



# Що нового в діагностиці і лікуванні *H. pylori*?

**Dr hab. n med. Piotr Albrecht**

**Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci WUM**

**Kierownik: prof. dr. hab. n med. Andrzej  
Radzikowski**

# Трохи історії

- *H. pylori* товарищує людині > 58 тис. років <sup>1</sup>
- 1889 - Walery Jaworski UJ – спіральна бактерія- *Vibrio reguła*
- 1893 - Giulio Bizzozero – спіральна бактерія у собаки
- 1906 - W. Krienitz – у людини
- 1924 - JM. Luck, TN. Seth – уреазна активність
- 1975 - HW. Steer – 80% виразок шлунка – спіральна бактерія



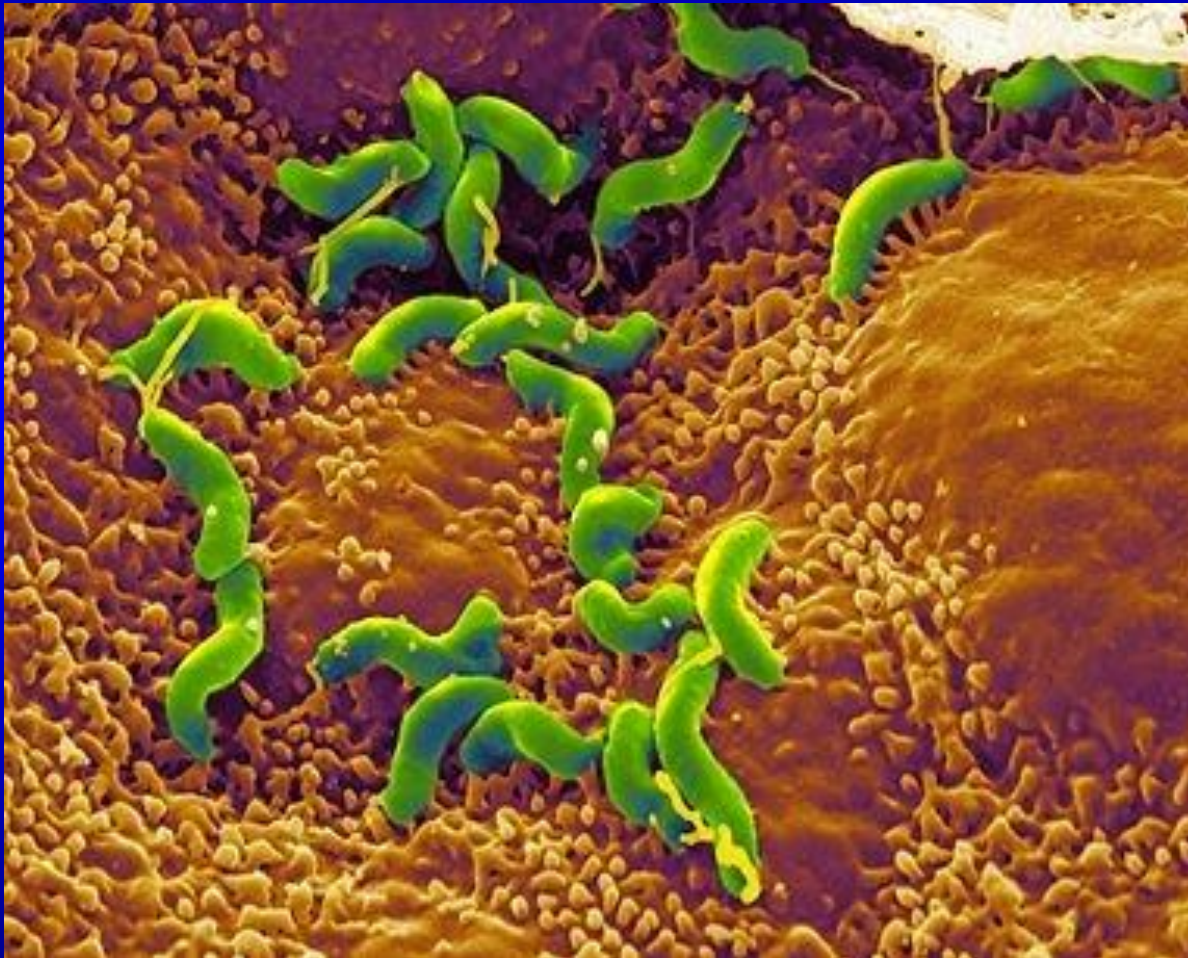
**бактерія** i-wsp. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature, 2007; 445: 915-918.

# Трохи історії

- 1983 і 1984 - В. J. Marshall і J. R. Warren – зв'язок запалення слизової оболонки шлунка з інфікуванням *Campylobacter-like organism*
- 1989 - *Helicobacter pylori*
- 2005 – Нобелівська премія



# *Helicobacter pylori*



- Палочка G (-)
- Мікроаерофільна
- Спіральна
- 2 - 6 вісі
- у формі спор - кок
- Геном кодує 1500 білків

# ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

# Шлях трансмісії

- Основний резервуар бактерії - шлунок
- Трансмісія – вертикальна?, горизонтальна?, родинна? <sup>1</sup>
- Розвинуті країни: гастро-оральна або орально-оральна
  - Тісний контакт
    - Діти, батьки
- Країни, що розвиваються
  - Орально-оральна, фекально-оральна, вода (Перу, Колумбія, Казахстан)
- Професійне інфікування у ендоскопістів

<sup>1</sup> W. Delport i wsp. A Population Genetics Pedigree Perspective on the Transmission of *Helicobacter pylori*. *Genetics*, 2006,174, 2107-2118.

# Інфікування *H. pylori* - 90-ті рр.

- Мексика, Півн. і Півд. Америка 70-90%<sup>1</sup>
- Африка 70-80%<sup>1</sup>
- Польща (20 млн. Інфікованих) 70-80%<sup>2</sup>
- Західна Європа 30-50%<sup>1</sup>
- США і Канада 30-40%<sup>1</sup>
- Австралія 20%<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Marshall BJ. JAMA 1995; 274:1064–1066.

<sup>2</sup> Konturek SJ. Medycyna po Dyplomie 2005, 14, 53-59.

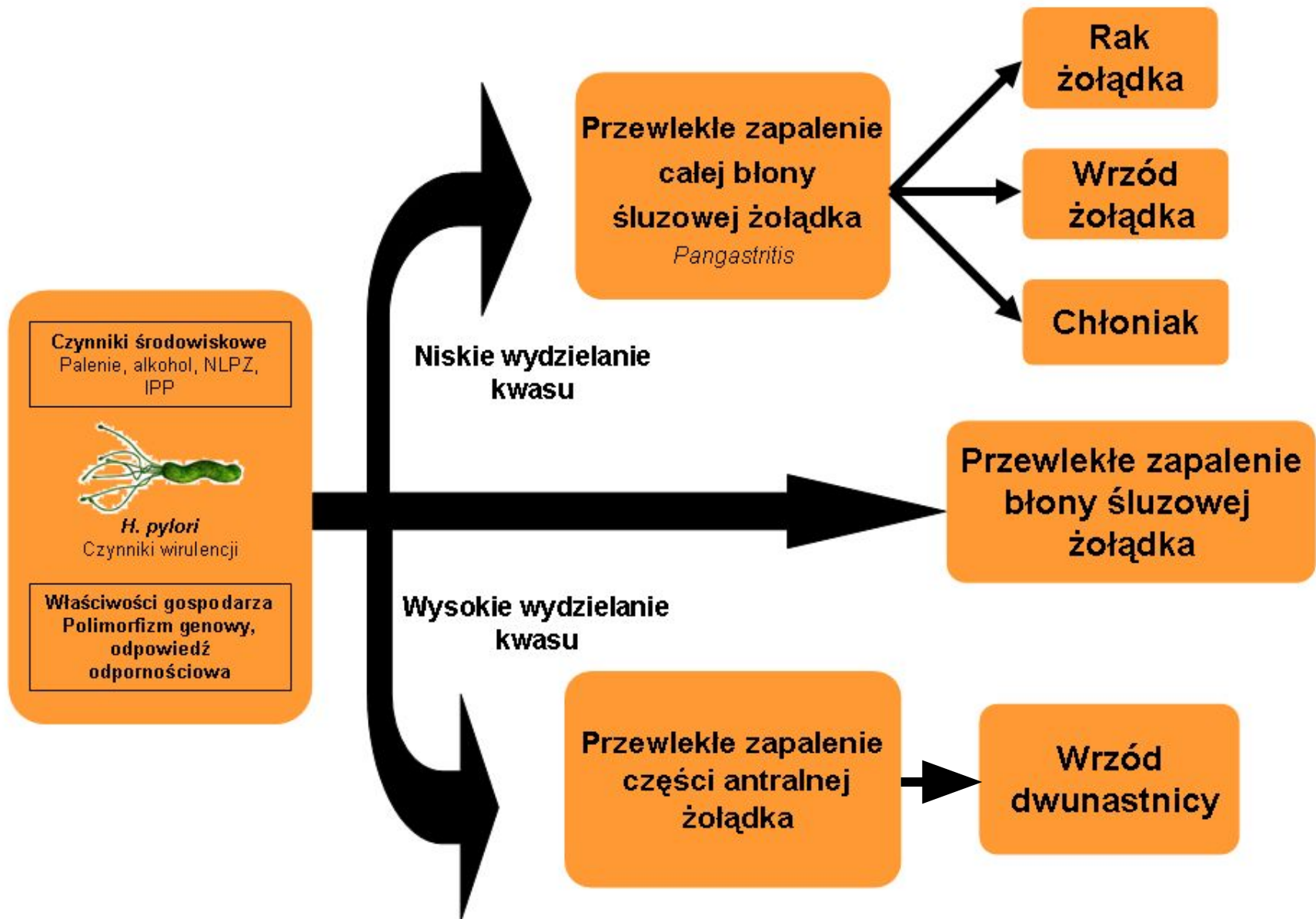
- Зниження частоти інфікування в розвинутих країнах і з покращенням соціоекономічного статусу

Go MF. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl1): 3–15.

Everhart JE. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 559–578.

Природній перебіг інфікування  
*H. pylori*





**Ok. 80% bez dolegliwości; 15% ch. wrzodowa; 2-5% rak żołądka**

# ДІАГНОСТИКА

# Діагностика інфікування

- **Інвазивні**

- Гастродуоденоскопія + біопсія

- Уреазний тест

- Посів

- Гістопатологія

- імуногістохімія

- String тести

- **Неінвазивні**

- серологія

- Дихальний уреазний тест

- Калові тести (ELISA, PCR)

# Гастродуоденоскопія



Власні фото

# Grudkowanie як прояв інфікування

- **ЧУТЛИВІСТЬ** **91,6%**  
– 96,4%; 87,5%; 80%; 63,4%; 61%; 44%; 40,5%; 39,8%
- **СПЕЦИФІЧНІСТЬ** **91%**  
– 100%; 98,5%; 93,5%; 87,5%; 85,2%; 83,6%; 64%
- **Позитивна прогностична цінність (PPV)**  
**81%**  
– 91,7%; 73%; 65%; 62,5%; 12%
- **Прогностична цінність негативного результату (NPV)** **96%**  
– 91,8%; 85,7%; 82,5%; 79%

# Швидкий уреазний тест



- Чутливість і специфічність >90%
- Чутливість у дітей нижча, ніж у дорослих

# Гістопатологія

- Різні методи забарвлення

- Hematoksylina-eozyna

- Giemsa

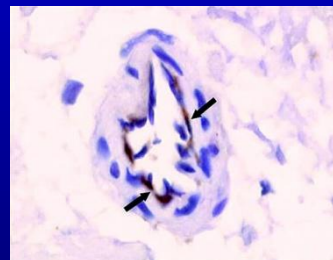
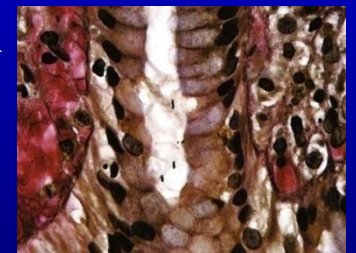
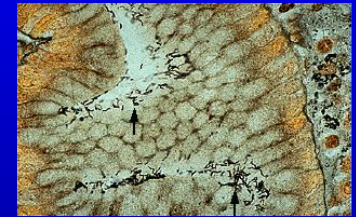
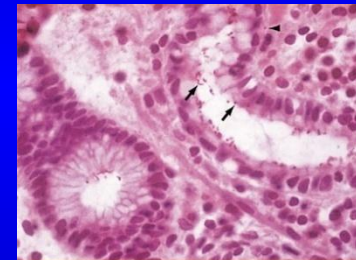
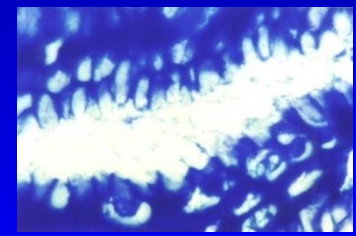
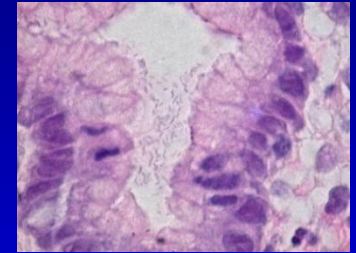
- Pól-Grama

- Srebrzenie

- Genta

- Інші методи

- імуногістохімічні



# Посів

- **переваги**

- чутлива, специфічна,  
антибіотикограма

- **недоліки**

- Працемістка, тривала (до 7 днів),  
високовартісна (гастродуоденоскопія +  
посів)



# **Золотий діагностичний стандарт**

- Одночасне застосування уреазного

**тесту з гістопатологічним**

**дослідженням або посів надалі є**

**золотим діагностичним стандартом**

**(ESPGHAN і NASPGHAN – 2011)**

Koletzko S, Jones NL, Goodman K.J et al.; on behalf of the H. pylori working groups of ESPGHAN, NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May 6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.

# Дихальний уреазний тест(C<sup>13</sup>)

- **переваги**

- Чутливість і специфічність >97%
- Виявляє активне інфікування
- Дуже добрі показники PPV і NPV
- Можлива оцінка інфікування та ерадикації

- **недоліки**

- Не є загальнодоступна
- Негативний вплив ІРР і антибіотиків
- Не застосовується до 2 року життя

# Коли проводити УТО?

- **ESPGHAN і NASPGHAN (2011) радять УТО скоріше для контролю ерадикації, ніж для виявлення інфікування**
- **Можна застосовувати у дітей до 2 року життя**
- **Тест належить проводити через 4-8 тиж. Після завершення терапії**

Koletzko S, Jones NL, Goodman K.J et al.; on behalf of the H. pylori working groups of ESPGHAN, NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May 6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.

# Серологічні тести

- **ESPGHAN і NASPGHAN – 2011:**  
недостатньо достовірні при інфікуванні у дітей
- Пізня відповідь IgG та на ін. антигени,  
ніж у дорослих
- Не придатна для оцінки ерадикації –  
антитіла зберігаються місяці-роки

# Моноклональні калові тести ELISA - Amplified IDEIA™ Hp StAR™

- **Чутливість** в діагностиці інфікування 98.3%  
(CI 95 - 96.6%, 100%)
- **Чутливість** в оцінці ефективності терапії 76.9%  
(CI 95 - 61.5%, 100%)
- **специфічність** в оцінці ефектів терапії 95.5%  
(CI 95 - 91%, 100%)

Albrecht P i wsp. Zgodność monoklonalnego testu kałowego (Amplified IDEIA™ Hp StAR™) z ureazowym testem oddechowym, przed i po leczeniu eradykacyjnym *H. pylori* u dzieci. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2012, 14, 2,79-82.

# Значення калових тестів (ELISA)

- Затверджені тести ELISA є ефективним і неінвазивним методом оцінки ерадикації *H. pylori* (ESPGHAN і NASPGHAN - 2011)
- Для уникнення псевдопозитивних результатів (збереження антигенів в калі) – не раніше 4-8 тиж. Після закінчення терапії

Koletzko S, Jones NL, Goodman K.J et al.; on behalf of the *H. pylori* working groups of ESPGHAN, NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 May 6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.

# ПЛР в калі

- **переваги**

- Надзвичайна чутливість та специфічність
- Можливість визначення нечутливості до ліків

- **недоліки**

- малодоступні
- Брак стандартизації
- Висока вартість

Лікування



# Покази до ерадикації - дорослі

- Хронічна виразка шлунку та 12-палої кишки фактична і в анамнезі
- Хронічний гастрит
- Рак шлунка в родині
- Тривале лікування НПЗП
- Перенесена операція з приводу виразкової хвороби

# Покази до ерадикації - діти

- Лімфома шлунку типу MALT (надзвичайно рідко у дітей)
- хвороба Menetriera (надзвичайно рідко у дітей)
- Передракові зміни (педіатрична казуїстика)
- Залізодефіцитна анемія, стійка до лікування+ *H. pylori*
- Хронічна ідіопатична тромбоцитопенія+ *H. pylori* (дорослі – так, діти -?)

# Лікування інфікування *H. pylori*

- Лікування першого ступеня (7 – 10 (14) днів)

– **Omeprazol** 1 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 40мг/добу)

– **Amoksyclin** 50 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 2 г/добу)

– **Klarytromycin** 20 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 1 /добу)

або

– **Metronidazol** 20 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 1 г/добу)

# Опірність *H. Pylori* до лікування

• В Польщі	2002 і 2005 <sup>1, 2</sup>	
– Клартромусун	19%	28%
– Метронідазол	40%	46%
– Обидва препарати	9%	20%
– Амоксцилін	0%	0%

<sup>1</sup> Rozynek E, Dzierżanowska-Fangrat K, Celińska-Cedro D i wsp. Acta Microbiol Pol. 2002;51:255-263.

<sup>2</sup> Dzierżanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D i wsp. Int J Antimicrob Agents. 2005; 26(3): 230-234.

# Класифікація ефективності терапії *H. pylori*

Ступінь	Процент одужань (ITT)	Оцінка
<b>A</b>	<b>≥95%</b>	<b>Відмінна</b>
<b>B</b>	<b>90-94%</b>	<b>Добра</b>
<b>C</b>	<b>85-89%</b>	<b>Припустима</b>
<b>D</b>	<b>81-84%</b>	<b>Погана</b>
<b>F</b>	<b>≤80%</b>	<b>Не припустима</b>

Graham DY, et al. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007;12:275–278.

# Ефективність стандартної терапії

- Європа - дорослі 70-80% <sup>1, 2, 3</sup> (D/F)
- Європа – діти 70-80% <sup>4, 5</sup> (D/F)
- Польща - дорослі 69,0% <sup>6</sup> (F)
- Польща – діти 68,6% <sup>7</sup> (F)
- Нові концепції– секвенційна терапія, супутня терапія

<sup>1</sup> Park S, Chun HJ, Kim ES i wsp. *Gastroenterology*. 2009; 136 (Suppl. 1): M1053.

<sup>2</sup> Choi WH, Park DI, Oh SJ, Baek YH i wsp. *Korean J Gastroenterol*. 2008;51(5):280-284.

<sup>3</sup> Ruiz-Obaldia JR, Torazza EG, Carreno NO. *Gastroenterology*. 2008;134 (Suppl. 1):A-24

<sup>4</sup> Gisbert JP, Calvet X, O'connor A i wsp. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jan 5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3

<sup>5</sup> Khurana R, Fischbach L, Chiba N i wsp. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(5): 523-536.

<sup>6</sup> Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. *JPGN* 2009; 48: 431-436.

<sup>7</sup> Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. *J Pediatr*. 2011 Jul;159(1):45-9.

## Секвенційна терапія (10 днів)

- **Amoksylyn** 50 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 2г/добу) + **omeprazol** 1 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 40мг/добу) протягом **5**

а далі

- **klarytromycyn** 20 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 1г/добу) + **tinidazol** 20 мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 1г/добу) + **omeprazol** 1мг/кг/добу в 2 дозах (макс. 40 мг/добу) протягом **5 днів**

# Ефективність секвенційної терапії

- Дорослі <sup>1</sup> **śr. 91,3% (86%, 81%, 78%)**

**(A/B)**

- Діти <sup>2</sup> **97,3% (A)**

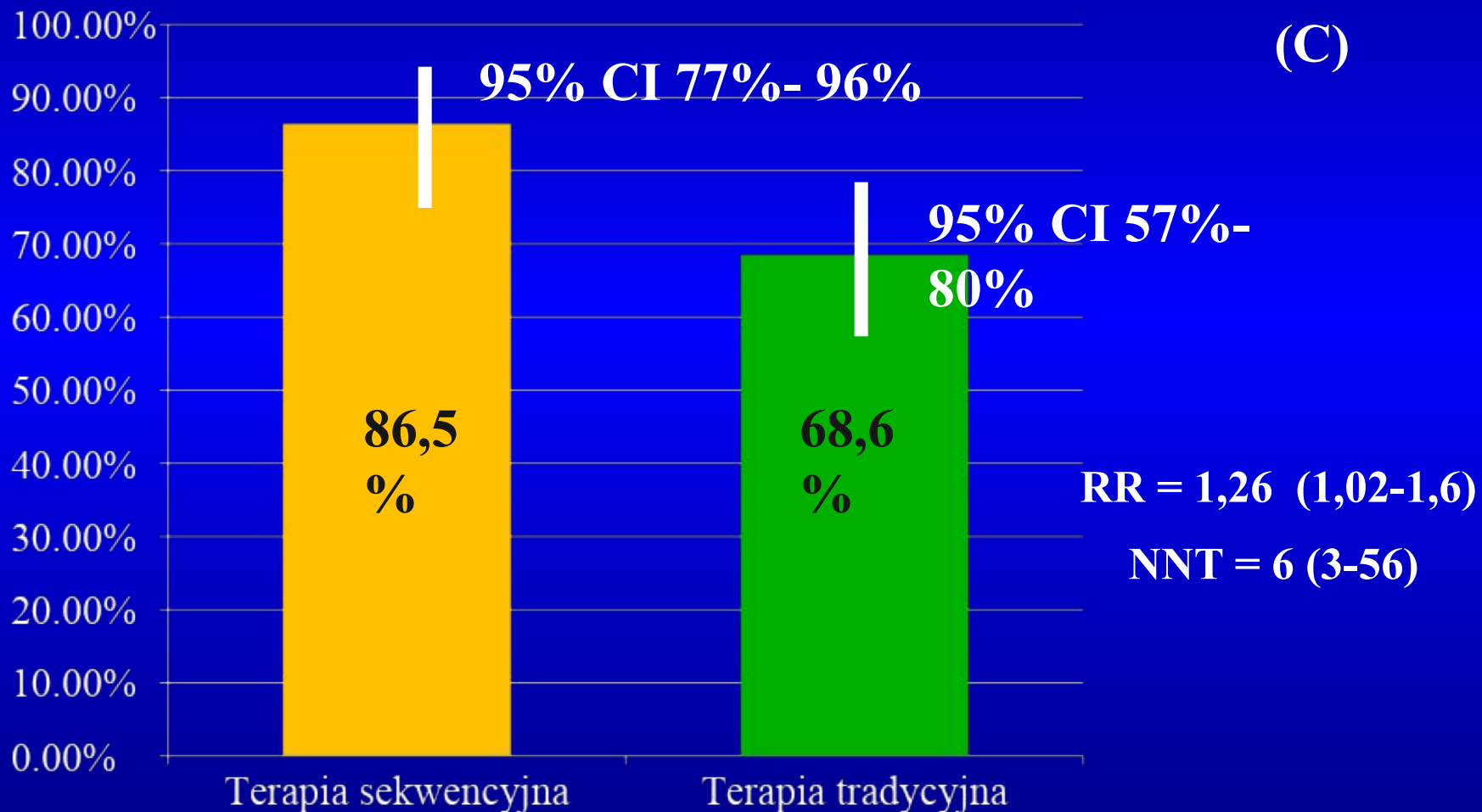
<sup>1</sup> Gisbert JP i wsp. J Clin Gastroenterol. 2010 Jan 5. DOI:  
10.1097/MCG.0b013e3181c8a1a3

<sup>2</sup> Francavilla R i wsp. Gastroenterology. 2005; 129:1414-1419.



# Терапія секвенційна і традиційна

## 86,5% vs. 68,6%



# Як покращити ефективність секвенційної терапії?

- **Graham DY вважає, що:**
  - Цяю терапію можна віднести до категорії А шляхом її продовження до 14 днів і/або продовження прийому амоксициліна на весь період лікування
  - Можлива ефективність збільшення дози ІРР
  - Дефіцит актуальних досліджень

# Як покращити ефективність секвенційної терапії?

- **Esomeprazol 2 x 40 мг + amoksyclin 2 x 1 г**  
протягом 5 днів

А далі

- **esomeprazol 2 x 40 мг + lewofloksacyn 2 x 500 мг + tinidazol 2 x 500** протягом 5 днів
- Ефективність: 93.3% 95%СІ  
86.9%-97.3%

Federico A i wsp. Efficacy of 5-Day Levofloxacin-Containing Concomitant Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology* 2012;143(1):55-61

# Супутня терапія – *concomitant therapy*

- 3-7 дні
- **ІРР + кларитромисин + метронідазол/тинідазол + амоксицилін**
- Покращення ефективності шляхом подовження лікування і збільшення дози ІРР
- **Ефективність: до 90%**

Graham DY і wsp. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 June ; 5(6): 321–331.

Gisbert JP, Calvet X. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2012;5 23–34.

## Супутня терапія– *concomitant therapy*

- **Esomeprazol 2 x 40 mg + amoksylin 2 x 1 g + lewofloksacyn 2 x 500 mg + tinidazol 2 x 500 mg протягом 5 днів**
- **ефективність: 92.2% 95% CI 84.0%-95.8%**

Federico A i wsp. Efficacy of 5-Day Levofloxacin-Containing Concomitant Therapy in Eradication of Helicobacter pylori Infection. Gastroenterology 2012;143(1):55-61

# Лікування друго-/першорядне

- 10-14 днів
- **Вісмуту цитрат** 8 мг/кг/добу в 4 дозах (макс. 480 мг/добу)
- **Omeprazol**, amoksyclin  
+
- **Metronidazol** або **klarytromycin** або >12 року життя **tetracyclin** (50мг/кг/добу в 2 дозах; макс. 2г/добу)
- ефективність: 70%-90%

Chey WD, Wong BC. Am J Gastroenterol 2007; 102:1808-25.

Peura DA: Treatment of Helicobacter pylori infection. In: Wolfe MM, ed. Therapy of digestive disorders, Philadelphia: Elsevier; 2006:277.

Jodlowski TZ, Lam S, Ashby CR. Ann Pharmacother 2008; 42:1621-39.

# Лікування другорядне

- **10-14 днів**

- **IPR, amoksylin, lewofloksacyn 2 x 250 мг**
- **ефективність: 57-91%**

**Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101:243-7.**

- **10-14 днів**

- **IPR, amoksylin, rifabutyn 2 x 150 мг**
- **Ефективність: 60-80%**

**Jodlowski TZ, Lam S, Ashby CR. Ann Pharmacother 2008; 42:1621-39.**

# Контроль ерадикації

- **Ефективність ерадикаційної терапії треба контролювати достовірним неінвазивним методом - дихальний тест або каловий тест**

Koletzko S, Jones NL, Goodman K.J et al.; on behalf of the H. pylori working groups of ESPGHAN, NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 May 6. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182227e90.

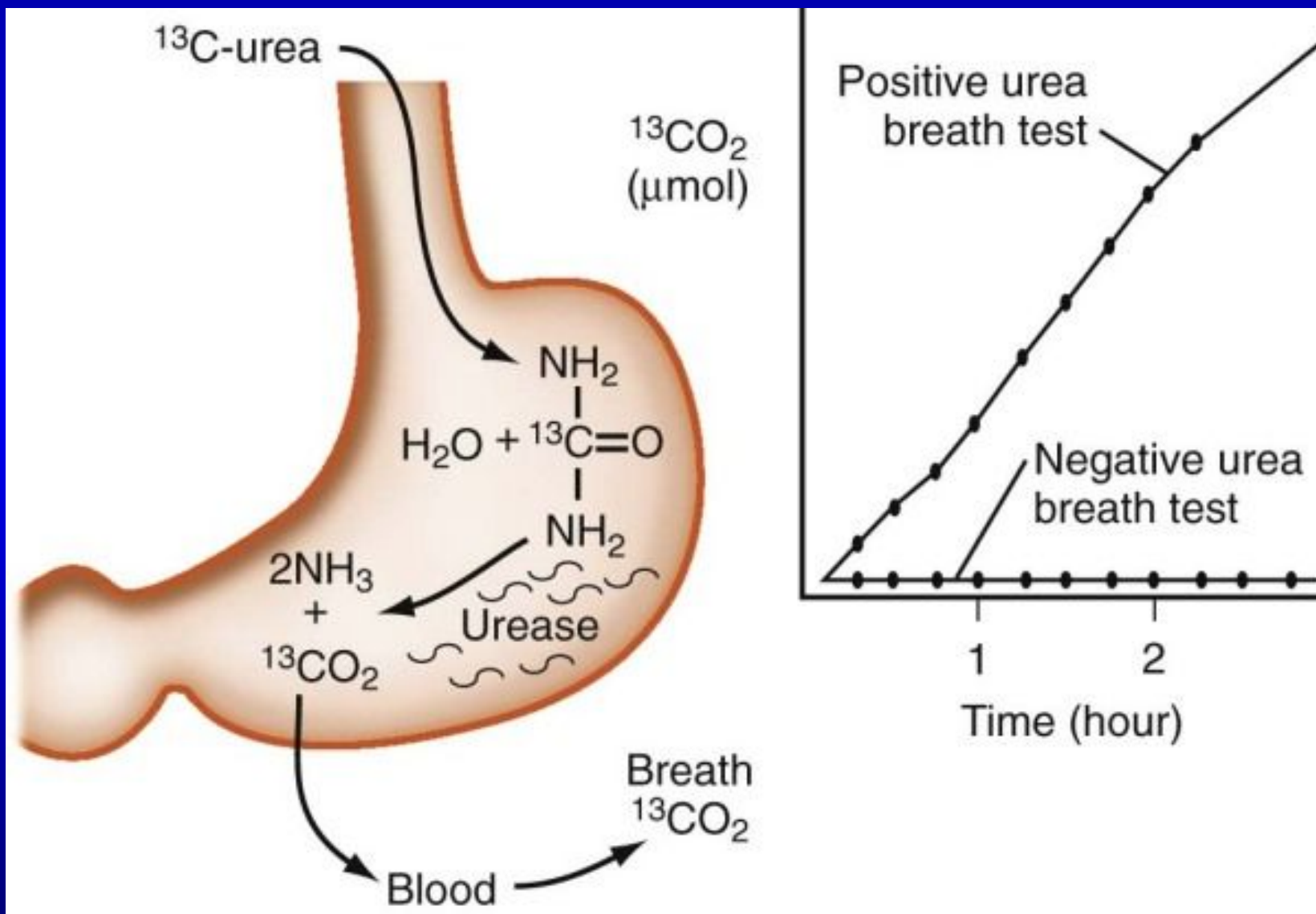


# Висновки

- Золотим стандартом діагностики є швидкий уреазний тест з посівом або гістопатологією
- Для діагностики перспективно застосовувати УТО
- Терапія першого ряду: 10-14 днів amoksylin + metronidazol + IPR або секвенційна терапія
- Вища ефективність секвенційної терапії (також в Польщі)
- Нові дані щодо супутньої терапії
- Для контролю ерадикації слід застосовувати УТО або калові тести ELISA
- Уникати непотрібної ерадикації

**Дякую за увагу**

# Уреазний дихальний тест(УТО)



# Виразкова хвороба та *H. pylori*

- Виразкова хвороба 12-палої кишки до 95% <sup>1</sup>
- Виразкова хвороба шлунка до 80% <sup>1</sup>
- США (більша роль НПЗП) ок. 75% <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Kuipers EJ i wsp. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2):59–69.

<sup>2</sup> Ciociola AA i wsp. Am J Gastroenterol 1999; 94:1834–1840.

<sup>3</sup> Laine L i wsp. Am J Gastroenterol 1998; 93:1409–1415.

# Рак шлунку і *H. pylori*

- зв'язок підтверджують епідеміологічні та клінічні дослідження<sup>1, 2, 3</sup>
- 2-3 кратний ріст ризику у чоловіків, без подібної тенденції у жінок<sup>1</sup>
- Метааналіз Wanga і співавт. (2007) показало з дуже високою достовірністю ( $p < 0,00001$ ) зв'язок між раннім раком шлунку та інфікуванням *H. pylori*<sup>4</sup>
- Чи ерадикація у дорослих знижує ризик?
- Чи тільки рання?

<sup>1</sup> Yamagata H і wsp. Arch Intern Med 2000; 160:1962–1968.

<sup>2</sup> Uemura N і wsp. N Engl J Med 2001; 345:784–789.

<sup>3</sup> Parsonnet J і wsp. N Engl J Med 1991; 325:1127–1131.

<sup>4</sup> Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Am J Gastroenterol. 2007 Aug;102(8):1789-98.

# **MALT *lymphoma* a *H. pylori***

- ***H. Pylori* у 90% хворих з  
низькодиференційованою лімфомою (ком. В)**
- **Повна або часткова ремісія після ерадикації**
- **Важко окреслити час ремісії (зараз >12 міс.)**

**Roggero E i wsp. Intern Med. 1995; 122(10): 767-769.**

**Morgner A i wsp. Gastroenterol Clin North Am. 2000; 29(3): 593-607.**

# Залізодефіцитна анемія і *H. pylori*

- Перші спостереження на Алясці в кін. 90-их рр.<sup>1</sup>
- Подібні спостереження в Данії<sup>2</sup>
- Одужання після ерадикації *H. pylori*<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Yip R і wsp. JAMA 1997; 277:1135–1139.

<sup>2</sup> Milman N і wsp. Gastroenterology 1998; 115:268–274.

<sup>3</sup> Choe YH і wsp. J Pediatr 2001;139:100–104.

<sup>4</sup> Annibale B і wsp. Ann Intern Med. 1999; 131:668–672.

# Ідіопатична тромбоцитопенія та *H. pylori*

- Перші неконтрольовані дослідження (1998 і 2005) <sup>1, 2</sup>
- Контрольовані дослідження показують чіткий зв'язок між інфікуванням і *skaza* у деяких хворих <sup>3, 4, 5</sup>

<sup>1</sup> Gasbarrini A i wsp. Lancet 1998; 352:878.

<sup>2</sup> Fujimura K i wsp. Int J Hematol 2005; 81:113–118.

<sup>3</sup> Suzuki T i wsp. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1265-1270.

<sup>4</sup> Jaing TH i wsp. Acta Paediatr 2003; 92:1153–1157.

<sup>5</sup> Kodama M i wsp. Helicobacter. 2007; 12: 36-42.



# Секвенційна терапія vs. Терапія трьома препаратами

- Рандомізовані дослідження з подвійною сліпою пробою
- **Критерії включення:** вік 3–18 років, інфікування підтверджено 2 з 4 діагностичних методів (швидкий уреазний тест, гістопатологія, UBT, моноклональний каловий тест ELISA – Amplified IDEIA™ Hp StAR™)
- **Критерії виключення:** вживання протягом останніх 4 тиж. Антибіотиків та/або ІПР, спроба ерадикації *H. Pylori* в минулому

Albrecht P, Kotowska M, Szajewska H. Sequential Therapy Compared with Standard Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication in Children: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. J Pediatr. 2011 Jul;159(1):45-9.

# Терапія секвенційна vs. Терапія трьома препаратами

- В групі з секвенційною терапією
  - 52 дитини у віці  $12,4 \pm 3,36$  років
- В групі з класичною терапією
  - 51 дитина у віці  $11,78 \pm 3,86$  років
- Обидві групи не відрізнялись