

В СТАТИЯТА СЕ ПРАВИ СЪВРЕМЕНЕН ПРЕГЛЕД на всички важни аспекти, свързани с *Helicobacter pylori* – епидемиология, етиологично свързани болести, изява, диагностика и лечение. Разгледана е повишаващата се резистентност и новите ерадикационни режими, включващи удължени курсове (14 дни); четворна терапия; широко използване на бисмут; максимални дози на ИПП, Amoxicilin и Claritromycin; конкомитантна, бисмут или хинолон базирани терапии.

HELICOBACTER PYLORI



проф. д-р Искрен Коцев, дмн

Университетска болница „Св. Марина“, гр. Варна

Най-вероятно повече от 200 000 години *Helicobacter pylori* е спътник на човека, още преди миграцията ни от Африка. Може би поради това и сега там има страни със 100% инфектираност на населението с *Helicobacter pylori*. Много е възможно през дългите векове *Helicobacter pylori* да е бил един човешки коменсал, а дори и протектор срещу хиперацидитет и рефлуксна болест.

Helicobacter pylori, известен преди като *Campylobacter pylori*, е Gram-отрицателен, микроерофилчен спираловиден бактерий, който колонизира лигавицата на здравия стомах (най-често в детството), описан от *J. Robin Warren* и *Barry James Marshall* през 1984 г. Основните болести, с които е свързан етиологично, са гастрит, пептична язвена болест (ПЯБ), стомашен MALT-лимфом и стомашен рак (Фиг. 1 и 2). Смята се, че това е най-честата инфекция в света – 50% от земните жители

имат такава инфекция през техния живот. Честотата на *Helicobacter pylori* сред възрастното население в западните страни е 30-45%, в някои африкански страни достига до 100%. В България е до 80%, а във Варненския регион – до 70% (по наши данни). Приблизително 1 млн. нови случаи със стомашен рак се развиват годишно в целия свят. През 1994 г. и 2017 г. СЗО определи *Helicobacter pylori* като клас I карциноген и като бактерий с бързоразвиваща се антибиотична резистентност. Съществуват и други патогени от вида *Helicobacter* – *Helicobacter bilis*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter hepaticus* (у сирийски хамстери), като някои от тях могат да причинят гастроентерит и ерозии, а за *Helicobacter bilis* има съобщения, че съучаства в канцерогенезата на екстрахепатален холангиоцелуларен карцином.

Helicobacter pylori инфекцията перси-

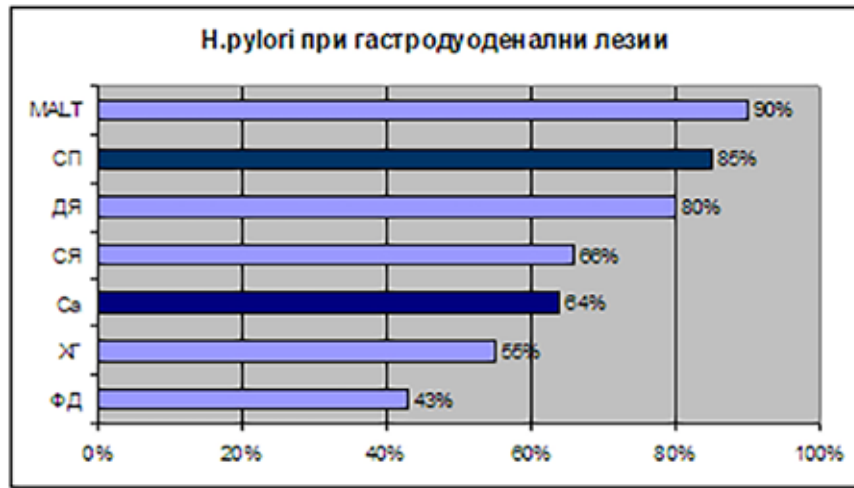
стира обикновено през целия живот на инфектирания, освен ако не се лекува с антибиотици или не настъпи автоерадикация вследствие на продължителна инфекция, причиняваща лигавична атрофия и стомашна метаплазия с ахлорхидрия (неблагоприятна среда за колонизацията на *Helicobacter pylori*). Наблюдавани са преходни инфекции у някои деца. Реинфекция у възрастни пациенти след ерадикация се наблюдава рядко, вероятно поради по-добър общ и специфичен имунитет и по-добра хигиена. Налична инфекция след ерадикация може да бъде срещена с повторен тласък на временно потиснатия от антибиотиците *Helicobacter pylori*, но иначе персистираща инфекция, но неоткриваема към съответния момент със съвременните диагностични средства. Съществуват различия във вирулентността на отделните щамове на *Helicobacter pylori*. Вакуолизиращият цитотоксин (Vac-A) и протеинът

на Cytotoxin-associated gene A (Cag-A) определят вирулентността на бактериалния щам, тежестта и вида на стомашното увреждане. Най-важният предразполагащ фактор към инфекцията е лошият социо-икономически статус през детството.

Други болести, свързани с *Helicobacter pylori*

Установена е етиологична връзка между инфекцията с *Helicobacter pylori* и функционалната диспепсия, желязодефицитната анемия и идиопатичната тромбоцитопенична пурпура на Schoenlein-Henoch, поради което се препоръчва ерадикация на инфекцията при тези болести. Описано е благоприятно повлияване на случаи с лимфоцитен гастрит след ерадикация на *Helicobacter pylori* и дори регресия на хиперпластни стомашни полипи. Обичайно *Helicobacter pylori* се открива у бременни жени с hyperemesis gravidarum. Установена е слаба връзка на инфекцията с *Helicobacter pylori* при пациенти с чернодробна цирроза, хиперамониемия и чернодробна енцефалопатия.

Описана е връзка (недостатъчна по сила за етиология) между *Helicobacter pylori* и мозъчния инсулт и миокардния инфаркт. Отбелязано е клинично подобрение при пациенти с Паркинсонова болест след ерадикация на *Helicobacter pylori*, възможно дължащо се на подобрената резорбция на антипаркинсоновите лекарства. Съобщавана е възможна връзка между инфекцията с *Helicobacter pylori* и Rosacea, афтозен стоматит, извънстомашен MALT-лимфом, Alopecia areata, синдром на Sjögren, синдром на Raynaud, халитоза, идиопатична миг-



- MALT – стомашен MALT-лимфом
- СП – стомашни полипи
- ДЯ – дуоденална язва
- СЯ – стомашна язва

- Са – стомашен аденокарцином
- ХГ – хроничен гастрит
- ФД – функционална диспепсия

рена, колоректален карцином болест на Alzheimer и др. При всички тези патологични състояния е добре да се изследва за инфекция с *Helicobacter pylori* и при наличие да се ерадикира. Нашите проучвания доказаха безспорно водещата етиологична роля на *Helicobacter pylori* при стомашните хиперпластни полипи и при стомашния аденокарцином, както и вероятната допълваща роля в патогенезата на колоректалния карцином.

Установена е и обратна връзка на *Helicobacter pylori* инфекцията с алергични и atopични болести, с глютенна ентеропатия, с еозинофилен езофагит, с идиопатични възпалителни чревни болести (язвен колит и болест на Crohn) и с Баретовия хранопроводен аденокарцином.

Клинична изява

Липсва специфична симптоматика. Няма значителна разлика в диспептичната симптоматика у инфектираните, ако я сравним със същите

оплаквания у пациенти с други стомашно-чревни болести, несвързани с тази инфекция. След успешна ерадикация може да не се наблюдава промяна в симптоматиката. Около една трета от всички инфектирани нямат никаква симптоматика. Най-често симптоматиката у инфектираните отговаря на причинената (подлежащата) болестна единица – остър гастрит, хроничен гастрит, стомашна атрофия, дуоденална или стомашна язва и др.

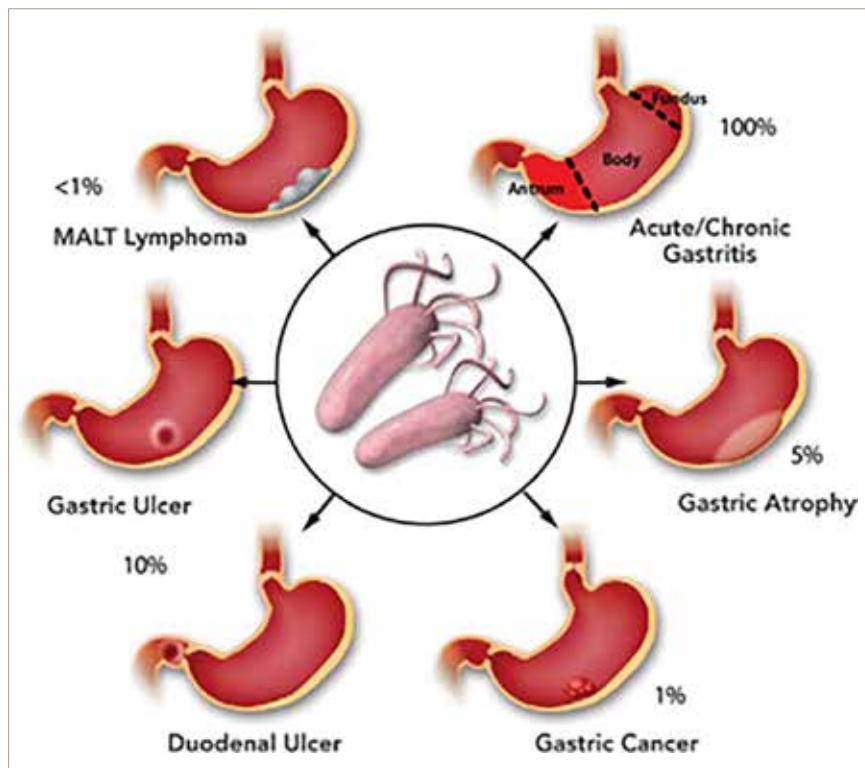
Не се установяват обективни клинични признаци у инфектираните с *Helicobacter pylori*. Някои пациенти могат да имат прояви на коремен дискомфорт, епигастрална болка нощем или на гладно (дуоденална язва). Понякога инфектираните чувстват повишен глад сутрин или имат халитоза (foetor ex ore).

Съществуват четири фенотипа на клиничната изява на инфекцията с *Helicobacter pylori*:

- Хроничен гастрит – безсимптомен.
- Дуоденална язва фенотип – 10%

Фигура 1:
Helicobacter pylori при гастродуоденални лезии при 5000 ФГС (И. Коцев, М. Стамболийска, М. Атанасова, Ив. Шалев, Д. Ганчева, Ант. Атанасова)

Фигура 2:
Етиологична роля
на *Helicobacter pylori*



Гастрит – 100%. Атрофия – 5%. ПЯБ – 10%. Са – 1%. MALT – <1%

(дистална колонизация).

- **Стомашна язва/Стомашен аденокарцином** – 1% (проксимална колонизация).
- **MALT-лимфом** – <1%.

Най-интересен е фенотипът „стомашна язва/стомашен аденокарцином“. Характеризира се с проксимална колонизация на *Helicobacter pylori*, което резултира в пангастрит, с развитие на атрофичен гастрит с хипо- до а-хлорхидрия, при което пепсиноген I се понижава, намалява и съотношението пепсиноген I/ пепсиноген II, а продукцията на гастрин се повишава. При този фенотип може да се очаква и прогресията през интестинална метаплазия и дисплазия до стомашен аденокарцином, интестинален тип (за 5-6 декади). *Helicobacter pylori* е канцероген чрез възпалението, атрофията, гас-

трита и ахлорхидрията, които причинява. *Helicobacter pylori* е свързан и с канцерогенезата на дифузния тип стомашен аденокарцином.

Диагноза

Диагностиката на инфекцията с *Helicobacter pylori* се извършва с инвазивни и неинвазивни тестове:

Инвазивни – хистология, цитология, бърз уреазен тест, културелно, полимеразно-верижна реакция на биоптат (PCR).

Неинвазивни – серология (IgA, IgG), фекален антиген на *Helicobacter pylori*, фекален PCR, дихателен тест.

Всеки метод има своите предимства и недостатъци, чувствителност и специфичност (Табл. 1). Приемът на антибиотици и инхибитори на протонната помпа (ИПП) са две-

те главни причини за фалшиво отрицателни резултати, които зависят от лекуващия лекар. Затова тестовете за диагноза на инфекцията с *Helicobacter pylori* (с изключение на серологичния) трябва да се провеждат най-малко две седмици след приключване на лечението с ИПП, с антибиотици или с ерадикационен режим (още по-добре един месец след това).

Ясно е, че няма 100%-ов тест. Затова много често, особено при негативен първоначален резултат, използваме комбинация от тестове. На практика, ако имаме един позитивен тест и при налична индикация, ние пристъпваме към ерадикация на *Helicobacter pylori*.

Поради имунологичната памет и дълго време циркулиращите антитела след ерадикацията на *Helicobacter pylori* (понякога години), серологичният тест е неприложим за изследване на успеха или неуспеха от проведеното ерадикационно лечение. Това е и една от най-честите грешки в практиката. Тестът е подходящ за диагностика на инфекцията при нелекувани дотогава за тази цел пациенти. Серологичното изследване за *Helicobacter pylori* е единственото, което не се влияе от провеждано в момента лечение с ИПП. Затова при негативни други проби за *Helicobacter pylori*, позитивният серологичен тест у лица без предшестваща ерадикационна терапия, дори провеждащи в момента лечение с ИПП, е индикация за започване на ерадикационен курс на лечение (при клинична необходимост). Един месец след края на проведеното лечение, проверяваме резултата. При неуспех се пристъпва към втора линия терапия. При повторен неуспех или реинфекция, пристъпваме към трета линия терапия. При

болни с погодизирана, но недоказана инфекция, упорито провеждаме възможните тестове и търсим потвърждение. У пациенти със силно погодизирана инфекция с *Helicobacter pylori*, прогностично важна за изхода на болестта и силно препоръчителна ерадикация, но с отрицателни тестове за *Helicobacter pylori*, можем да проведем и емпирична терапия, залагайки на много по-голямата полза, отколкото са поетите рискове при провеждане на антибиотичното лечение. Такива случаи могат да бъдат диагностите – дуоденална язва, кървяща язва, MALT-лимфом. Сравнително рядко се провежда емпирична терапия при адекватна клинична оценка и налична симптоматика, но недоказана инфекция.

Индикации за лечение

- Настояща или минала ПЯБ (дуоденална или стомашна язва), със и без усложнения.
- Стомашен MALT лимфом.
- Атрофичен гастрит и/или интестинална метаплазия.
- След операция за стомашен рак.
- Първа степен роднини на пациенти със стомашен рак.
- Пациенти с фамилна обремененост (не само I степен родство) за стомашен рак.
- По желание на пациента (след консултация с лекуващия лекар).
- Функционална диспепсия.
- Редукция на риска от язва и стомашно кървене при употреба на НСПВС.
- Преди започване на продължително лечение с нискодозов Aspirin.
- Пациенти на лечение с Aspirin и с анамнеза за стомашно кървене или перфорация.

таблица 1

МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ИНФЕКЦИЯТА С HELICOBACTER PYLORI			
Метод	Най-чести индикации	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
Хистология	Диагноза	90	90
Бърз уреазен	Диагноза	90	95
Културелно	Антибиотична чувствителност	70	95
PCR от биоптат	Диагноза и антибиотична чувствителност	95	85
Серология	Диагноза и скрининг	95	95
Фекален антиген Hp	След ерадикация	85	85
Фекален PCR	След ерадикация	95	85
Дихателен тест	След ерадикация	95	95

- Пациенти с ГЕРБ, изискваща продължително лечение с ИПП.
- Необяснима желязодефицитна анемия.
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура.
- Стратегия за масова първична профилактика на стомашния рак в ендемични области.
- Бесимптомни инфектирани пациенти в млада възраст.

Трябва ли да ерадикуваме инфектираните бесимптомни пациенти извън горните групи?

Съществуват проучвания, които доказват, че пациенти от всички възрастови групи с данни за инфекция с *Helicobacter pylori* имат по-висок риск за стомашен рак отколкото тези, които никога не са били инфектирани. По всичко личи, че твърдението на David Graham е вярно – „*The only good Helicobacter pylori is a dead Helicobacter pylori*“.

Лечение на Helicobacter pylori инфекцията

Ерадикационният режим включва комбинация от ИПП и антибактериални средства за 10-14 дни:

1. ИПП 2 пъти дневно (Esomeprazole 2x40 mg).
2. Две или три антибактериални средства от следния списък в дневни дози:
 - Amoxicilin 2x1 g
 - Clarithromycin 2x500 mg
 - Metronidazole 2x500 mg
 - Бисмутов оксид (Ulcamed) 2x240 mg
 - Tetracyclin 2x500 mg
 - Doxycyclin 2x100 mg
 - Levofloxacin 2x250 mg
 - Moxifloxacin 1x400 mg
 - Rifabutin 2x150 mg
 - Furazolidon 3x100 mg
 - Azythromycin 2x250 m



Вляво: Professor Dr Barry J. Marshall сред български гастроентеролози, Helsinki, 1999 г.

Вдясно: С Professor Dr David Y. Graham, Barcelona, 2014 г.

Като антисекретори (осигуряващи pH>6) в миналото се използваша H2RA, днес се използват ИПП (Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Raberprazole). Новата група калиево-компетитивни киселинни блокери (Potassium Competitive Acid Blockers – P-CABs) с представител Vonoprazan, осигуряват бърза и по-пълна киселинна блокада и съответно по-мощна ерадикационна терапия.

Лечение първа линия

Най-често използвани в Европа са режимите (за 10 до 14 дни):

- Четворна небисмутова конкомитантна терапия (ИПП + Clarithromycin + Amoxicillin + Metronidazole).
- Стандартен троен режим (ИПП + Clarithromycin + Amoxicillin).
- Четворна бисмутова терапия (ИПП + Бисмут + Tetracycline + Metronidazole).
- Четворна бисмут-кларитромицин базирана терапия (ИПП + Бисмут + Clarithromycin + Amoxicillin).
- Четворна секвенциална терапия (ИПП + Amoxicillin първите 5-7 дни и ИПП + Clarithromycin + Metronidazole за следващите 5-7 дни).

- Хинолон базирана терапия (ИПП + Amoxicillin + Levofloxacin) – рядко използвана като I линия.

Като I^{ба} линия е описана и рядко използваната хибридна терапия – комбинация от секвенциална и конкомитантна терапия: от 1 до 7 ден – ИПП + Amoxicillin, а от 8 до 14 ден – ИПП + Amoxicillin + Clarithromycin + Metronidazole.

Успешната ерадикация на Helicobacter pylori с I^{ба} линия терапия се движи в диапазона 60-85%. Когато е налице резистентност към Clarithromycin над 20%, предпочитат се бисмут-съдържащите комбинации (без участието на Clarithromycin) или алтернативната хинолон базирана терапия – ИПП + Amoxicillin + Levofloxacin. Във връзка с повишаващата се резистентност (Табл. 2) се наблюдават следните тенденции:

- Използване на максималната доза на ИПП (2x40 mg).
- Максимална доза на Amoxicillin и Clarithromycin.
- Четворна комбинация.
- Включване на бисмут.
- 14-дневен курс.

- Отказ от сенквещиалните схеми.

При установена неуспешна ерадикация на Helicobacter pylori се пристъпва към втора линия терапия, където се предпочитат бисмут-базираната четворна терапия или хинолон-съдържащата терапия. По правило при втора линия се прилагат неизползвани в първия курс антибактериални средства. Минималните изисквания са: поне един антибиотик от втория курс да е различен от използваните в първия. Дава се предимство на двуседмичните курсове. Ако като I^{ба} линия е използвана комбинацията ИПП + Amoxicillin + Clarithromycin + Metronidazole без постигнат успех, то като II^{ра} линия трябва да се приложи бисмут базираната комбинация – ИПП + Бисмут + Metronidazole + Tetracycline. Ако пък като I^{ба} линия е използвана бисмут-базираната четворна комбинация и е била неуспешна, то като II^{ра} линия трябва да се използва комбинацията – ИПП + Amoxicillin + Clarithromycin + Metronidazole или алтернативната хинолон-базирана комбинация – ИПП + Amoxicillin + Levofloxacin. Успехът на четворната или хинолон-базираната терапия е средно 80%.

Описана е и хинолонова секвенциална терапия – ИПП + Amoxicillin за 5-7 дни, последвана от ИПП + Metronidazole + хинолон за 5-7 дни (Levofloxacin или Moxifloxacin).

Трета линия терапия (спасителна) се прилага след неуспешна I^{ба} и II^{ра} линия лечение, при това задължително след ФГС, биопсия, микробиологично културелно изследване с отчитане на чувствителността на Helicobacter pylori към антибиотиките. При спазване на горните изисквания се постига успех 98%. Предпочита се използването на

таблица 2

РЕЗИСТЕНТНОСТ НА HELICOBACTER PYLORI СРЕЩУ АНТИБАКТЕРИАЛНИТЕ СРЕДСТВА В ЕВРОПА	
Антибиотик	Резистентност (%)
Metronidazole	29-34
Clarithromycin	18-28
Ciprofloxacin/ Levofloxacin	11-18
Rifaximin	8.5
Clarithromycin+ Metronidazole	7.5
Tetracycline	4
Amoxicillin	0-4
Бисмут	0

четворна терапия със и без бисмут. Спасителна терапия е и Rifaximin-базираната терапия – ИПП + Rifaximin + Амоксицилин. Предиизвиканата от Rifaximin неутропения ограничава употребата на тази комбинация. Използва се и високородовата Амоксицилин базирана терапия – ИПП 3 пъти дневно + Амоксицилин 3x1 г. В някои региони като спасителна терапия се използва и Furazolidone базирана терапия.

Обобщено, като III линия се използват комбинациите:

- ИПП + Бисмут + Tetracycline + Metronidazole (Levofloxacin).
- ИПП + Clarithromycin + Amoxicillin + Metronidazole.
- ИПП + Rifaximin + Amoxicillin.
- ИПП + Висока доза Amoxicillin.
- ИПП + Бисмут + Amoxicillin + Tetracycline.
- ИПП + Amoxicillin (бисмут при алергия) + Rifaximin + Levofloxacin.
- ИПП + Amoxicillin (бисмут при алергия) + Rifaximin + Moxifloxacin.

За ерадикация на Helicobacter pylori при пациенти с пеницилинова алергия се използват комбинациите:

- ИПП + Clarithromycin + Metronidazole.
- ИПП + Бисмут + Tetracycline + Metronidazole.

При установена инфекция по време на бременност, лечението се отлага след раждането. Понякога Hyperemesis gravidarum може да е свързано с Helicobacter pylori инфекцията. При крайна необходимост от лечение по време на бременността, могат да се приложат Амоксицилин и Clarithromycin. При бременност не се прилагат Tetracyclin, бисмутови препарати, metronidazole и хинолони.

Най-честите причини за неуспешна ерадикация на Helicobacter pylori са нарастващата антибиотична резистентност, странични прояви от лекарствата, алергия, некооперативност на пациента, особености в неговата генетика и други фактори от страна на инфектирания, диверситет сред щамовете на Helicobacter pylori.

Необходимо е да потвърдим успеха на ерадикацията чрез фекален антиген на Helicobacter pylori, дишамелен тест или фиброгастроскопия с биопсия. За да се избегнат фалшиви резултати, проверката се прави 4 седмици след края на ерадикационния режим. Лечението с ИПП трябва да е спряно поне 1-2 седмици преди контролния тест. Серологичното изследване не трябва да се използва за проверка на резултата от ерадикацията на Helicobacter pylori, понеже е неинформативно за тази цел.

Засега опитите за ерадикация на Helicobacter pylori само с пробиотици или природни средства не дават категоричен и траен резултат, пора-

ди което не можем да ги препоръчаме като самостоятелно лечение с цел ерадикация на Helicobacter pylori. Пробиотиците се включват, за да се подобри кооперативността на пациентите и да се намалят страничните ефекти от антибиотиците. Приемът на статини по време на лечебния курс също подобрява честотата на успешна ерадикация по неясен механизъм, но са необходими повече проучвания в тази насока.

Предвид повишаващата се резистентност, новите ерадикационни режими включват удължени курсове (14 дни); четворна терапия; използване на бисмут; максимални дози на ИПП, Амоксицилин и Clarithromycin; конкомитантна, бисмут- или хинолон-базирана терапия. Наблюдаваното силно намаление на честотата на стомашния рак (от 1⁸⁰ място преди 30 години до 4^{то} място сега) ни дава увереност да продължим с усилията си за ранна и точна диагностика на Helicobacter pylori инфекцията и нейната ерадикация в рамките на общата и противоракова профилактика. В ход са проучвания за нови лечебни комбинации, без странични ефекти и осигуряващи 100% успех. ■

Книгопис:

1. Коцев, И. Гастроентестинални полипи – клиничен подход, рискови фактори, мализация и превенция. Докторска дисертация. 2007, Варна.
2. Коцев И., Стамболиска М, Шаев И, Иванова И, Глинова В, Мирчев М, Маневска Б. Рискови и протективни фактори за стомашни полипи и стомашен рак. Съвременна медицина, 1, 15-23, 2007.
3. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1310-1314.
4. P Malfertheiner, J F Megraud, C A O'Morain, J P Gisbert, E J Kuipers, A T Axon, F Bazzoli, A Gasbarrini, J Therton, D Graham, R Hunt, P Moayyedi, T Rokkas, M Selgrad, S Suerbaum, K Sugano, E M El-Omar. Gut 2016; Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report; 0:1-25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
5. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines Helicobacter pylori, May 2021.
6. Chen WD et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. American Journal of Gastroenterology, vol. 112, February 2017
7. Maria Caldas et al. European Registry on Helicobacter pylori Management: Effectiveness of First and Second-Line Treatment in Spain. Antibiotics 2021, 10, 13.
8. Tay A Alfred, C., Wise A Michael JB, and Marshall Barry J. Helicobacteriology update. Microbiology Australia, 2021, 42, 92-95.
9. Kumar, S. et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of Helicobacter pylori infection: a large cohort study. Gastroenterology, 2020, 156, 527-536.
10. Leung, W.K. et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on incidence of gastric cancer in older individuals. Gastroenterology 2018, 155, 67-75.
11. Choi, I.J. et al. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 427-436.
12. Howden, Colin W. Helicobacter pylori: Current Treatment Options and Challenges. AJMC, Perspective, 20-21, July 2021.
13. Graham, D.Y. The only good Helicobacter pylori is a dead Helicobacter pylori. Lancet, 1997, 350, 70-71.
14. Shah Shaifja C., Prasad G. Iyer, and Steven F. Moss. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review. Gastroenterology 2021;160:1831-1841.
15. Hye-Kyung Jung et al. Evidence-Based Guidelines for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Korea 2020. Gut and Liver, Published online January 22, 2021.