактерија и примарните тумори на хепарот, како и туморите на билијарниот тракт, додека резултатите се контрадикторни во случај на карцином на панкреасот. Неодамна објавени студии покажуваат дека активноста на гастритисот предизвикан од *H. pylori* е поврзана со ризикот од заболување од колоректален карцином и аденом²⁵. Формацијата на полипи е под влијание не само на инфекцијата со *H. pylori* туку и со *cagA* позитивноста, иако ваквите резултати не се потврдени со истражувања. Што се однесува до патолошките механизми кои стојат позади овие врски, зголеменото ниво на гастрин не се покажало како важен фактор за развојот на ниту еден тумор во дигестивниот тракт.

Во врска со поврзаноста на инфекцијата со *H. pylori* со аденокарциномот и планоцелуларниот карцином на белите дробови, истражувањата не покажале значајна поврзаност на серопозитивноста на *H. pylori* со ниту една од наведените карциноми. Сепак, поврзаноста помеѓу овие два ентитети и понатаму е интересна поради фактот дека белите дробови ембриолошки се развиваат од истите ендодермални клетки како и гастроинтестиналниот систем и содржат клетки кои синтетизираат хормони како што е гастринот. На тој начин, пролиферацијата на клетките во ГИТ предизвикана од *H. pylori* инфекција би можела да предизвика и пролиферација во белите дробови.

***H. pylori* и можна поврзаност со други болести**

Во една полска студија истражувана е можната поврзаност на *H. pylori* колонизацијата со хроничниот риносинуситис и бенигните болести на гркланот. Оваа студија вклучувала 30 пациенти со назални полипи и 30 пациенти со бенигна

²⁵ Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523- 5378.2012.00983.x

болест на гркланот кои биле ендоскопски оперирани и во чии примероци е најдена присутност на urea и *cadA H. pylori* ген.

H. pylori, исто така, е препозната како потенцијален извор за некои акушерски болести, како што се повеќекратните спонтани абортуси, мачнината и повраќањето во тек на бременоста.

Некои автори ја проучувале и поврзаноста на *H. pylori* инфекцијата и одредени респираторни болести при што е најдена позитивна поврзаност на оваа инфекција со хроничната опструктивна болест и карциномот на белите дробови, а во едно истражување на детска популација на кои им била направена тонзилектомија кај 100% од случаите било утврдено присуство на *H. pylori* во тонзилите²⁶.

На крај вреден за спомнување е и наодот за значајна поврзаност помеѓу *cadA* серопозитивноста и намалената виталност и подвижност на сперматозоидите.

Со оглед на горенаведената клиничка важност на инфекциите со *H. Pylori* и нивните долгорочни последици и компликации, од големо значење е раната идентификација на овој причинител во организмот на човекот. Од многуте изработени студии, јасно се гледа и тешкотијата во неговата идентификација, најмногу поради неговата способност повремено да е непрепознатлив за различните дијагностички методи, или исклучувањето од испитување поедини возрасни популации со што се намалува процентот на откриени случаи на инфекција или колонизација со *H. Pylori*.

1.5. ДИЈАГНОСТИКА НА ИНФЕКЦИЈАТА СО H. PYLORI

Покрај тоа што постојат бројни академски истражувачки проекти, сеуште недостасува стандарден метод кој е униформно применлив особено за ризичните

²⁶ Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of Helicobacter pylori Infection, Helicobacter ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523- 5378.2012.00983.x

популации. Ова заедно со високата инциденца на оваа инфекција и со потребата од индивидуализиран третман, ја покажува потребата од високо компетентна метода за идентификација на *H. pylori*. Овие методи треба да покажат сензитивност, специфичност и точност, но од друга страна да бидат апликации и во земјите во развој каде што е ниско нивото на хигиена и медицинска поддршка. Според Мاستрихт косензусниот извештај IV, сеуште методите кои се блиску до т.н. „златен стандард“ припаѓаат на инвазивните методи и со тоа се зголемува потребата од внесување помалку инвазивни методи.²⁷ Повеќепати се направени обиди за категоризација на сите тестови, со опис на нивните предности и негативни страни, и е дојдено до некои претпоставки за тестот на иднината кој би требало да ги задоволи сите барања.²⁸

Од откривањето на *H. pylori* од Marshall и Warren, во 1983, бројни методи за детекција на присуство на бактеријата во желудочната мукоза се развиени²⁹. Изборот на дијагностички тест за одредување на метода за идентификација, зависи од многу повеќе фактори отколкушто може да се претпостави³⁰. Денеска, студиите покажуваат дека полимеразата верижните реакции (polymerase chain reaction-PCR) можат да станат супериорни во однос на другите методи од различни клинички примероци, како желудочна биопсија, гастричен сок, столица, плунка и дентални плаки.^{31,32} Неодамна, Fadilah и соработниците препорачаа додавање други комплементарни методи во рутинската дијагноза и покажаа дека повеќе методи кај ист пациент водат до поголем степен на сензитивност и

²⁷ Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O'Morain, C.A.; Atherton, J.; Axon, A.T.R.; Bazzoli, F.; Gensini, G.F.; Gisbert, J.P.; Graham, D.Y.; Rokkas, T.; *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012, *61*, 646–664.

²⁸ Kalali B, Formichella L and Gerhard M Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Changes towards the Future. *Diseases* 2015, *3*, 122-135; doi:10.3390/diseases3030122

²⁹ Warren JR, Marshall, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; *1*: 1273-5

³⁰ Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection – recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014; *20*: 9299-9313.

³¹ Ramis IB, Moraes EP, Fernandes MS, *et al.* Evaluation of diagnostic methods for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens of dyspeptic patients. *Braz J Microbiol*. 2012; *43*: 903-8.

³² Saez J, Belda S, Santibáñez M, *et al.* Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 2012; *50*: 3233-7.

специфичност³³. Авторите нашле дека стапката на детекција на *H. pylori* со молекуларните методи е многу повисока отколку со кој било друг тест поединечно, како на пример со брзиот уреаза тест.³⁴

Дијагностиката на инфекцијата со *H. pylori* денес вклучува низа инвазивни и неинвазивни методи.

Неинвазивните методи го откриваат присуството на *H. pylori* со докажување на нејзината специфична активност (пред сè на ензимот уреаза – уреа тест на издишување), присутноста на специфичните антитела во плунката и/или серумот на инфицираната личност или со докажување на антигенот на *H. pylori* во столицата на пациентот³⁵.

Инвазивните методи ја откриваат присутноста на *H. pylori* (микробиолошки преглед, хистолошки преглед) или нејзината активност (брз уреаза тест) во биоптички примероци од желудечната слузница добиени со ендоскопски преглед. Постапките за дијагностика на *H. pylori* се прикажани во табела 1.³⁶

Табела 1. Постапки за дијагностика на *H. pylori*

Неинвазивни постапки	Инвазивни постапки
Серологија	Ендоскопија – биопсија
Уреа тест на издишување	Брз уреаза тест (CLO)
Антиген во столица	Хистологија
PCR (во столица)	Изолација и култура
	Молекуларни постапки

³³ Fadilah N, Hanafiah A, Razlan H, et al. Multiplex PCR for detection of Helicobacter pylori infection in gastric biopsies with lower inflammatory score. Br J Biomed Sci. 2016; 73: 180-7.

³⁴ Nevoa JC, Rodrigues RL, Menezes GL, et al. Molecular technique for detection and identification of Helicobacter pylori in clinical specimens: a comparison with the classical diagnostic method. J Bras Patol Med Lab. 2017; 53(1): 13-9.

³⁵ Katičić M, Presečki V, Kalenić S, Dominis M, Filipec T, Papa B. (2002). Dijagnostikainfekcije *H. pylori*. *Liječ Vjesn.*, 124 Suppl 1:16-20.

³⁶ <http://emedicine.medscape.com/article/176938-overview> Пристапено на 25.03.2018

1.5.1. Серолошка дијагностика

Со серолошките постапки откриваме присутност на IgG-антитела кај инфицираниот пациент кои настануваат како имунолошки одговор на инфекцијата со *H. pylori*. Серолошките постапки се важни бидејќи се евтини, брзи, достапни, едноставни за изведување и се со висока осетливост (94%) и специфичност (98%). Иако серолошката дијагностика се уште се применува во рутинската дијагностика на инфекцијата со *H. pylori* кај нетретираните пациенти, таа посебно место има во епидемиолошките студии, бидејќи во целиот тек на инфекцијата нивоата на IgG-антителата се стабилни или само незначајно се менуваат. Препораките на European Helicobacter Study Group од 2005 година опфатени со извештајот Maastricht 3 Consensus ја потврдуваат дијагностичката вредност на серологијата во посебни ситуации како што е дијагностиката на инфекцијата со *H. pylori* кај пациентите со крваречки улкус, атрофија на желудечната слузница која ги следи малигните болести (карциноми и лимфоми), под актуелна терапија со антибиотици или инхибитори на протонската пумпа. Но, серолошките тестови не се применуваат за следење на постерадикација, односно вредноста на серолошките тестови во утврдувањето на ерадикацијата на *H. pylori* донекаде е ограничена, бидејќи нивото на специфични антитела при постигната ерадикација значајно паѓа (приближно 50% од почетната вредност утврдена пред лекувањето) дури по 6-12 месеци³⁷. Серолошките постапки доста се користат за дијагностика пред примената на ерадикациска терапија, но не се применуваат во евалуација на ерадикацијата ниту пак во дијагностиката кај мали деца.

1.5.2. Уреа тест на издишување

Уреа тестот со издишување го открива постоењето на инфекцијата со *H. pylori* преку докажување на присуството на ензимот уреаза во желудникот на заразениот пациент. Пациентот перорално внесува радиоактивна означена уреа (13C), бактеријата *H. pylori* ја разградува уреата, се ослободува радиоактивно обележен бикарбонат и амонијак. Бикарбонатот преоѓа во крвта, се издишува

³⁷<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/h-pylori/basics/definition/con-20030903> Пристапено на 28.03.2018

преку белите дробови како радиоактивно обележен јаглерод диоксид, а радиокативно означената уреа се одредува со спектометрија (слика.3). Тестот покажува високи позитивни и негативни предикции, многу е едноставен и брз, а осетливоста и специфичноста се многу високи (>98%). Лажно негативни резултати се можни ако тестирањето се изведува непосредно по земањето на инхибитори на протонската пумпа, препарати на бизмут или антибиотик. Овој тест служи за иницијална дијагноза на инфекцијата и следење на ефектот на ерадикациската терапија (тестот е применлив и препорачлив за постерадикациско следење 4 недели по престанокот на терапијата, за да се избегнат лажно негативни резултати), а веродостоен е и кај деца над 6-годишна возраст³⁸.



Слика 3. Тест на издишување за директно докажување на *Helicobacter pylori* во желудникот (уреа тест на издишување)

³⁸ <http://emedicine.medscape.com/article/176938-overview> Пристапено на 28.03.2018

1.5.3. Откривање антигени на *H. pylori* во столицата

Со имуно-ензимска постапка може директно да се открие присуството на антигени на *H. pylori* во столицата на заразена личност. Изведувањето на тестот не трае повеќе од 1 час, примерокот се зема со неинвазивна метода, а осетливоста (97,4%) и специфичноста (98%) се високи. Во текот на лекувањето нивото на бактериски антиген значајно се намалува односно исчезнува од столицата на болниот. Поради тоа можно е тестот да се применува не само во дијагностиката (предтераписка дијагностика) туку и во посттераписката дијагностика поради процена на успешноста на ерадикациската терапија (но, по 8 недели од завршувањето на терапијата).³⁹ Докажувањето антигени во столицата е алтернатива на уреа тестот со издишување, а оваа метода е особено погодна за докажување на инфекцијата кај деца.

1.5.4. Ендоскопија

Ендоскопијата е најчеста дијагностичка метода во дијагностиката на улкусната болест бидејќи е осетлива, специфична и сигурна. Ендоскопијата овозможува лесно откривање мукозни лезии и улкус, земање цилијарни биопсички примероци од слузницата за одредување на природата на различни процеси, диференцирање малигни од бенигни лезии, дијагностика на *H. pylori* и др. Пациентите кои секако треба да се подложат на оваа метода се пациенти со анемија, гастроинтестинално крварење, нагло губење тежина и пациенти постари од 50 години. По ендоскопијата прво се прави тест на уреаза на антралниот биоптички примерок, што е евтина и брза детекција на активноста на уреазата во дадениот примерок.⁴⁰

1.5.5. Брз тест на уреаза

H. pylori е бактерија која произведува големи колични уреаза, чие присуство може едноставно да се докаже со потопување на примерокот добиен со биопсија

³⁹http://membes.gesa.org.au/membes/files/Consumer%20Information/H_Pylori.pdf Пристапено на 28.03.2018

⁴⁰http://www.medicinenet.com/helicobacter_pylori/article.htm Пристапено на 29.03.2018

во подлога која содржи уреа и индикатор на рН. Уреазага ја дели уреата на амонијак и јаглороден диоксид. Тестот е позитивен доколку подлогата станува поалкална – индицирано со промена на бојата на индикаторот⁴¹. Тестот е брз, евтин, со подеднакво висока осетливост и специфичност (од 90-95%), но не е применлив кај постерадикација.

1.5.6. Култивација

Култивацијата е најверодостојна, но сложена, тешко достапна, скапа и долготрајна метода. Не се спроведува рутински во дијагностиката на *H.pylori* инфекцијата, но се препорачува со тестирање на осетливоста по неуспешна ерадикациска терапија.

1.5.7. Хистолошки преглед

Хистолошката постапка на детекцијата на *H.pylori* во биоптичките примероци од желудечната слузница ни нуди дополнителни информации за степенот и типот на инфекцијата. Се заснова врз индентификација на карактеристичниот S – облик на бактеријата или пак на спиралниот облик. Има висока осетливост и специфичност, бара гастроскопија и е скапа метода. Предност на хистолошкиот преглед е приказот на промените на слузницата и според најновите сознанија може да ги детектира раните промени на MALT-лимфомот.

1.5.8. Молекуларни постапки

Со оглед на тоа дека *H.pylori* припаѓа на групата соеви кои ги карактеризира изразена генска разноликост, серолошката типизација на соевите е многу тешка. Токму затоа молекуларните постапки како верижна реакција на полимеразата се

⁴¹ Katičić M, Presečki V, Kalenić S, Dominis M, Filipec T, Papa B. (2002). Dijagnostika infekcije *H. pylori*. *Liječ Vjesn.*, 124 Suppl 1:16-20.

многу корисни. Најчесто се применуваат во дијагностиката (со биоптички примероци од желудечната слузница), епидемиолошките истражувања (дијагностичка обработка на пр. нежелудечни примероци), типизација на соевите (утврдување на разликите помеѓу повторна зараза, рецидив или при откривање мешани зарази кај еден пациент или кај повеќе пациенти во исто семејство) и одредување резистенција на поединечни лекови, на пример макролиди.

2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

1. Да се презентираат наодите од идентификацијата на *H. Pylori* кај пациенти со потенцирани гастроинтестинални проблеми и да се направи споредба помеѓу различни методи на идентификација на причинителот кај пациентите со наведените проблеми;
2. Да се презентираат и споредат резултатите во зависност од возраста, полот и местото на живеење на обработените пациенти.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во тек на испитуваниот период беше направена поширока студија за изолација и дијагноза на присуството на *H. pylori*. Студијата беше спроведена како ретроградна, обсервациска, кохортна, земајќи за обработка група пациенти кои се прегледани во ординациите кај избраниот лекар, во примарна здравствена заштита (општа пракса). Нивна заедничка карактеристика е постоењето гастроинтестинални симптоми, каде по повеќе иследувања индицирана е изолација на *H. Pylori*. Според возраста на пациентите направена е селекција и групација на иследуваните групи кои се предмет на оваа студија и тоа во две групи:

- Прва група пациенти - адолесцентна – од 10 до 19 години:

Ia - подгрупа - рана адолесцентна возраст од 10 до 14 години,

Ib - подгрупа - преадултна адолесцентна возраст од 15 до 19 години.

- Втора група пациенти - возрасна (адултна) – над 20 години:

IIa – подгрупа - од 20 до 29 години,

IIb – подгрупа – од 30 до 39 години,

IIc – подгрупа – од 40 до 49 години,

IId - подгрупа над 50 години.

Адолесцентната возраст е дефинирана како возраст од 10 до 19 години, според Светската здравствена организација⁴² и **адултна** (возраст од 20 и постари од 20 години).

Адолесцентната возраст е издвоена како посебна подгрупа од причина што општо земено се смета дека во оваа возраст доминира здравјето, енергијата, и има најмала преваленца на болести воопшто, и од друга страна, растот и развојот се завршени со што влијанието на надворешните фактори е сведено на минимум,

⁴² Adolescents: health risks and solutions. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/en/> Пристапено на 12.03.2018

а отпорноста е максимално постигната. Ова е период кој го премостува детството со адултниот период. Адолесцентите се поделени по возрастни подгрупи на рана адолесцентна возраст (10-14 години) и преадултна адолесцентна возраст (15-19 години)

Адултната возраст е периодот по 20 години, и има четири возрастни подгрупи поради физиолошкиот процес на стареење, на десетгодишни возрастни периоди: 20-29 години; 30-39 години; 40-49 години и возраст на ≥ 50 години, период од кога се смета дека почнува периодот на стареење.

Пациентите се обработени и според полот и местото на живеење.

Податоците се земени од Приватни здравствени установи на општа пракса, поконкретно од евиденцијата кај избрани лекари во три ординации по општа медицина во Скопје. Обработени се податоци за последната, 2017 година.

Како методи кои се користени при дијагностицирање на *H. Pylori* е гастроскопијата и одредување на испитуваната бактерија во серум.

Идентификацијата на *H. pylori* е вршена во Клиничкиот центар - Скопје (Институтот за микробиологија или на Институтот за патолошка анатомија, зависно од материјалот кој се испраќал), во лаборатории каде е можно серолошко иследување на причинителот (Клиничка лабораторија, Институт за јавно здравје, или други лаборатории).

Сите пациенти побарале помош од избраниот лекар поради гастроинтестинални проблеми и по направените рутински анализи, индицирано било и испитување присуство на *H. pylori*.

Ограничувања на студијата: иако според литературни податоци најсензитивен и најспецифичен е наодот во биопсија на желудечната лигавица, овој метод не може да се индицира кај секој пациент со сомнение за постоење *H. Pylori* поради тоа што е инвазивен метод, гастроскопијата и биопсијата на слузница.

4. РЕЗУЛТАТИ

Адолесценти пациенти:

Во испитуваната група на адолесценти пациенти кои се јавиле кај избраниот лекар заради гастроинтестинални проблеми каде е назначено за проверка на *H. pylori* биле вклучени 96 пациенти. Кај сите нив првично е испратена крв за серолошко тестирање (крв од пациентот) и позитивен наод за *H. pylori* е најден кај 13 (13,5%) од пациентите.

Кај 73/96 пациенти е испратена и столица за детекција на антиген на *H. pylori*. Од нив, кај 26 адолесценти е изолиран антиген на *H. pylori* (35,6%). Ова потврдува дека идентификацијата на антиген во столицата е многу посензитивен метод. Во првата подгрупа Ia изолиран е *H. pylori* кај два пациенти. Ова се должи во однос на годишната старосна граница, додека кај Ib подгрупа на пациенти со позитивен наод за *H. pylori* се сметаат тие 26 пациенти кои имаат позитивен наод во столицата, поради тоа што биопсијата на слузницата е агресивна метода и не се спроведува кај сите пациенти каде анамнестички се поставува сомнение за *H. pylori*.

Само кај 9 пациенти во склоп на гастроскопијата е направена биопсија на желудечна слузница и 7 од нив имаат позитивен наод на хистолошки преглед на биоптичен материјал. Истите овие пациенти имаат позитивен антиген за *H. pylori* и во столица, но 6/7 имаат негативен серолошки наод. Дистрибуцијата според полот не покажа сигнификантна разлика (машки : женски = 14:12). Резултатите се претставени во една заедничка табела (табела 1).

Табела број 1. Позитивен наод за *H. pylori* кај адолесценти според метода на идентификација

	Серолошки		во столица		биооптичен материјал	
	Машки	Женски	Машки	женски	машки	женски
	6	7	14	12	4	3
вкупно	13/96 = 13,5%		26/73 = 35,6%		7/9 = 77, 8%	

Според возрастните групи, 11/26 позитивни наоди беа кај младите адолесценти, додека кај 15/26 беше идентификуван причинителот во преадултната група (слика 4).



Слика бр. 4 Дистрибуција според возраста

Адултни пациенти

Во испитуваната група на адултни пациенти податоците се презентирани според возраста.

IIа подгрупа - Пациенти на возраст 20-29 години

Во оваа возрасна група, 125 пациенти се јавиле кај избраниот лекар заради гастроинтестинални проблеми каде по други детални испитувања било индицирано барање на присуство на *H. pylori*. Кај сите нив првично е испратена крв за серолошко тестирање, и позитивен наод за *H. pylori* е најден кај 28 (22,4%) од пациентите.

Кај 105 пациенти испратена е и столица за детекција на антиген на *H. pylori*. Од нив, кај 54 пациенти е изолиран антиген на *H. pylori* (51,4%). Ова потврдува дека идентификацијата на антиген во столица е многу посензитивен метод.

Само кај 15 пациенти во склоп на гастроскопијата направена е биопсија на желудечна слузница и 11 од нив имаа позитивен наод на хистолошки преглед на биоптичен материјал (73,3%). Истите овие пациенти имаат позитивен антиген за *H. pylori* и во столица, но 10/15 имаа негативен серолошки наод. Како дефинитивен број пациенти со позитивен наод за *H. pylori* се сметаат тие 54 пациенти кои имаа позитивен наод во столица, поради тоа што биопсијата на слузницата е агресивна метода и не се спроведува кај сите пациенти каде анамнестички се поставува сомнение за *H. pylori*.

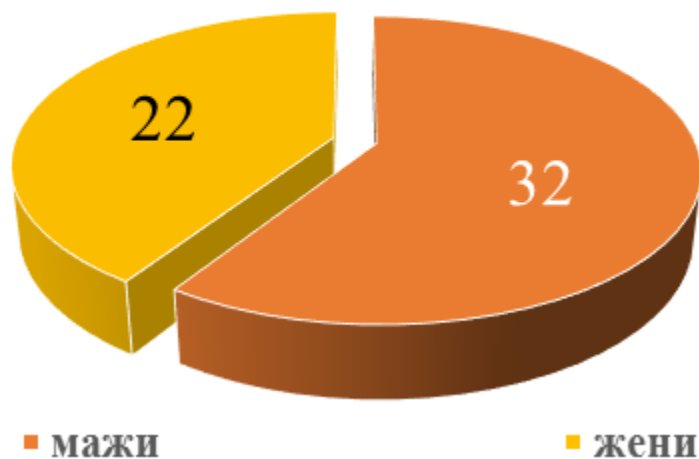
Дистрибуцијата според полот покажа мала сигнификантна разлика (машки:женски = 32:22). Резултатите се претставени во табела 2.

Табела број 2. Позитивен наод за *H. pylori* кај пациенти 20-29 години според метода на идентификација

	серолошки		во столица		биооптичен материјал	
	Машки	женски	Машки	женски	машки	женски
	17	11	32	22	7	4
вкупно	28/125 = 22,4%		54/105 = 51,4%		11/15 = 73,3%	

Според полот, кај пациенти на возраст 20-29 години, доминира позитивен наод кај мажите (сооднос 1,45:1) (слика 5)

Дистрибуција според полот кај пациенти 20-29 години



Слика 5. Дистрибуција според полот кај пациенти од 20 до 29 годишна возраст

Пациенти на возраст 30-39 години

Во оваа возрасна група, 140 пациенти се јавиле кај избраниот лекар заради гастроинтестинални проблеми каде по други детални испитувања било

индицирано барање на присуство на *H. pylori*. Кај сите нив првично е испратена крв за серолошко тестирање и позитивен наод за *H. pylori* е најден кај 29 (20,7%) од пациентите.

Кај 121 пациент испратена е и столица за детекција на антиген на *H. pylori*. Од нив, кај 62 пациенти е изолиран антиген на *H. pylori* (51,2%). Ова потврдува дека идентификацијата на антиген во столицата е многу посензитивен метод.

Кај 27 пациенти во склоп на гастроскопијата направена е биопсија на желудечна слузница и 18 од нив имаа позитивен наод на хистолошки преглед на биоптичен материјал (66,7%). Истите овие пациенти имаа позитивен антиген за *H. pylori* и во столицата, но 11/18 имаа негативен серолошки наод. Како дефинитивен број пациенти со позитивен наод за *H. pylori* се сметаат тие 62 пациенти кои имаа позитивен наод во столицата, поради тоа што биопсијата на слузницата е агресивна метода и не се спроведува кај сите пациенти каде анамнестички се поставува сомнение за *H. pylori*.

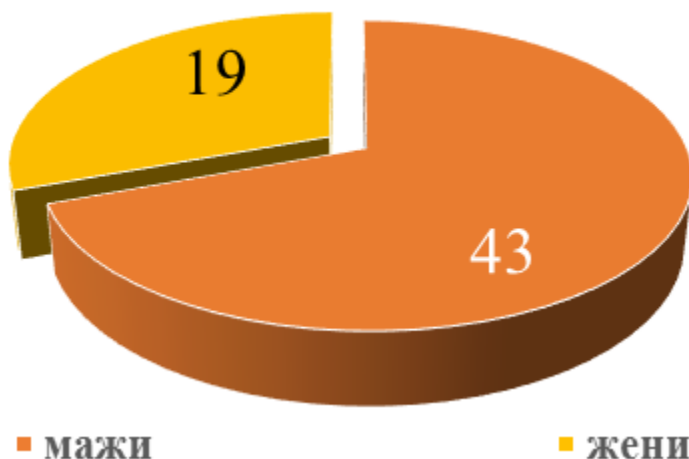
Дистрибуцијата според полот покажа сигнификантна разлика (машки:женски = 43:19). Резултатите се претставени во табела 3.

Табела број 3. Позитивен наод за *H. pylori* кај пациенти 30-39 години според метода на идентификација

	серолошки		во столица		биоптичен материјал	
	Машки	женски	Машки	женски	машки	Женски
n	19	10	43	19	10	8
вкупно	29/140 = 20,7%		62/121 = 51,2%		18/27 = 66,7%	

Според полот, кај пациенти на возраст 30-39 години, доминира позитивен наод кај мажите (сооднос 2,26:1) (слика 6)

Дистрибуција според полот кај пациенти 30-39 години



Слика 6 Дистрибуција според полот кај пациенти од 30 до 39 годишна возраст

Пациенти на возраст 40-49 години

Во оваа возрасна група, 153 пациенти се јавиле кај избраниот лекар заради гастроинтестинални проблеми каде по други детални испитувања било индицирано барање на присуство на *H. pylori*. Кај сите нив првично е испратена крв за серолошко тестирање и позитивен наод за *H. pylori* е најден кај 36 (23,5%) од пациентите.

Кај 98 пациенти испратена е и столица за детекција на антиген на *H. pylori*. Од нив, кај 59 пациенти е изолиран антиген на *H. pylori* (60,2%). Ова потврдува дека идентификацијата на антиген во столицата е многу посензитивен метод.

Кај 39 пациенти во склоп на гастроскопијата направена е биопсија на желудечна слузница и 25 од нив имаа позитивен наод на хистолошки преглед на биоптичен материјал (64,1%). Истите овие пациенти имаа позитивен антиген за *H. pylori* и во столицата, но 18/25 имаа негативен серолошки наод. Како дефинитивен број пациенти со позитивен наод за *H. pylori* се сметаат тие 59 пациенти кои имаа позитивен наод во столицата, поради тоа што биопсијата на слузницата е агресивна метода и не се спроведува кај сите пациенти каде анамнестички се поставува сомнение за *H. pylori*.

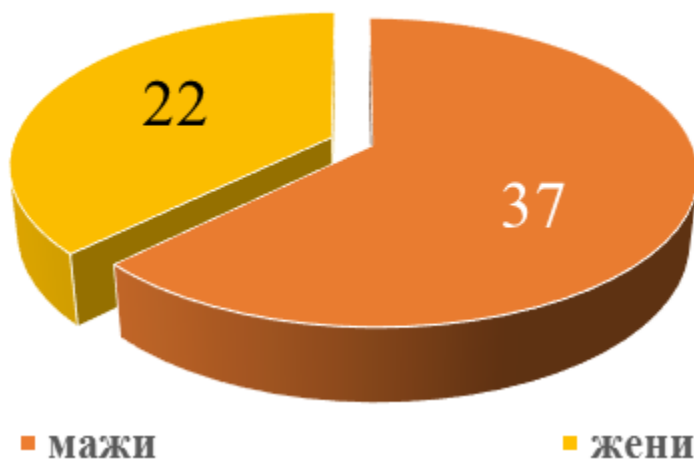
Дистрибуцијата според полот покажа сигнификантна разлика (машки:женски = 37:22). Резултатите се претставени во табела 4.

Табела 4. Позитивен наод за *H. pylori* кај пациенти од 40 до 49 години според метода на идентификација

	серолошки		во столица		биоптичен материјал	
	Машки	женски	Машки	женски	машки	Женски
	23	13	37	22	16	9
вкупно	36/153 = 23,5%		59/98 = 60,2%		25/39 = 64,1%	

Според полот, кај пациенти на возраст од 40 до 49 години, доминира позитивен наод кај мажите (сооднос 1,6:1) (Слика 7)

Дистрибуција според полот кај пациенти 40-49 години



Слика 7. Дистрибуција според полот кај пациенти од 40 – 49 годишна возраст

Пациенти на возраст ≥ 50 години

Во оваа возрасна група, 184 пациенти се јавиле кај избраниот лекар заради гастроинтестинални проблеми каде по други детални испитувања било индицирано барање на присуство на *H. pylori*. Кај сите нив првично е испратена крв за серолошко тестирање и позитивен наод за *H. pylori* е најден кај 36 (19,6%) од пациентите.

Кај 110 пациенти испратена е и столица за детекција на антиген на *H. pylori*. Од нив, кај 60 пациенти е изолиран антиген на *H. pylori* (54,5%). Ова потврдува дека идентификацијата на антиген во столицата е многу посензитивен метод.

Кај 38 пациенти во склоп на гастроскопијата направена е биопсија на желудечна слузница и 27 од нив имаа позитивен наод на хистолошки преглед на биоптичен материјал (52,6%). Истите овие пациенти имаа позитивен антиген за *H. pylori* и во столицата, но 18/27 имаа негативен серолошки наод. Како дефинитивен број пациенти со позитивен наод за *H. pylori* се сметаат тие 60 пациенти кои имаа позитивен наод во столицата, поради тоа што биопсијата на слузницата е агресивна метода и не се спроведува кај сите пациенти каде анамнестички се поставува сомнение за *H. pylori*.

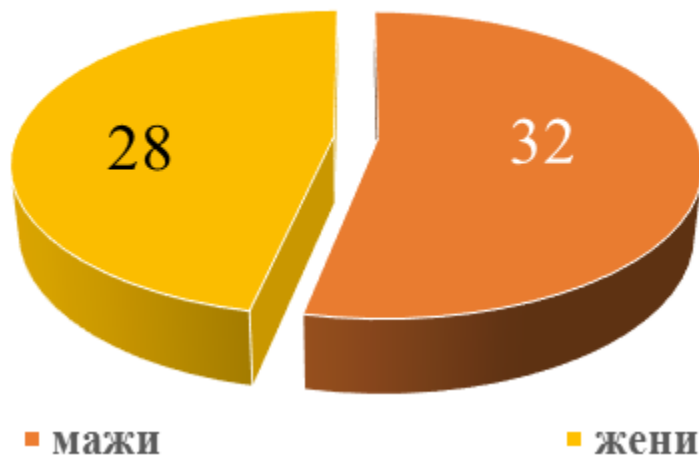
Дистрибуцијата според полот покажа мала сигнификантна разлика (машки:женски = 32:28). Резултатите се претставени во табела 5.

Табела 5. Позитивен наод за *H. pylori* кај пациенти на возраст ≥ 50 години според метода на идентификација

	серолошки		во столица		биоптичен материјал	
	Машки	женски	Машки	женски	Машки	женски
	21	15	32	28	14	13
вкупно	36/184 = 19,6%		60/110 = 54,5%		27/38 = 52,6%	

Според полот, кај пациенти на возраст од 50 и повеќе години, доминира лесно покачен позитивен наод кај мажите (сооднос 1,14:1) (слика 8)

Дистрибуција според полот кај пациенти со ≥ 50 години



Слика 8. Дистрибуција според полот кај пациенти над 50 годишна возраст

Направен е обид за прегрупирање на пациентите на само три возрастни групи, согласно нивната физиологија, и презентирани се резултатите за изолација на причинителот со секоја од презентираните методи, и тоа:

- адолесценти (возраст 10-19 години),
- адултна возраст (20-49 години),
- возрастна група ≥ 50 години.

Во овие три возрастни групи процентот на позитивен серолошки наод е следниов (соодветно на секоја подгрупа):

- адолесценти – 13/96 (13,5%),
- адултна возраст (20-49 години) – 93/418 (22,2%),
- возрастна група ≥ 50 години – 36/184 (19,6%).

Во овие три возрастни групи процентот на позитивен наод во фецес е следниов (соодветно на секоја подгрупа):

- адолесценти – 26/73 (35,6%),
- адултна возраст (20-49 години) – 175/324 (54,1%),
- возрасна група ≥ 50 години – 60/110 (54,5%).

Во овие три возрасни групи, процентот на позитивен наод во биоптичен материјал од слузница е следниов (соодветно на секоја подгрупа):

- адолесценти – 7/9 (77,8%),
- адултна возраст (20-49 години) – 54/81 (66,7%),
- возрасна група ≥ 50 години – 27/38 (52,6%).

Во сите возрасни групи, преобладава позитивен наод кај машкиот пол. Тој сооднос во овие три возрасни групи изнесува 1,2:1; 1,3:1 и 1,5:1, соодветно.

Во целата испитувана група од пациенти со доминантна гастроинтестинална симптоматологија, средната вредност на позитивни наоди според секоја од опишаните методи е презентирана на табела број 6.

Табела број 6. Статистичка сигнификантност на методите на идентификација на *Helicobacter pylori*

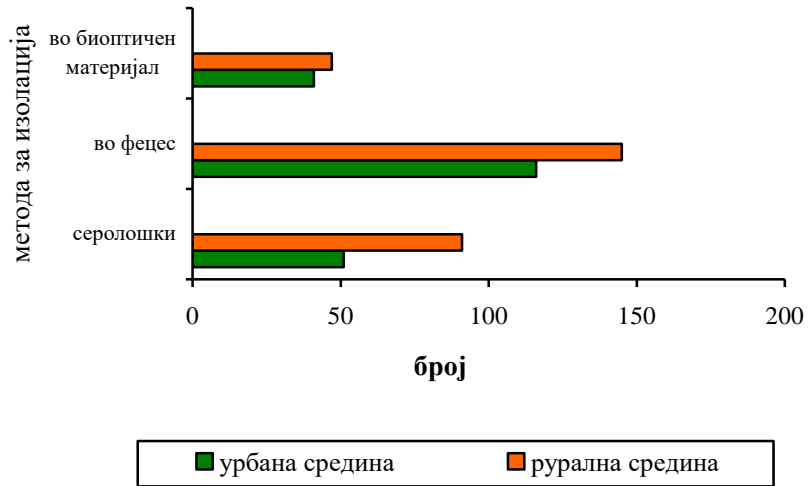
	средна вредност \bar{x}	стандардна девијација (SD)	статистичка сигнификантност (p)
идентификација со серолошка анализа	18,4 \pm 0,3	0,3	p<0,05 (серолошка анализа со идентификација во столица)
идентификација во столица	48,1 \pm 0,2	0,2	p<0,05 (идентификација во столица во однос на идентификација во биоптичен материјал)
идентификација во биоптичен материјал	65,7 \pm 0,1	0,1	p<0,01 (серолошка анализа во однос на биоптичен материјал)

Од табелата може да се забележи дека најсензитивна е методата на изолација на *Helicobacter pylori* од биоптичен материјал на желудечна слузница (значајна статистичка сигнификантност), по што следи изолација на причинителот од столица, со статистички сигнификантна разлика во сензитивноста, а најмала сензитивност има серолошката идентификација на овој причинител кај пациенти со доминантна гастроинтестинална симптоматологија. Методата на изолација во столица се користи најчесто во контрола на терапискиот ефект кај пациентите со позитивен наод на *Helicobacter pylori* поради инвазивноста на методот на изолација во биоптичен материјал.

По однос на местото на живеење, значително почесто е изолиран *Helicobacter pylori* кај пациенти со место на живеење во рурални средини. Разликата е статистички сигнификантна за секоја возрасна група и за секој од методите на изолација. Резултатите се прикажани на табела број 7 и слика број 8.

Табела број 7. Изолација на *Helicobacter pylori* според место на живеење

	серолошки		во столица		биоптичен материјал	
	Урбана	рурална	урбана	рурална	урбана	рурална
10-19 години	5	8	8	18	2	5
20-49 години	30	63	76	99	29	25
над 50 години	16	20	32	28	10	17
вкупно:	51	91	116	145	41	47



Слика број 8. Пропорција на пациенти со изолиран *Helicobacter pylori* зависно од местото на живеење

Јасно се забележува разликата во бројот на изоляции кај пациенти со место на живеење во урбана средина споредено со пациенти од рурална средина. Поголем ризик фактор е живеењето во рурална средина.

5. ДИСКУСИЈА

Резултатите во оваа ограничена студија укажуваат дека најсензитивен метод за идентификација на *H. pylori* претставува идентификацијата на причинителот во биоптичен материјал, што е во согласност со цитираната литература⁴³. Ограничувањето на оваа метода е во нејзината инвазивност и тешкотиите за изведување кај млада адолесцентна популација.

Идентификацијата на антигенот во столицата сеуште претставува најсоодветен тест за идентификација на причинителот кај симптоматски пациенти, особено кај деца е олеснето добивање материјал⁴⁴.

Со оглед на силната поврзаност на *H. pylori* со последователната појава на желудечен карцином, колонизацијата претставува јавно-здравствен проблем и треба соодветно и лонгитудинално следење на пациентите со позитивен наод на овој причинител, особено во семејствата каде што има позитивна анамнеза за таа состојба. Факторите на домаќинот важни за развој на болеста се однесуваат на генетската приемчивост (или отпорност) или на стекнатите влијанија, кои можат да стимулираат одбрана кај домаќинот против срединските карциногени како што е *H. pylori*. Врската помеѓу генетската конституција на домаќинот и бактериските вирулентни фактори има една од клучните улоги за развојот на карциномот, особено кај инфекциите со посебни позитивни соеви на причинителот.

H. pylori е бактерија (микроорганизам) која може да го инфицира желудникот кај човекот. Нејзиното значење за болестите кај човекот за првпат е препознаено во 1983 година. Бактеријата живее во слuzницата на желудникот и хемикалиите кои ги продуцира предизвикуваат инфламација на желудечната слuzница, но можат и сериозно да го загрозат нашето здравје. Инфекцијата може да биде и доживотна доколку не се третира со лекови за ерадикација на бактеријата. Половина од светската популација во текот на животот можат да добијат инфекција “

⁴³ C.A. McNulty, P. Lehours, F. Megraud. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection *Helicobacter*, 16 (Suppl. 1) (2011), pp. 10-18

⁴⁴ Castillo-Montoya V, Ruiz-Bustos E, Valencia-Juillerat ME, Álvarez-Hernández G, Sotelo-Cruz N. Detection of *Helicobacter pylori* in children and adolescents using MCI and its association with gastrointestinal diseases. *Cir Cir*. 2017;85:27–33.

хеликобактер пилори” која ја следат симптоми од типот на болки во пределот на желудникот, надуеност, чувство на “враќање на храната”, мачнина...

Истражувачите не се сигурни на кој начин се пренесува *H. pylori*. Најверојатно таа се стекнува за време на периодот на детството, но начинот на кој настанува заразата не е познат. Постојат бројни можности кои вклучуваат: споделување храна и прибор за јадење, контакт со контаминирана вода и контакт со столицата или повраќаницата на заразена личност, но сепак одговорот на ова прашање се уште не е познат. *H. pylori* се наоѓа и во плунката на некои заразени лица, што значи дека инфекцијата може да се пренесе и преку директен контакт со плунката. Нема докази дека миленичињата или домашните животни се извори на зараза. Инфекцијата обично се појавува кај членовите на едно семејство, но сепак многу потешко може да се зарази возрасен човек, во споредба со децата.

Целокупното подобрување на стандардот на домашна хигиена во изминатиот век доведе до значајно намалување на *H. pylori* во светот. Бидејќи не е точно познато како се шири оваа бактерија, превенцијата на индивидуално ниво би била тешка. Истражувачите се обидуваат да развијат вакцина заради превенција. Со цел превенирање на инфекцијата докторите советуваат да се следат хигиенски практики од видот: да се мијат рацете со сапун и вода пред јадење, да се јаде храна која е добро измиена и соодветно приготвена, да се пие вода од чист, безбеден извор.

Особините на оваа бактерија и овозможуваат да го инфицира желудникот, но според поновите сознанија инфекцијата со оваа бактерија е поврзана и со некои екстрагастрични болести. Но, тоа што најчесто се случува е тоа што овој микроорганизам доведува до локално воспаление на желудечната слузокожа – гастритис, а како краен резултат некои инфицирани лица добиваат улкусна болест или чир, или некој друг стомачен проблем.

Значи, *H. pylori* е бактерија одговорна за настанување гастритис и на најголем број од улкусите. Живее на самата површина на желудечната киселина, длабоко под мукозниот слој кој ја прекрива и штити од агресивното дејствување на киселината. За разлика од другите бактерии, оваа бактерија успешно опстанува

во неповолна, кисела средина во желудникот, благодарение на способноста да ја неутрализира киселината со помош на посебен ензим, наречен уреаза.

Пациентите кај кои е дијагностицирана *H. pylori* инфекција имаат поголема веројатност да добијат улкусна болест, па се наметнува заклучокот дека оваа инфекција всушност доведува до таа болест. Околу 90% од чиревите на дванаесетпалачното црево и 70% од желудечните улкуси се предизвикани токму од хеликобактер. Во многу помал процент оваа бактерија се доведува во врска со многу посериозни болести на желудникот и со некои екстрагастрични заболувања (хематолошки, невролошки, имунолошки).

Голем број лица со *H. pylori* инфекција немаат стомачни мачнини. Кога се присутни се јавуваат болки во горните делови од стомакот, горушица, мачнина, надуеност, отежнато варење, а некогаш и повраќање. Лицата со оваа инфекција имаат до шестпати поголема веројатност за појава на улкусна болест во однос на тие кои не се инфицирани. Кога ќе се развие улкус, болките и чувството на печење во горните делови на стомакот се засилуваат, често се појавуваат еден или повеќе часови по оброкот и многу често во тек на ноќта. Овие симптоми најчесто се намалуваат или привремено се отстрануваат со лекови кои го неутрализираат или спречуваат лачењето на желудечната киселина.

Од повеќето дијагностички постапки, три се применуваат како основни и тоа, ендоскопски преглед, тестирање на крвта (одредување антитела на *H. pylori*) и уреа тест на издишување. Иако тестот на примерок од крвта во некои случаи може да биде корисен, најдобар начин за поставување дијагноза на оваа инфекција е ендоскопија со биопсија. Во примерокот од ткивото бактеријата може да се докаже со уреаза тест или хистопатолошки преглед. Ендоскопијата првенствено се советува во случај на постоење сериозни симптоми (на пример, кај појава на крварење) или кај лица постари од 50 години. Прецизна неинвазивна дијагностичка метода е уреа тестот на издишување заснован на ензимот уреаза кој го поседува само оваа бактерија. Неговата активност се мери во издишаниот воздух на пациентот.

Оваа бактерија е доста отпорна на стандардната антибиотска терапија, односно, самите антибиотици не се доволни за нејзино успешно лекување. Неопходна е истовремена примена на лекови кои спечуваат секреција на киселина во желудникот и комбинација од два антибиотика во одреден временски период. Постојат договорени терапевски протоколи кои ја дефинираат употребата на соодветните лекови, а кои најчесто се применуваат во клиничката пракса. Неопходно е земањето на овие лекови онака како што препишал лекарот, бидејќи само така се постигнуваат најдобри резултати во лекувањето.

Според Maastricht III Consensus извештајот од 2007 година, индикации за ерадикација се следниве⁴⁵:

- Дуоденален или гастричен улкус (активен или неактивен);
- MALT;
- Атрофичен гастритис;
- Ресекција на желудникот по карцином;
- Пациенти кои имаат прво колено роднини заболени од желудечен карцином;
- На барање на пациентот.

Преглед на досегашните терапевски препораки

Иако бактеријата *H. pylori* in vitro е многу осетлива на низа антибиотици, дејствувањето на поединечно антимикубно средство in vivo е значајно послабо. Познати се неколку различни фактори кои повеќе или помалку влијаат врз успешноста на некои терапевски шеми. Тоа се изборот на антимикубниот лек и останатите лекови во терапевските шеми, резистенцијата на *H. pylori* на антимикубниот лек, придржување до упатствата за земање на лековите – соработка, што најмногу зависи од последователните несакани дејства од лекувањето. Со оглед на многу високата преваленца на инфекцијата со *H. pylori* помеѓу пациентите со диспепсија и пептичен улкус, ерадикацијата на таа

⁴⁵ Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C., Bazzoli, F., el-Omar, E., Graham, D., Hunt, R., Rokkas, T., Vakil, N., Kuipers, E. J. (2007). The European Helicobacter Study Group (EHSg) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56:772-781.

инфекција денес е недвосмислено едно од најважните барања на модерната противулкусна терапија.

Денешните насоки за ерадикација истакнуваат дека терапевскиот протокол мора да биде едноставен, евтин и добро поднослив за пациентот целосно да го спроведе. Долго се сметало дека модерната европска терапија мора да биде тројна (два антибиотика и противсекрециски лек). Како противсекрециски лек се препорачува еден од инхибиторите на протонската пумпа. Помеѓу трите најчесто препишувани антибиотици се дава предност на макролидниот кларитромицин, со кој се препорачува друг антибиотик, амоксицилин или метронидазол/тинидазол.

Нови терапевски препораки

Поновите студии покажуваат значаен пад на делотворноста на досегашната вообичаена терапија. Во најголем дел од новите контролирани студии со тројната терапија може да се ерадицира *H. pylori* кај најмногу 70% од пациентите, што е значајно пониско од посакуваните 80-90%⁴⁶. Постојат повеќе објаснувања за падот на делотворноста на досегашната вообичаена тројна терапија, а главна причина е резистентноста на *H. pylori* на кларитромицин. Иако примарната ин витро резистенција на метронидазолот во бројни европски земји е релативно висока, тој проблем може да се надмине со зголемување на дозата и подолготрајна примена на лекот или со додаток на препаратот бизмут. Европските насоки даваат различни терапевски препораки за подрачјата со примарна резистенција на кларитромицин пониска од 20% од оние со повисока. Со оглед на тоа дека целисходно не се развивани нови лекови за ерадикациски протоколи, се бараат нови комбинации на постоечките антибиотици со поинаков режим на примена кои би постигнале поголем клинички успех.

⁴⁶ Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. (2011). A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. *World J Gastroentero*, 17(35):3971-5.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Согледувајќи ги добиените резултати на застапеноста на инфекциите со *H. pylori* кај пациентите од општа пракса може да се донесат следниве заклучоци:

1. Сè до донесувањето „златен стандард“, идентификацијата на *H. pylori* ќе биде отежната, со многу лажно негативни резултати доколку се користат неинвазивните методи;
2. Кај пациентите со потенцирани гастроинтестинални симптоми висока е инциденцијата на инфекција со *H. pylori*;
3. Кај пациентите со потенцирани гастроинтестинални симптоми, повисока е инциденцијата на инфекции со *H. pylori* кај машкиот пол, што треба да се земе предвид како можен ризик фактор;
4. Кај пациентите со потенцирани гастроинтестинални симптоми, повисока е инциденцијата на инфекции со *H. pylori* кај лицата кои живеат во рурална средина, што исто така може да се земе предвид како ризик фактор;
5. Кај пациентите со потенцирани гастроинтестинални симптоми, при клиничко сомнение за постоење инфекција со *H. pylori* при постоечки дополнителни ризици (машки пол, рурална средина), да се применат најмалку два вида тестови за идентификација на *H. pylori* со цел добивање поточни и порелевантни резултати за навремено дијагностицирање, лекување и мониторинг на болеста.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Adolescents: health risks and solutions.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/en/> Пристапено на 12.03.2018
2. Andersen, L.P. (2007). Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter*. 12 Suppl 2:12-5.
3. Banić M, Franceschi F, Babić Ž, Gasbarrini A. (2012). Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection, *Helicobacter* ISSN 1523-5378 doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00983.x
4. Brown, L. M. (2000). *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.*, 22(2):283-97.
5. Castillo-Montoya V, Ruiz-Bustos E, Valencia-Juillerat ME, Álvarez-Hernández G, Sotelo-Cruz N. Detection of *Helicobacter pylori* in children and adolescents using MCI and its association with gastrointestinal diseases. *Cir.* 2017;85:27–33.
6. Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. (2011). A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy. *World J Gastroentero*, 17(35):3971-5.
7. Fadilah N, Hanafiah A, Razlan H, et al. Multiplex PCR for detection of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies with lower inflammatory score. *Br J Biomed Sci.* 2016; 73: 180-7.
8. Gao L, Weck MN, Raum E, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. (2009). Sibship size, *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis: a population-based study among 9444 older adults from Germany. *Int J Epidemiol.* 39(1):129-34.
9. Herrero, R.; Park, J.Y.; Forman, D. The fight against gastric cancer—The IARC Working Group report. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, 28, 1107–1114.
10. Hojsak, I.; Kolacek, S. Is *Helicobacter pylori* always a “bad guy”? *Curr. Pharm. Des.* 2014, 20, 4517–4520.
11. Kalali B, Formichella L and Gerhard M Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Changes towards the Future. *Diseases* 2015, 3, 122-135; doi:10.3390/diseases3030122
12. Kalenić S, Plečko V, Presečki V, Katičić M, Dominis M. (2002). *Helicobacter pylori* - bakteriološke značajke. *Liječ Vjesn*, 124 Suppl1: 10-13.
13. Katičić M, Presečki V, Kalenić S, Dominis M, Filipec T, Papa B. (2002). Dijagnostika infekcije *H. pylori*. *Liječ Vjesn*,, 124 Suppl 1:16-20.
14. Kivi M, Tindberg Y. (2006). *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis.*38(6-7):407-17.
15. Kumar P., Clark M., Clinical medicine. 8th ed. (2012). Saunder Elsevier
16. Kusters. J.G., van Vliet, A.H., Kuipers, E.J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 19(3):449-90.
17. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection – recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 9299-9313.
18. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C., Bazzoli, F., el-Omar, E., Graham, D., Hunt, R., Rokkas, T.,
19. Vakil, N., Kuipers, E. J. (2007). The European *Helicobacter* Study Group (EHSg) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56:772-781.
20. Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O’Morain, C.A.; Atherton, J.; Axon, A.T.R.; Bazzoli, F.; Gensini, G.F.; Gisbert, J.P.; Graham, D.Y.; Rokkas, T.; et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012, 61, 646–664.
21. McNulty C.A., Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 16 (Suppl. 1) (2011), pp. 10-18

22. Nevoa JC, Rodrigues RL, Menezes GL, et al. Molecular technique for detection and identification of *Helicobacter pylori* in clinical specimens: a comparison with the classical diagnostic method. *J Bras Patol Med Lab.* 2017; 53(1): 13-9.
23. Peleteiro, B., La Vecchia, C., Lunet, N. (2012). The role of *Helicobacter pylori* infection in the web of gastric cancer causation. *Eur J Cancer Prev.*21(2):118-25.
24. Ramis IB, Moraes EP, Fernandes MS, et al. Evaluation of diagnostic methods for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens of dyspeptic patients. *Braz J Microbiol.* 2012; 43: 903-8.
25. Saez J, Belda S, Santibáñez M, et al. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 3233-7.
26. Schottker, B., Adamu, M.A., Weck ,M.N., Muller, H., Brenner, H. (2012). *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a populationbased cohort study. *Atherosclerosis*;220:569–74.
27. Serrano, C.A., Talesnik, E., Penna, A., Rollan, A., Duarte, I., Torres, J. (2011). Inverse correlation between allergy markers and *Helicobacter pylori* infection in children is associated with elevated levels of TGF- β . *Eur J Gastroenterol Hepatol*;23:656–63
28. Warren JR, Marshall, B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983; 1: 1273-5
29. Zavos C, Kountouras J. (2012). Further data on association between *Helicobacter pylori* infection and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophtalmol* ;6:243–5.
30. Веб страни:
<http://emedicine.medscape.com/article/176938-overview> Пристапено на 28.03.2018
http://membes.gesa.org.au/membes/files/Consumer%20Information/H_Pylori.pdf
Пристапено на 28.03.2018
[http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/h-pylori/basics/definition/con-20030903.](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/h-pylori/basics/definition/con-20030903)
Пристапено на 28.03.2018
http://www.medicinenet.com/helicobacter_pylori/article.htm Пристапено на 29.03.2018
<http://www.webmd.com/digestive-disorders/h-pylori-helicobacter-pylori#1> Пристапено на 28.03.2018