

**Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych
Kierownik Kliniki: Prof. zw. dr hab. Jarosław Walkowiak**

Lek. med. Zbigniew Niestrata

**Wpływ farmakologicznej modyfikacji reakcji zapalnej
na wyniki leczenia zapalenia żołądka
wywołanego zakażeniem *Helicobacter pylori***

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. zw. dr hab. Wojciech Cichy

Poznań 2014

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP	s. 5
1.	Wprowadzenie	
2.	Zapalenie błony śluzowej żołądka	9
2.1.	Klasyfikacja Sydney	16
2.2.	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	18
3.	Zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i> , <i>Hp</i>)	20
3.1.	Epidemiologia	27
3.2.	Etiopatogeneza	28
3.3.	Diagnostyka	32
3.4.	Leczenie	34
4	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	38
4.1	Gastropatia indukowana przez NLPZ	40
4.2	NLPZ , zakażenie <i>H.pylori</i> , a zapalenie błony śluzowej żołądka	45
II.	CEL PRACY	48
III.	MATERIAŁ I METODY	50
IV.	WYNIKI	56
1.	Objawy kliniczne	
2.	Zmiany endoskopowe błony śluzowej żołądka	
3.	Ocena histopatologiczna błony śluzowej żołądka	
V.	DYSKUSJA	73
VI.	WNIOSKI	99
VII.	STRESZCZENIE w języku polskim i angielskim	100
VIII.	PIŚMIENNICTWO	106
IX.	ANEKS	132

SKRÓTY I TERMINY STOSOWANE W PRACY

APUD	(ang.: amine content or/and precursors uptake and decarboxylation cells) komórki układu APUD
BMI	(ang.: body mas index) współczynnik masy ciała
Cag A	(ang.: cytotoxin associated gene A protein) białko związane z cytotoksyną
cag A	gen kodujący białko CagA
CEA	(ang.: carcinoembryonal antigen) antygen karcinoembrionalny
CAT	(ang.: catalase) katalaza
CK	chemokiny
DAG	(ang.: diffuse antral predominant gastritis) zapalenie błony śluzowej żołądka okolicy odźwiernika
DSCG	(ang.: disodium cromoglicate) kromoglikan dwusodowy
ECL	(ang.: enterochromafin-like cells) komórki enterochromofilne
EGF	(ang.: epidermal growth factor) epidermalny czynnik wzrostu
GALT	(ang.: gut associated lymphoid tissue) tkanka limfoidalna przewodu pokarmowego
gopp	górnny odcinek przewodu pokarmowego
Hp	<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H.pylori</i> ; <i>Hp</i>)
HSP	(ang.: heat shock protein) białka szoku termicznego
IL	interleukiny
Ig	immunoglobuliny
IPP	inhibitory pompy protonowej
IM	(ang.: intestinal metaplasia) metaplazja jelitowa
LPS	(ang.: lipopolisacharids) lipopolisacharydy
LT	(ang.: leucotrien) leukotrieny
MAG	(ang.: multifocal atrophic gastritis) wielogniskowe zanikowe zapalenie żołądka
MALT	(ang.: mucosus membrane associated lymphoid tissue) tkanka limfoidalna błon śluzowych
MMC	(ang.: migrating motility complex) wędrujący kompleks motoryczny

NP	(ang.: food allergy) nadwrażliwość pokarmowa
NK	(ang.: natural killer) komórki cytotoksyczne
NPU	(ang.: non ulcer pangastritis) uogólnione zapalenie błony śluzowej żołądka bez wrzodu
PAF	(ang.: platelet activating factor) czynnik aktywujący płytki
PIP	(ang.: progressive intestinalized pangastritis) postępujące zapalenie błony śluzowej żołądka
TNFα	(ang.: tumor necrosis factor α) czynnik martwicy nowotworu alfa
Vac A	cytotoksyna wakuolizująca
vac A	gen kodujący cytotoksynę wakuolizującą
WRT	wolne rodniki tlenowe

I. WSTĘP

1. Wprowadzenie

Zapalenie błony śluzowej żołądka i będąca niekiedy jego powikłaniem - choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, należą do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Roczna zapadalność na chorobę wrzodową w populacji osób dorosłych wynosi 1-2%. Ryzyko zachorowania w ciągu życia kształtuje się na poziomie 5-10%, częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (10).

Proces zapalny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego jest zjawiskiem bardzo złożonym, w którym zachodzą równocześnie zmiany morfologiczne, biochemiczne i immunologiczne. Jest to proces miejscowy, ale może mu towarzyszyć wiele objawów ogólnoustrojowych, będących następstwem uruchomienia ochronnych mechanizmów nieswoistych i swoistych, tj. immunologicznych. Nabłonek pokrywający błonę śluzową przewodu pokarmowego stanowi niewątpliwie nie tylko mechaniczną zaporę, ale także chemiczną, zdolną do unieszkodliwienia drobnoustrojów (np. kwas solny w świetle żołądka). Dalszym elementem ochraniającym jest sprawny odpływ wydzielin (soków trawiennych, żółci), bowiem każdy zastój wydzieliny może powodować zakażenie wtórne. Inną składową ochrony jest flora bakteryjna, która w warunkach równowagi biologicznej nie pozwala na rozwój patogennych bakterii i/lub grzybów (170).

Do mechanizmów nieswoistych, uogólnionych należą między innymi konstytucja i dyspozycja ustroju. Konstytucja obejmuje wszystkie właściwości fizyczne i psychiczne człowieka, genetycznie uwarunkowane oraz właściwości nabyte w kontakcie ze środowiskiem. Warunkuje ona indywidualność biologiczną człowieka. Dyspozycja natomiast oznacza skłonność (gotowość) do zachorowania na określone schorzenia, tak więc stanowi ograniczenie zdolności adaptacyjnej ustroju. Innymi czynnikami wpływającymi na siły obronne organizmu są: wiek, zaburzenia przemiany materii, zmiany patologiczne w szpiku, procesy nowotworowe, przebyte lub trwające leczenie, w tym leczenie immunosupresyjne lub cytostatyczne (76).

Postęp medycyny, jaki dokonał się w XX wieku, pozwolił ustalić przyczyny rozwoju niektórych chorób zapalnych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Do tzw. czynników agresji zalicza się kwas solny, czynniki

pobudzające wydzielanie kwasu solnego (np. gastryna, układ cholinergiczny, histamina), pepsynę, czynnik aktywujący płytki, wolne rodniki tlenowe, leki, w tym przede wszystkim niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykoidy, a także kwasy żółciowe oraz czynniki infekcyjne: zakażenie *Helicobacter pylori* (*H.pylori*; *Hp*), zakażenie wirusem cytomegalii, zakażenia grzybicze. Niewątpliwie, *H.pylori* oraz NLPZ, to obecnie najczęstsze przyczyny procesów zapalnych błony śluzowej żołądka (268).

Rozwój nauk mikrobiologicznych, znacząco poszerzył wiedzę na temat *H.pylori*, jego chorobotwórczości oraz skutecznych sposobów leczenia. Bakteria ta – jak udowadniają badania genetyczne ostatnich lat – choć kolonizuje organizm człowieka od początku ludzkości, to jej znaczenie (jako pojedynczego czynnika etiologicznego chorób przewodu pokarmowego) zostało wykazane dopiero stosunkowo niedawno. 30 lat temu, po raz pierwszy, dwaj badacze z Australii (Barry J. Marshall i J.Robin Warren) wyizolowali i wyhodowali z błony śluzowej żołądka *H.pylori* (272). Odkrycie to „zasługuje na miano jednego z najbardziej znaczących w dziedzinie mikrobiologii i gastroenterologii, gdyż - jak następnie dowiedziono - procesy zapalne błony śluzowej żołądka i dwunastnicy pozostają w bezpośrednim związku z zakażeniem tą bakterią (93,35). Otrzymana przez obu badaczy w 2005 roku Nagroda Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny „potwierdza przełomowe znaczenie tego odkrycia.

Obecnie infekcja *H.pylori* uznawana jest za jeden z najczęstszych czynników chorobotwórczych w schorzeniach górnego odcinka przewodu pokarmowego na świecie (15). Zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy może rozwinąć się u wszystkich zakażonych *H.pylori*, jednak tylko u 10-15% pacjentów stwierdza się obecność wrzodów trawiennych żołądka i dwunastnicy (14,233). Infekcja *H.pylori* przyczynia się do rozwoju chłoniaka żołądka typu MALT i raka żołądka (170), szczególnie wówczas, gdy do zakażenia dochodzi we wczesnym dzieciństwie. Szacuje się, że 80% wszystkich raków żołądka jest indukowane infekcją *H.pylori*. Dlatego też, w 1994 roku, *H.pylori* zaliczony został przez Światową Organizację Zdrowia do kancerogenów I klasy (118). Kosunen i wsp. w dużym 10-letnim badaniu udowodnili, że eradykacja *H.pylori* obniża częstość występowania raka żołądka (136). Korzystne działanie eradykacji w profilaktyce raka żołądka potwierdzili Uemura i wsp. (261). Praca Take'a pokazuje, że powstanie zmian przednowotworowych, nawet jeśli przeprowadzono leczenie przeciwbakteryjne, jest procesem

nieodwracalnym i sprawia, że w grupie pacjentów zakażonych *H.pylori* wskaźnik zachorowania na raka żołądka wynosi 0,30% na rok. Zaznacza się zależność między stopniem zapalenia zanikowego a ryzykiem rozwoju raka żołądka (253). Dlatego tak ważna jest wczesna eradykacja przed rozwinięciem się zaawansowanych zmian zanikowych. Stąd stale podnoszona jest kwestia badań przesiewowych mających na celu zapobieganie rozwojowi raka żołądka. Asaka postuluje, że skryning powinien obejmować oznaczanie stężenia pepsynogenu w surowicy krwi oraz przeciwciał przeciwko *H.pylori* (13). Szacuje on, że w ten sposób możnaby zapobiec 150 000 zgonów w ciągu 5 lat z powodu raka żołądka oraz obniżyć częstość występowania nowotworu o 80%-90% w ciągu 10 lat. Z tego powodu Shiota stoi na stanowisku, że każdy pacjent *H.pylori* dodatni, niezależnie od obrazu klinicznego, powinien zostać poddany terapii eradykacyjnej (229). Takie działanie posiada także korzystny aspekt ekonomiczny: pacjenci, po skutecznej terapii eradykacyjnej rzadziej odwiedzają lekarzy, zmniejsza się liczba hospitalizacji związanych z powikłaniami choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. (128,129).

Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności eradykacji są zmiany (i/lub modyfikacje) schematów terapeutycznych, opracowywane przez różne gremia specjalistów (62,171,241). W takie działanie wpisuje się koncepcja farmakologicznej modyfikacji leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia *H.pylori*, będąca przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej. Koncepcja ta, oparta jest na modyfikacji reakcji zapalnej błony śluzowej żołądka z włączeniem niestroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) nowej generacji, o nazwie Celekoksyb (Celebrex). Lek ten należy do grupy wybiórczych (selektywnych) inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2) (148,167))

Przyjmuje się, że zapalenie to zjawisko fizjologiczne - będące reakcją ustroju na ponadprogowe bodźce immunologiczne, zakaźne lub fizyczne. Celem rozwijającej się w odpowiedzi na te bodźce reakcji zapalnej jest ograniczenie uszkodzenia i przywrócenie stanu równowagi w ustroju.

Pobudzanie reakcji zapalnej lub w innym przypadku jej wygaszanie, ma z pewnością istotne znaczenie. W praktyce lekarskiej, za każdym razem staramy się identyfikować i eliminować czynnik, który działając w ponadprogowym nasileniu, rozpoczyna patologię zapalną. Często jednak, mimo stosowania terapii

przyczynowej np. przeciwbakteryjnej, proces zapalny przedłuża się lub wcale nie ustępuje.

Istotną rolę w warunkach zdrowia jak patologii (zwłaszcza w przebiegu zapalenia) odgrywa metabolizm kwasu arachidonowego. Przemiany kwasu arachidonowego istotne w inicjowaniu i podtrzymaniu reakcji zapalnej mogą przebiegać dwoma szlakami: z udziałem cyklooksygenaz - prowadząc do powstawania prostanoidów (prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu), lub z udziałem lipooksygenaz - prowadząc do powstania leukotrienów i lipoksyn.

Cyklooksygenaza 1 (COX-1) jest enzymem występującym w śluzówce żołądka w warunkach zdrowia. Pełni tam ważne dla integralności nabłonka funkcje poprzez wpływ m. in na przepływ krwi czy produkcję wodorowęglanów oraz poprzez katalizowanie powstawania endogennych prostaglandyn. Jej blokowanie (poprzez lek przeciwzapalny) przynosi zatem jednocześnie ograniczenie syntezy mediatorów zapalenia, a więc przynajmniej teoretycznie daje szansę na ograniczanie procesu (biorąc pod uwagę fakt, że uszkodzenie w błonie śluzowej jest procesem cytokinowo - zależnym), ale obniża stabilizację ważnych mechanizmów obronnych w błonie śluzowej.

Cyklooksygenaza 2 (COX-2), której istnienie i rola biologiczna zostały określone w ostatnim czasie, jest izoenzymem powstającym tylko w tkance zapalnie zmienionej (niezależnie od czynnika inicjującego zapalenie) (188) .

Z tej wiedzy rodzi się być może zasadne, a z pewnością intrygujące klinicznie pytanie, czy oto, poprzez zablokowanie COX-2 (np. niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym nowej generacji) wraz z jednoczasowym, standardowym leczeniem przyczynowym (antybiotyki, inhibitory pompy protonowej – IPP) - biorąc pod uwagę *Hp* zależny model zapalenia żołądka - można wpłynąć na wynik leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka. Postępowanie takie, zmniejszając tkankową zawartość zwłaszcza COX-2 (a tylko w niewielkim stopniu obniżając COX-1) winno teoretycznie poprawiać proporcje pomiędzy stężeniami COX-1 i COX-2 w miejscu zapalenia.

2. Zapalenia błony śluzowej żołądka .

Zapalenie błony śluzowej żołądka to złożony, wieloczynnikowy proces chorobowy wynikający z zaburzenia równowagi między działaniem czynników agresji i obrony. Jak podaje w swej rozprawie habilitacyjnej I. Ignyś (117) do 1990 roku klasyfikacja zapalenia błony śluzowej żołądka nie była w piśmiennictwie fachowym ustalona, a opisywano przede wszystkim zapalenie ostre i przewlekłe. W roku 1947 Schindler wprowadził podział zapalenia błony śluzowej żołądka na powierzchowne, zanikowe i przerostowe, a w 1973 roku Strickland i McKay zaproponowali zapalenie żołądka typu A (zanikowe - umiejscowione w trzonie żołądka) i B (zlokalizowane w okolicy przedodźwiernikowej), które uzupełnione zostało przez Glassa i Pichumoniego o typ AB (zanikowe zapalenie całego żołądka). W 1988 roku, Corraera zaproponował podział zapaleń żołądka na 5 grup, opierając się na kryteriach kliniczno-anatomicznych. Jednak dopiero przyjęta na Kongresie w Sydney w 1990 roku (System Sydney), a przedyskutowana w 1994 roku w Houston klasyfikacja zapaleń błony śluzowej żołądka, uwzględniła zależności endoskopowo-histologiczne i etiologiczne oraz pozwoliła na określenie stopnia nasilenia zmian w błonie śluzowej żołądka (58,59). Klasyfikacja zapaleń błony śluzowej żołądka oparta jest na topografii, morfologii i etiologii oraz podziale na dwie kategorie: z obecnością lub bez obecności zaniku (109). W oparciu o dane z piśmiennictwa ustalono, że *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) wywołuje dwa rodzaje zapaleń błony śluzowej żołądka:

przewlekłe aktywne zapalenie, zlokalizowane głównie w części odźwiernikowej, gdy trzon żołądka dotknięty jest tylko w niewielkim stopniu, które może utrzymywać się przez nieokreślony czas i tylko u niewielkiej liczby chorych predysponuje do powstania owrzodzenia dwunastnicy;

wielogniskowe zanikowe zapalenie błony śluzowej, MAG (ang.: *multifocal atrophic gastritis*) lub postępujące zapalenie błony śluzowej żołądka z metaplastją jelitową, PIP (ang.: *progressive intestinalized pangastritis*). Odpowiada to zapaleniu określanemu też jako AB zapalenie błony śluzowej żołądka. Zanikowe zapalenie wielogniskowe rozpoczyna się na krzywiźnie mniejszej, stopniowo rozszerzając się zarówno proksymalnie, jak i dystalnie, z intensyfikacją aktywności procesu. W tej postaci zapalenia częściej rozwija się owrzodzenie żołądka. Wiąże się ono również z wysokim ryzykiem nowotworzenia.

Wg Rubina (214) wyróżniamy trzy postaci przewlekłego zapalenia związanego z zakażeniem *H. pylori*, a mianowicie:

- skojarzone z owrzodzeniem dwunastnicy, lokalizowane głównie w części odźwiernikowej żołądka, DAG (ang.: *diffuse antral predominant gastritis*), w którym u 10-20% pacjentów dorosłych występuje metaplazja, a ryzyko rozwoju nowotworu jest niewielkie;
- związane z owrzodzeniem lub rakiem żołądka, zapalenie błony śluzowej całego żołądka, MAG (ang.: *multifocal atrophic gastritis*), które charakteryzuje się prawidłowym lub obniżonym wydzielaniem kwasu solnego, niszczeniem gruczołów, zanikiem błony śluzowej i metaplazją, określane mianem PIP, predysponujące do rozwoju raka żołądka;
- uogólnione zapalenie błony śluzowej żołądka bez obecności owrzodzenia, NUP (ang.: *non ulcer pangastritis*), z niewielką częstością występowania zaniku i metaplazji.

Czynniki środowiskowe, wśród nich: nawracające infekcje, nikotyna, sposób żywienia, mogą podtrzymywać odpowiedź immunologiczną błony śluzowej. Jednym z ważnych czynników prowadzących do powstania zmian zapalnych i owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego jest stres związany z uwalnianiem katecholamin. Miejscowa odpowiedź immunologiczna, to nacieki komórek plazmatycznych, neutrofilów, limfocytów i monocytów (117).

Zapalenie błony śluzowej żołądka określane jako „gastritis” jest procesem rozpoznawalnym na podstawie badania endoskopowego i histopatologicznego (96,273), któremu najczęściej nie towarzyszą żadne objawy kliniczne. W części przypadków zmian typu „gastritis” ,mogą być obecne objawy dyspeptyczne. Patologia ta zawsze była przedmiotem kontrowersji ze względu na brak korelacji między obrazem endoskopowym, klinicznym i histopatologicznym. W 1989 roku Towarzystwo Niemieckich Patologów wprowadziło pierwszą w historii etiopatogenetyczną klasyfikację zapaleń żołądka (wg. 135), w której wyróżniono:

1. Autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka (typ A).
2. Bakteryjno-zakaźne zapalenie błony śluzowej żołądka (typ B).
3. Chemiczne (indukowane chemicznie) zapalenie błony śluzowej żołądka (typ C).

Klasyfikacja ta jest o tyle ciekawa, że w następnych latach poszerzono opis poszczególnych typów zapalenia żołądka o zmiany histopatologiczne, co jest też jednym z głównych kryteriów obowiązującej aktualnie skali Sydney (z jej modyfikacją dokonaną przez patologów w Huston w 1994 roku). Wartość ustalonej skali została

bardzo wczesnie oceniona m.in. w pracach Sipponena i wsp (234) oraz Dixona i wsp (58) . Artykuły te zawierały m.in. praktyczne wskazówki dotyczące optymalizacji biopsji i oraz opisy typu „glossary” zmian endoskopowych i histopatologicznych.

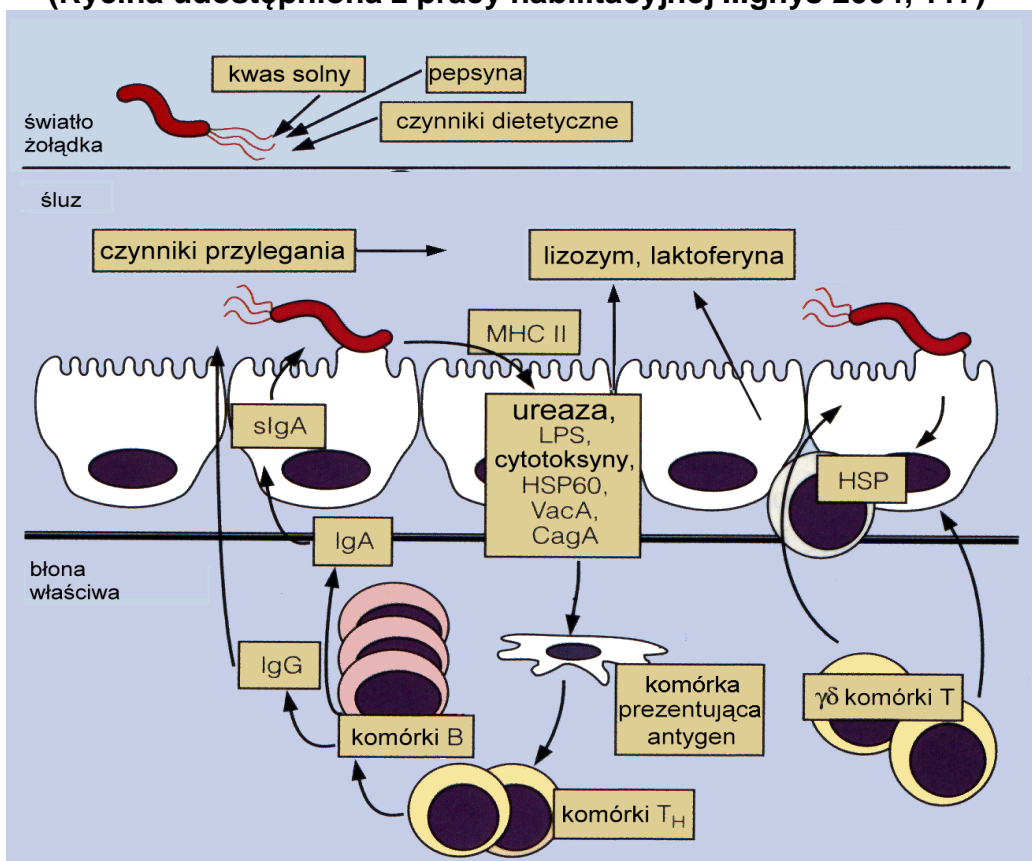
Najczęściej spotykanym zapaleniem żołądka jest zapalenie typu B, które stanowi 80-90% przypadków tej patologii (117). Ta postać „gastritis” jest nieuchronną konsekwencją zakażenia *Hp*. W badaniach klinicznych wykazano prawie 100%-ową korelację między obecnością bakterii w żołądku, a rozwojem zapalenia błony śluzowej (38,54). Zapalenie typu B rozpoczyna się zawsze, jako przewlekłe zapalenie okolicy przedodźwiernikowej i tam jest najsilniej wyrażone. Lokalizacja ta wiąże się z największym stopniem kolonizacji *Hp* w części antralnej (22). Zaobserwowano, że w obrazie histopatologicznym postać ta, charakteryzuje się dwoma elementami: zawsze obecnym naciekiem zapalnym i obecnymi w niektórych przypadkach zmianami nabłonkowymi. Stopień zapalenia zależy od stopnia nacieczenia błony śluzowej przez komórki plazmatyczne i limfocyty, a aktywność zapalenia jest przejawem stopnia nacieczenia błony śluzowej przez granulocyty obojętnochłonne. Również nasilenie zmian zapalnych koreluje ze stopniem kolonizacji *Hp* (262,263). Zmiany nabłonkowe obejmują zanik błony śluzowej oraz metaplazję jelitową i dotyczą około 28% przypadków zapaleń (117). Poza tym obserwuje się zwyrodnienie komórek nabłonka, zmniejszenie ilości śluzu, miejscowy przerost gruczołów i elementów układu chłonnego (117).

Drugą co do częstości występowania postacią zapalenia błony śluzowej żołądka jest zapalenie typu C, nazywane chemicznym, które stanowi 7-15% przypadków (117). Za główne czynniki wywołujące zapalenie typu chemicznego uważa się refluks żółciowy i NLPZ (246). Zmiany morfologiczne w przebiegu uszkodzenia śluzówki przez te czynniki obejmują oprócz cech zapalenia również przerost dołeczkowaty, powierzchniowy obrzęk i ubytki śluzu. Z tego powodu określenie „gastritis” zastąpiono terminem „gastropatii chemicznej”. Ponieważ powyższe zmiany można również spotkać w przebiegu zapalenia wywołanego zakażeniem *Hp* oraz w innych patologiach – „gastropatię chemiczną” rozpoznaje się po wykluczeniu innych przyczyn objawów dyspeptycznych (246).

Zapalenie błony śluzowej żołądka – to reakcja ustroju na ponadprogowe bodźce immunologiczne, zakaźne, chemiczne- egzo i endogenne lub fizyczne.

Celem rozwijającej się w odpowiedzi na te bodźce reakcji zapalnej jest ograniczenie uszkodzenia i przywrócenie stanu równowagi . (Ryc.1.)

**Ryc.1. Czynniki agresji oraz specyficzne i niespecyficzne mechanizmy obrony błony śluzowej żołądka wg Andersen i Holcka (9)
(Rycina udostępniona z pracy habilitacyjnej I.Ignyś 2004, 117)**



Do głównych czynników patofizjologicznych rozwoju zmian zapalnych w zakresie śluzówki żołądka zaliczyć należy :

- zasiedlenie śluzówki przez bakterię *Helicobacter pylori*.

Kolonizacja dotyczy głównie komórek nabłonka jednowarstwowego cylindrycznego błony śluzowej żołądka lub poza żołądkiem występuje w komórkach nabłonka metaplastycznego żołądkowego, w dwunastnicy.

Wyjątkowo sprzyjające warunki patogen odnajduje w antrum, co z kolei łączy się z obecnością śluzu wytwarzanego przez obficie tam występującą głęboką warstwę dołączkową.

W bezpośrednim kontakcie z powierzchnią nabłonka bakterie *H.pylori* działają uszkadzająco na otaczające tkanki poprzez uwalnianie swoistych cytotoksyn (toksyna wakuolizująca) i licznych enzymów (ureaza, fosfolipaza). Ureaza katalizuje rozkład mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla, co prowadzi do powstawania warunków do przetrwania zakażenia; toksyny zaś doprowadzają do powstawania wakuoli wewnątrzkomórkowych w cytoplazmie komórek nabłonka.

Stopień nasilenia zmian wynikających z kolonizacji tym patogenem zależy od miejscowego nasilenia infekcji i substancji cytotoksycznych produkowanych przez szczep patogenny oraz czasu trwania zakażenia i reakcji wielkości obronnych ustroju gospodarza.

- wsteczne zarzucanie zawartości dwunastniczej do żołądka.

Żółć, kwasy żółciowe i lizolecytyna mają szczególne działanie uszkadzające na śluzówkę żołądka prowadząc do rozwoju jej przewlekłego zapalenia.

Szkodliwe działanie tych substancji polega m.in. na powierzchniowym działaniu kwasów żółciowych (działanie detergentu) co w istotny sposób zmienia właściwości śluzu komórek warstwy dołeczkowej błony śluzowej żołądka prowadząc do cytolizy komórek nabłonkowych i uruchomienia powszechnie znanych mechanizmów reakcji zapalnej.

- endogenne i egzogenne substancje chemiczne.

Takie związki jak alkohol, niektóre farmaceutyki, w tym często leki oraz endotoksyny, których stężenia w surowicy krwi odpowiadają za objawy narządowe w takich patologiach jak: przewlekła niewydolność nerek czy wątroby, wywierają efekt cytopatyczny na komórki nabłonka walcowatego błony śluzowej żołądka (w podobny do powyżej omówionego sposób), prowadząc w konsekwencji do rozwoju różnych stanów zapalenia żołądka.

- czynniki psychogenne / zaburzenia emocjonalne/

Koncepcja powyższej teorii patogenetycznie opisana m.in. w pracy I.Ignyś (117) zakłada, że w wyniku długotrwałego napięcia psychicznego i związanej z nim wzmożonej aktywności zakończeń nerwu błędnego, dochodzić może do nadmiernej stymulacji komórek unerwionych efektorowo przez nerw X i w konsekwencji wzmożonego wydzielania kwasu solnego i pepsyny.

Ponadto, nadmierna - w stanie stresu - stymulacja adrenergiczna powoduje zaburzenia mikrokrażenia w związku z pogorszeniem się przepływu śluzówkowego w wyniku skurczu naczyń śluzówkowych.

Niedokrwienie krytyczne wybranych obszarów błony śluzowej może być z kolei istotnym mechanizmem promocji uszkodzeń stresowych, współuczestnicząc w uwalnianiu wazoaktywnych mediatorów reakcji zapalnej i wolnych rodników tlenowych .

- zaburzenie mechanizmów cytoprotekcji

W warunkach pełnego zdrowia, przy sprawnych mechanizmach cytoprotekcji w błonie śluzowej żołądka, występuje zjawisko ograniczania przepuszczalności nabłonka dla jonu wodorowego i innych czynników toksycznych oraz zwiększonego uwalniania śluzu, co pozwala na „wymywanie” substancji toksycznych.

Rolę ochronną spełniają także syntetyzowane w śluzówce prostaglandyny głównie PGE-2 oraz PGI-2 , a także zjawisko ich okresowej, stymulowanej wzrostem stężenia substancji potencjalnie toksycznych, nadprodukcji tzw. cytoprotekcji adaptacyjnej.

- zaburzenie motoryki – opóźnione opróżnianie żołądka.

Zaburzenia motoryki (ang.: *motor migrating complex - MMC*) zwłaszcza części przedodźwiernikowej żołądka (antrum), atonia całego żołądka może wystąpić w wielu stanach patologicznych.

Doprowadza do tych zaburzeń motorycznych także nadmierne pogrubienie warstwy mięśniowej ściany żołądka lub jej nacieczenie lub włóknienie albo też zmniejszenie liczby komórek zwojowych. Prowadzi to do spadku siły skurczu i osłabienia działania propulsacyjnego pompy antralnej, co w konsekwencji, poprzez rozciąganie części odźwiernikowej stymuluje wzmożone uwalnianie gastryny.

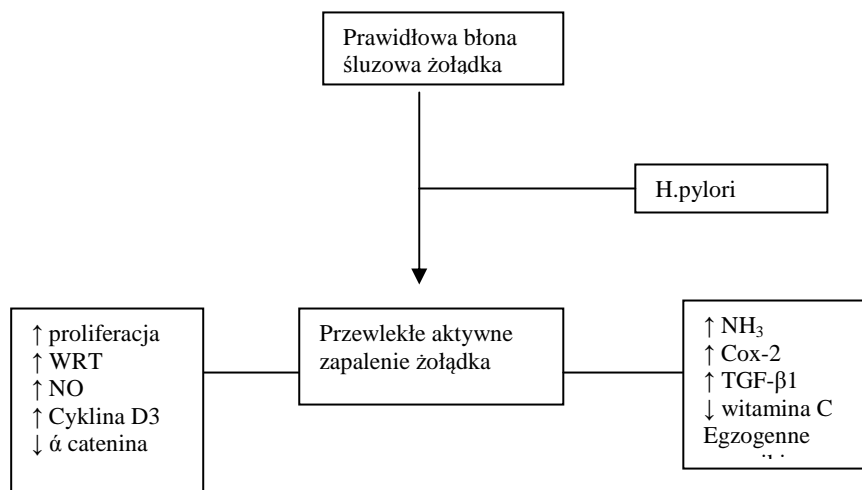
Powstawanie różnych stanów zapalnych żołądka indukowane jest przez krążące antygeny pokarmowe, bakteryjne, kwasy żółciowe, kwas solny i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Istotną rolę w tym procesie odgrywają mediatory zapalenia, takie jak: reaktywne formy tlenu (WRT), cytokiny, leukotrieny, neuropeptydy, tlenek azotu oraz czynnik aktywujący płytki (160,180,225). Ważnym mediatorem zapalenia jest interleukina IL-8, która aktywuje limfocyty T i zwiększa przepuszczalność śródbłonka naczyń. Lokalna reakcja immunologiczna może inicjować przewlekły, aktywny proces zanikowy błony śluzowej żołądka. W wyniku humoralnej odpowiedzi immunologicznej powstają immunoglobuliny: IgA, IgE, IgG, IgM (117). Szczególną rolę pełnią przeciwciała IgE, które wiążą się z receptorami bazoofilów produkujących histaminę, indukującą produkcję kwasu solnego,

przyczyniając się do uszkodzenia błony śluzowej oraz przewlekania procesu zapalnego (263).

Podstawowym warunkiem utrzymania integralności błony śluzowej żołądka jest ciągłość warstwy przylegającego śluzu oraz komórek nabłonka błony śluzowej. Śluz żołądkowy zapewnia ochronę przed czynnikami agresji zarówno endo- jak i egzogennymi, a szczególnie przed działaniem flory bakteryjnej (*H. pylori*). Jednym z mechanizmów działania *H.pylori* jest osłabienie integralności nabłonka błony śluzowej żołądka, poprzez wpływ bakteryjnego lipopolisacharydu, LPS (ang.: lipopolisacharids) na wzajemne oddziaływanie pomiędzy komórkami nabłonka i substancją międzykomórkową (115,297). Zaburzenie wiązania między śluzem i receptorami w komórkach nabłonkowych przez *H.pylori*, może prowadzić do utraty przednabłonkowego elementu ochrony błony śluzowej i odsłonięcia jej na szkodliwe działanie czynników zawartych w soku żołądkowym.

Schematyczne zestawienie udziału różnych mediatorów w wywołaniu i utrzymywaniu przewlekłego aktywnego zapalenia żołądka przedstawia ryc. 2.

**Ryc.2 . Czynniki biorące udział w przewlekłym aktywnym zapaleniu żołądka
(Rycina udostępniona z pracy habilitacyjnej I.Ignyś 2004,117)**



2.1. Klasyfikacja Sydney

W ocenie typów zapalenia błony śluzowej żołądka nieodzowne jest obecnie wykonanie badań endoskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stały się one, w ostatnich latach, szeroko dostępne. W związku z tym rozszerzyły się znacznie wskazania do ich wykonywania.

Wskazanie do wykonania tego badania stanowią najczęściej: bóle nadbrzusza, diagnostyka niedokrwistości, spadek masy ciała, stany gorączkowe, zaburzenia połykania, ocena procesu gojenia rozpoznanych patologii jak np. choroby wrzodowej, choroby refluksowej, zmian naczyniowych przełyku w chorobach wątroby, zmian histologicznych śluzówki np. metaplazji, czy też postępowanie w zakresie prewencji onkologicznej lub badania profilaktyczne. W praktyce klinicznej zdarza się, że obraz obserwowany przez endoskopistę, nie koreluje lub koreluje słabo z dolegliwościami lub stanem klinicznym badanego, a także notuje się brak korelacji z wynikami badania histopatologicznego. Zwrócili na to uwagę już w 1999 r. Calabrese i wsp. (36) Bardzo często, u pacjentów uważających się za zdrowych lub zgłaszających niewielkie dolegliwości, stwierdza się zmiany rumieniowo- obrzękowe (zlewające się), o różnym stopniu nasilenia. Badania populacyjne przekonują, że w grupie wiekowej 16-80 lat (u osób pozornie zdrowych) zapalenia powierzchniowe błony śluzowej żołądka występuje z częstością od 20 do 40% badanych, zaś zapalenie zanikowe od 10 do 60%.

Z uwagi na założony w pracy endoskopowy model badawczy w ocenie modyfikacji farmakologicznej leczenia zapalenia żołądka z użyciem jako narzędzia - klasyfikacji Sydney - uznano za celowe przedstawienie jej opisu w niniejszym podrozdziale. Do prawidłowego klasyfikowania zapalenia wymagane jest połączenie oceny klinicznej, endoskopowej i histologicznej. W klasyfikacji tej uwzględnia się oczywiście także etiologię (jeśli jest możliwa do ustalenia), lokalizację oraz zmiany histologiczne, takie jak: nasilenie zapalenia, aktywność, obecność zaniku błony śluzowej, metaplazję jelitową i infekcje *H.pylori* (96)

Zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Sydney, złożoną z części endoskopowej i z części histologicznej, wyróżnia się trzy główne typy zapalenia błony śluzowej żołądka:

- zapalenie ostre
- zapalenie przewlekłe
- postaci specjalne

Na podstawie badania histologicznego określamy także zakres zmian w obrębie żołądka: obejmujące tylko część przedodźwiernikową, trzon lub cały żołądek. Przewlekłe zapalenie żołądka - w oparciu o zmodyfikowaną klasyfikację Sydney (Updated Sydney System - 58,60), dzieli się na trzy główne grupy: nieatroficzne (niezanikowe), atroficzne (zanikowe) i formy specjalne.

Niezanikowe zapalenie przewlekłe (wywołane głównie zakażeniem *Helicobacter pylori*) dotyczy zwłaszcza części przedodźwiernikowej żołądka.

Zapalenie zanikowe w etiopatogenezie może mieć czynniki autoimmunizacyjne (wówczas obejmuje głównie trzon) lub zakażenie *H.pylori* (z lokalizacją wielogniskową w śluzówce żołądka).

Specjalne postaci zapalenia zgodnie z klasyfikacją Sydney to:

- zapalenie chemiczne wywołane refluksem żółciowym opuszkowo-żołądkowym lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi
- zapalenie ziarniniakowe – jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna, sarkoidozie, w odpowiedzi na ciała obce w śluzówce żołądka
- zapalenie eozynofilowe - do rozwoju którego mogą prowadzić reakcje nadwrażliwości pokarmowej
- zapalenie popromienne
- zapalenie limfatyczne, którego przyczyną są głównie reakcje nadwrażliwości np. na gluten, niektóre farmaceutyki, oraz zakażenie *H.pylori*
- zapalenie infekcyjne powodowane przez inne bakterie, oraz wirusy pasożyty i grzyby.

W ocenie makroskopowej (tj. oglądaniem obrazów endoskopowych) klasyfikacja z Sydney - wyróżnia:

- zapalenie rumieniowe lub wysiękowe
- zapalenie płaskonadżerkowe / aftowe/
- zapalenie wyniosłonadżerkowe/ grudkowe/
- zapalenie krwotoczne
- zapalenie zanikowe
- zapalenie przerostowe
- zapalenie refluksowe

W rozpoznaniu histopatologicznym określa się: rozległość zmian, prawdopodobną przyczynę zmian oraz dodatkowo takie cechy jak: nasilenie

zapalenia, aktywność zapalenia, obecność zmian zanikowych, obecność zmian metaplastycznych oraz obecność kolonizacji *H.pylori*. Zarówno klinicyści jak i patomorfologicy dążą do ustalenia optymalnej liczby wycinków, które należy pobrać i zbadać, aby prawidłowo rozpoznać choroby przewodu pokarmowego np. eozynofilowe zapalenie przełyku, zakażenie *H.pylori* czy niesowiste choroby zapalne jelit. Wymagana liczba wycinków jest ściśle określona w wytycznych jedynie w przypadku niektórych chorób np. przełyku Barreta i przewlekłego zapalenia żołądka.(286)

Ocena histologiczna (206) winna być dokonana na podstawie analizy mikroskopowej minimum 4 biopłatów z miejsc typowych (trzon, dno, część przedodźwiernikowa - antrum) oraz dodatkowego biopłatu z kąta żołądka i obligatoryjnie z każdej zmiany makroskopowej. O obecności zapalenia świadczą nacieki z limfocytów i komórek plazmatycznych w śluzówce żołądka. O aktywności zapalenia decydują nacieki z granulocytów wielojądrzastych (obojętnochłonnych). Zmiany cytoarchitektoniki błony śluzowej pod postacią zanikania elementów gruczołowych decydują o rozpoznaniu zaniku, natomiast zmiany pod postacią przemiany nabłonka żołądkowego w nabłonek jelitowy o rozpoznaniu zmian metaplastycznych. (234,235,286)

Jasne i jednoznaczne kryteria histologiczne, a także ich diagnostyczna i rokownicza wiarygodność powodują, że w praktyce coraz mniejsze zastosowanie mają testy czynnościowe wspomagające ocenę i zaawansowanie zmian rozpoznawanych w żołądku jak choćby oznaczanie pepsynogenów lub gastryny w surowicy krwi, czy oznaczanie kwasowości treści żołądkowej (292).

2.2. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy .

Choroba wrzodowa nadal stanowi problem populacji krajów uprzemysłowionych i jak wynika z badań epidemiologicznych, około 5-10% osób przeżyło w ciągu życia co najmniej jeden jej epizod (139). W USA rocznie notuje się 15 nowych przypadków na 1000 mieszkańców (194). Co prawda, w ciągu ostatnich 40 lat, obserwuje się spadek częstości występowania i umieralności z powodu choroby wrzodowej, jednak dotyczy to głównie owrzodzeń dwunastnicy, natomiast jak wykazały badania amerykańskie, liczba chorych zgłaszających się do lekarza z powodu choroby wrzodowej żołądka nie zmniejsza się (194). Co więcej, częstość powikłań choroby wrzodowej, najczęściej w postaci krwawienia z górnego odcinka

przewodu pokarmowego (gopp) zwiększa się, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (3,139). Należy to wiązać z powszechnością stosowania NLPZ i zakażenia *Hp*, które uznaje się najważniejsze czynniki ryzyka choroby wrzodowej.

Na początku XX wieku, kiedy to zwiększyła się częstość występowania choroby wrzodowej chorwacki lekarz K. Schwarz, przedstawił aktualną do dnia dzisiejszego teorię głoszącą, że „nie ma wrzodu bez kwasu”. W jej świetle, owrzodzenia trawienne powstają jako efekt samostrawienia błony śluzowej przez kwas solny i pepsynę zawarte w soku żołądkowym (226). Jest to następstwem zaburzenia równowagi między czynnikami agresji w postaci zwiększonej ilości soku żołądkowego (kwasu solnego i pepsyny) wydzielanego na drodze humoralnej i nerwowej, a czynnikami obronnymi błony śluzowej nazywanymi barierą śluzówkową (222, 240). Obecnie wiadomo, że w skład bariery śluzówkowej wchodzi (222):

- śluz i wodorowęglany wytwarzane przez komórki nabłonka, które umożliwiają utrzymanie prawie obojętnego pH na powierzchni błony śluzowej i blokują penetrację pepsyny do komórek nabłonka.
- przepływ śluzówkowy, którego rola polega na usuwaniu nadmiaru kwasu solnego w postaci jonów wodorowych i dostarczaniu buforujących go wodorowęglanów.
- mechanizmy naprawcze bariery śluzówkowej tj. ściśle przyleganie komórek nie pozwalające na wnikanie jonów H⁺ w głąb błony śluzowej i zdolność szybkiej regeneracji tych komórek.
- fosfolipidy na powierzchni błony śluzowej, które chronią ją przed wniknięciem rozpuszczalnych w wodzie substancji uszkadzających śluzówkę takich jak np. NLPZ.
- prostaglandyny zarówno hamują wydzielanie kwasu solnego i pepsyny jak i stymulują mechanizmy biorące udział w ochronie błony śluzowej (222). Przypuszcza się, że ich rola polega na pobudzaniu wydzielania wodorowęglanów i śluzu oraz na podtrzymaniu prawidłowego przepływu śluzówkowego (240), a nawet jego zwiększeniu (222). Wykazano również, że prostaglandyny chronią śluzówkę stabilizując błony komórkowe (72, 222).
- czynność motoryczna, oceniana na podstawie szeregu badań, z których wynika, że napięcie mięśni gładkich zarówno w naczyniach jak i w ścianie

żołądka, odgrywa istotną rolę w tworzeniu i zapobieganiu uszkodzeń błony śluzowej (222).

Poglądy na etiopatogenezę choroby wrzodowej zakładają, że co prawda kwas solny i pepsyna odgrywają w niej bardzo istotną rolę, niemniej jednak do powstania owrzodzenia (zwłaszcza w żołądku) niezbędne jest uszkodzenie bariery śluzówkowej (240). Powszechnie uznawany jest związek etiopatogenetyczny między infekcją *Hp*, a zapaleniem i chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy (173,174,183). Przemawiają za tym spostrzeżenia, że bakteria ta obecna jest w ponad 90% przypadków zapaleń żołądka, w 70-80%, przypadków owrzodzeń żołądka i w 90-95% przypadków owrzodzeń dwunastnicy (33, 112).

Uszkodzenie błony śluzowej żołądka jest także głównym działaniem niepożądanym stosowania NLPZ (2,53,108). Manifestuje się ono objawami dyspeptycznymi, obecnością nadżerek, zapaleniem lub owrzodzeniem błony śluzowej żołądka, a nierzadko krwawieniem z gopp (53, 222). Ocenia się, że uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego dotyczą 22-68% osób przewlekle leczonych NLPZ [9]. Według danych amerykańskich w grupie tej ryzyko powstania owrzodzenia wynosi 2-4% w kolejnym roku (240). Ze spostrzeżeń ostatnich lat wynika, że ryzyko uszkodzenia błony śluzowej żołądka istnieje w przypadku stosowania każdego leku tej grupy, chociaż nie w równym stopniu w zakresie gastrotoksyczności. (222).

Wszystkie inne czynniki predysponujące do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i powstania przewlekłego zapalenia lub choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy mają tylko charakter modyfikujący działanie infekcji *Hp* i NLPZ. Wymienia się wśród nich: palenie tytoniu, alkohol, sposób odżywiania, tryb życia (stres), inne leki jak np. glikokortykosteroidy oraz predyspozycję genetyczną (240). Większość z nich wpływa zarówno na zwiększenie wydzielania soku żołądkowego, jak i na uszkodzenie bariery śluzówkowej.

3. Zakażenie *Helicobacter pylori*.

Historia udziału zakażenia *H.pylori* w zapaleniu błony śluzowej żołądka sięga XIX wieku, kiedy to spiralne drobnoustroje zostały po raz pierwszy dostrzeżone w żołądku człowieka przez Jaworskiego w 1896 roku. Dopiero jednak doniesienia Warrena i Marshalla (173,174) zwróciły uwagę na ich

patogenny wpływ na błonę śluzową żołądka. U człowieka najbardziej poznanym jest *H.pylori* oraz rzadziej występujący *H. Heilmanni* (244).

Chan i wsp. (42,45) wyróżniają następujące możliwości zasiedlania żołądka przez *H. pylori*:

- w obrębie i pod warstwą śluzu przylegającego do komórek nabłonka
- wokół połączeń międzykomórkowych nabłonka
- dzięki wytworzeniu specjalnych struktur adherencyjnych, tzw. "przyczepów mostkowych" na powierzchni komórek.

Liczba bakterii jest głównym czynnikiem warunkującym stopień uszkodzenia nabłonka. Obecność połączeń może wskazywać na wirulencję *H.pylori*. Nie zaobserwowano zaburzeń ciągłości błony komórkowej ani wewnątrzkomórkowej lokalizacji *H.pylori* (42,45,124). Niekiedy jednak spostrzegać można te bakterie w świetle kanalików komórek okładzinowych (42,45,59).

U zainfekowanych osób *H.pylori* lokalizuje się początkowo w części przedodźwiernikowej żołądka (22). Gdy dochodzi do rozwoju metaplastyki żołądkowej stwierdza się obecność bakterii w dwunastnicy, przełyku. (57,59). Bakteria ta zawsze bytuje pod warstwą śluzu przylegającego do komórek nabłonka, wokół połączeń międzykomórkowych nabłonka, a także - dzięki wytworzeniu specjalnych struktur adherencyjnych, - tzw. „przyczepów mostkowych” - na powierzchni komórek.

Zakażenie *H.pylori* w błonie śluzowej żołądka wywołuje odpowiedź zapalną przebiegającą w dwóch etapach. Początkowo jest to ostre zapalenie, które trwa około 2-4 tygodni, charakteryzujące się przede wszystkim naciekiem zapalnym złożonym z neutrofilów. W fazie przewlekłej zapalenia dochodzi do powstania nacieku złożonego z plazmocytów, limfocytów T, makrofagów, komórek kwasochłonnych (91,127).

W trakcie adhezji *H.pylori* do komórek nabłonka dochodzi do ich wakuolizacji, co uruchamia wydzielanie interleukiny 8 (IL-8). Stanowi ona silny czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów. W efekcie wytwarza się miejscowy odczyn komórkowy. Zapoczątkowana wcześniej fagocytoza neutrofilów jest nieskuteczna i w konsekwencji uruchomiona zostaje produkcja swoistych przeciwciał wszystkich klas przez limfocyty B, które obecne są zarówno w błonie śluzowej jak i krwioobieg. Proces zapalny stopniowo przechodzi w fazę przewlekłą.

Dodatkowo, pobudzone neutrofile stanowią źródło mieloperoksydazy i aktywnych metabolitów tlenu takich jak: anion ponadtlenkowy czy rodnik

hydroksylowy o działaniu bardzo toksycznym dla komórki błony śluzowej żołądka. Związki te nasilają proces peroksydacji lipidów błon komórkowych i mitochondrialnych oraz degradację kwasu hialuronowego i kolagenu, czym pogłębiają proces zapalny. Aktywność enzymu antyoksydacyjnego - dysmutazy ponadtlenkowej – jest już wówczas niewystarczająca do unieczynnienia aktywnych metabolitów tlenu. Stałe uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak: czynnik martwicy nowotworów TNF- α , PAF, IFN- β , IL-1, IL-6, IL-8, leukotrieny - podtrzymuje proces zapalny. Na szczególną uwagę w patomechanizmie rozwoju procesu zapalnego błony śluzowej żołądka- indukowanego zakażeniem *H.pylori* - zasługuje IL-1. Wykazano, że podczas infekcji *H.pylori* następuje wzrost produkcji izoformy IL-1 β , która powoduje nasilenie reakcji zapalnych oraz hamuje wydzielanie kwasu solnego, W konsekwencji niedokwaśność w świetle żołądka oraz znaczny spadek poziomu witaminy C w soku żołądkowym indukują tworzenie nitrozwiązków. Wiąże się to nie tylko z rozprzestrzenieniem procesu zapalnego żołądka, z rozwojem zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, ale ostatecznie ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka żołądka (102). Jak wykazał Correa nieleczone zapalenie żołądka doprowadza z czasem do zanikowego zapalenia, które w pierwszej kolejności prowadzi do metaplastji błony śluzowej żołądka, a następnie dysplazji i raka żołądka (51). Stąd nadal aktualne jest stanowisko, że eradykacja *H.pylori* stanowi postępowanie prewencyjne w zapobieganiu rakowi żołądka (165).

Zakażenie *H.pylori* pobudza odpowiedź humoralną organizmu gospodarza z produkcją przeciwciał, przede wszystkim klasy IgG, skierowanych przeciwko bakterii. Za neutralizację *H.pylori* odpowiedzialna jest także sIgA, która wydzielana jest stale do światła przewodu pokarmowego, znajduje się na powierzchni błony śluzowej i stanowi miejscową barierę obronną.

W rozwój zapalenia błony śluzowej żołądka zaangażowane są również limfocyty pomocnicze Th1. Są one aktywowane przez cytokiny prozapalne wydzielane przez makrofagi, głównie IL-8, IL-12. Ta ostatnia doprowadza do produkcji dużej ilości IFN- γ i razem z nim promuje namnażanie się limfocytów Th1 oraz hamuje odpowiedź limfocytów Th2.

Limfocyty Th1 wydzielają mediatory prozapalne odpowiedzi komórkowej takie jak: IFN- β , TNF- α , IL-2. Powodują one dalsze uszkodzenie błony śluzowej żołądka, a nie wpływają na eliminację *H.pylori* (50,157).

H.pylori kolonizuje zazwyczaj błonę śluzową żołądka w części przedodźwiernikowej. Antygeny bakterii wraz z cytokinami prozapalnymi produkowanymi w toku procesu zapalnego, stymulują zwiększone wydzielanie gastryny i pepsynogenu I, czemu towarzyszy obniżenie stężenia somatostatyny i wzrost produkcji kwasu solnego (292).

Zakażenie *H.pylori* może wywołać autoimmunologiczny proces zapalny błony śluzowej żołądka. Reakcja ta charakteryzuje się produkcją przeciwciał skierowanych przeciwko komórkom okładzinowym żołądka. Zjawisko to tłumaczy się podobieństwem między bakteryjnym LPS, a antygenem Le erytrocytów obecnym na błonie komórek nabłonkowych żołądka. W takiej sytuacji zapalenie obejmuje cały żołądek, a następstwem jest zanik błony śluzowej żołądka z jej metaplastją jelitową (69).

Podsumowując, zakażenie *H.pylori* indukuje powolny, trwający nawet kilkanaście lat proces zapalny oraz stymuluje wadliwą odpowiedź immunologiczną ustroju. Taka sytuacja, przy niekorzystnych czynnikach środowiskowych, uwarunkowaniach genetycznych gospodarza, przy dużej zjadliwości szczepu *H.pylori*, doprowadza nieuchronnie do powstania przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i choroby wrzodowej.(55,115).

Badania ultrastrukturalne wykazały ścisły związek pomiędzy zakażeniem *H.pylori*, a zmianami degeneracyjnymi w nabłonku żołądka (60,110,294). Zanik warstwy śluzu, który towarzyszy zawsze obecności *H.pylori* zależy od liczby komórek bakterii, ich adherencyjności (108) lub obecności mucynazy (53,56). Uważa się również, że jakość śluzu zależy od obecności mucyny, która warunkuje jego żelową strukturę wynikającą z miejscowego podwyższenia pH soku żołądkowego, a nie z działania proteolitycznego bakterii (111). Zanik warstwy śluzu umożliwia przenikanie czynników uszkodzających błonę śluzową żołądka, m.in. kwasu solnego, soli żółciowych, leków itp. (30, 112). Do czynników wirulencji *H.pylori* zaliczane są jego LPS, których część rdzeniowa lipid-A posiada właściwości endotoksyny, a łańcuchy węglowodanowe, obok cytotoksyny wakuolizującej (ang.: VacA - vacuolating cytotoxin) i białka związanego z cytotoksyną CagA (ang.: cytotoxin-associated gene A protein), są cechą różniącą poszczególne szczepy (5,88,285). Dzięki jego niskiej aktywności cytotoksycznej i immunomodulacyjnej zakażenie przechodzi w postać przewlekłą (114).

Badania genetyczne *H.pylori* wykazały różnice między poszczególnymi szczepami związane z obecnością genów: *vac A*, kodującego wakuolizującą cytotoksynę *Vac A* i genu *cag A*, kodującego immunogenne białko *Cag A*. Proponuje się podział szczepów *H.pylori* na typ I o wysokiej i II, o niskiej patogenności, co związane jest z obecnością lub brakiem *Vac A* i *Cag A* (179,285).

Badania epidemiologiczne wskazują, że prawie wszystkie szczepy *H.pylori* posiadają gen *vac A*, ale tylko około 45%-60% cytotoksynę wakuolizującą *Vac A* (126,274). Ta ostatnia odpowiedzialna jest za wakuolizację i lizę komórek nabłonka, wydzielanie przez *H.pylori* neuraminidazy, białek szoku termicznego - HSP (ang.: *heat shock protein*), katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej. Ponadto, może blokować receptor komórkowy dla epidermalnego czynnika wzrostu, EGF (ang.: *epidermidis growth factor*). Nie zmniejsza jednak procesów regeneracyjnych i rozrostu nabłonka, których nasilenie obserwuje się w zakażeniu *H.pylori*.

Rola białka *CagA* nie została do końca poznana. Białko *CagA*, o masie cząsteczkowej 120-140 kDa kodowane jest przez gen *cagA*, który wchodzi w skład grupy genów określanych mianem "wyspy patogenności" (ang.: *cag pathogenicity island*). Gen *cagA* powiązany jest z procesem zapalnym i produkcją cytokin (125), a jego obecność może być przyczyną zanikowego zapalenia błony śluzowej, metaplazji i dysplazji, a także pośrednio krwotocznego zapalenia błony śluzowej żołądka u dzieci (130). Spośród innych czynników zjadliwości *H.pylori* wymienia się również gen *iceA* (ang.: *induced by contact villi epithelium gene A*) oraz białko *H.pylori*-NAP (ang.: *H.pylori neutrophil activating protein*), które biorą aktywny udział w rozwijającym się procesie zapalnym, zwiększając właściwości adhezyjne neutrofilów do komórek nabłonka i wzrost wydzielania IL-8 (138).

Szczepy produkujące *Vac A* i *Cag A* indukują występowanie odpowiedzi miejscowej w postaci zapalenia powierzchniowego, przewlekłego, a następnie zapalenia zanikowego, które stanowią podłoże rozwoju dysplazji oraz uogólnionej odpowiedzi immunologicznej (30,33,139,140). Zmiany wywoływane przez *H.pylori* to powolny, trwający kilka, a nawet kilkanaście lat postępujący proces zapalny (80,140,141,275).

Nasilenie namnażania *H.pylori* prowadzi do zwiększonego wydzielania gastryny (33,145) i pepsynogenu I (61). Jest to prawdopodobnie związane z bezpośrednią stymulacją komórek G przez antygeny *H.pylori* oraz pośrednio przez udział cytokin lub enterohormonów (104), lub jest wynikiem kompensacyjnego

wzrostu jej wydzielania na skutek zmniejszenia ilości komórek okładzinowych w trzonie (120). To z kolei powoduje zwiększenie wydzielania kwasu solnego w efekcie rozrostu masy komórek okładzinowych (30,145,146) prowadząc do rozwoju stanu zapalnego, owrzodzenia i metaplazji żołądkowej w dwunastnicy (30,149).

W nacieku zapalnym stwierdza się obecność niewielkiej liczby limfocytów B. Wśród limfocytów T przeważają posiadające markery CD 8 (42,57,150,152). Rozwojowi procesu zapalnego sprzyjać ma mniejsza liczba limfocytów CD 8 w porównaniu do liczby limfocytów wspomagających CD 4 (42,150). Zakażenie *H.pylori* może wyzwoić reakcję autoimmunologiczną i może stanowić przyczynę powstawania zmian w całej błonie śluzowej prowadzących do jej zaniku. Faller i wsp. (69) w surowicy 50-90% *H.pylori* dodatnich pacjentów spostrzegali obecność przeciwciał, skierowanych przeciwko komórkom okładzinowym żołądka.

Niezależnie od roli, jaką *H.pylori* odgrywa w patologii żołądka, początkowo zakażenie przebiega bezobjawowo lub subklinicznie. Po około 2-4 tygodniach ostrej fazy, zakażenie powraca w postaci zapalenia przewlekłego, lokalizując się w okolicy odźwiernika. Początkowo ostre zapalenie może rozwijać się dalej w sposób zróżnicowany. U części pacjentów zakażenie trwa, a proces chorobowy ogranicza się do okolicy odźwiernika z prawidłowym lub nieznacznym zapaleniem w obrębie trzonu żołądka. W następnej grupie, zakażenie postępuje w kierunku wieloogniskowego, zanikowego zapalenia obejmującego trzon i okolicę odźwiernika, a u niewielkiej liczby osób, bakterie są eliminowane spontanicznie (117). Przejście fazy ostrej zapalenia w proces przewlekły wynikać może z nieefektywnych mechanizmów obronnych gospodarza (15) oraz być następstwem wytwarzania przez *H.pylori* licznych enzymów i cytotoksyn (121). Wczesne zakażenie *H.pylori* oraz reakcje autoimmunologiczne mogą powodować wystąpienie zanikowego zapalenia żołądka (153,185,187) oraz sprzyjać powstawaniu metaplazji jelitowej i raka żołądka (13,74,297).

W ostatnich latach częściej rozpoznaje się zapalenie żołądka, natomiast nadal niewiele jest prac dotyczących zapalenia zanikowego i obecności ognisk metaplazji jelitowej. I.Ignyś w swej rozprawie habilitacyjnej (117) wyróżnia następujące typy metaplazji jelitowej (IM):

1. I typ, metaplazja kompletna, charakteryzuje się prostymi kryptami, regularną architekturą, z dojrzałymi komórkami kubkowymi, wydzielającymi sialomucyny i z obecnymi komórkami Panetha.

2. II typ, to nieregularne gruczoły z obecnością kilku lub nieobecnością komórek absorpcyjnych i komórek nabłonka walcowatego w różnych stopniach sekrecji sialomucyn, a sporadycznie sulfomucyn, z ewentualną obecnością komórek Panetha.
3. III typ, metaplasja niekompletna, obejmuje całkowicie zaburzoną architekturę o różnym stopniu uszkodzenia i różnicowania, większym, aniżeli w typie II. Komórki wydzielają przede wszystkim sulfomucyny, a komórki kubkowe zawierają sialomucyny i/lub sulfomucyny. Komórki Panetha zwykle nie występują.

Intestinalizację uważa się za stan przedrakowy, ale nie wszyscy badacze podzielają to stanowisko uważając, że jest ona swoistym odczynem błony śluzowej na czynnik patogenny. (114,134,143)

W przebiegu długotrwałego procesu zapalnego trzonu lub całego żołądka dojść może do niecałkowitego lub całkowitego zahamowania wytwarzania kwasu solnego, co może predysponować do zaniku tkanki gruczołowej wraz z komórkami okładzinowymi żołądka. Sprzyja to tworzeniu związków N-nitrozowych, które uznane są za czynniki prowadzące do metaplasji jelitowej i dysplazji (114).

Bardzo prawdopodobny wydaje się związek zakażenia *H.pylori* z chłoniakiem rozwijającym się z tkanki chłonnej związanej z błoną śluzową (MALT) (34,56). Opisywano, że wyższa częstość występowania raka żołądka i chłoniaka MALT pozostaje w zależności z wyższym odsetkiem zakażenia *H.pylori* w płu. Włoszech (87,0%) niż w Wielkiej Brytanii. Na podobną zależność między przewlekłym zakażeniem *H.pylori*, a rozwojem chłoniaka typu MALT oraz raka typu jelitowego zwrócili uwagę Marshall (177), Blaser (31) oraz Crowe (52). Proponuje się dla różnicowania pacjentów z chłoniakiem MALT i zapaleniem błony śluzowej żołądka z przerostem grudek chłonnych eradykację zakażenia *H.pylori* (244).

W warunkach fizjologicznych, w błonie śluzowej żołądka nie stwierdza się tkanki limfatycznej (grudki chłonne są nieobecne) (34). Pojawienie się elementów tkanki limfoidalnej jest wynikiem odczynu zapalnego związanego z zakażeniem *H.pylori* (197). Wykazano, że w grudkach chłonnych *H.pylori* aktywują limfocyty T, które stymulują proliferację komórek B. Nie stwierdzono ich obecności w żadnym innym stanie zapalnym. Chłoniaki MALT raczej nie występują w miejscach fizjologicznej obecności tkanki limfatycznej (np. migdałki, kępki Peyera), natomiast spostrzegane są w żołądku, tarczycy itp. (34). Na podstawie obserwacji Wyatta i

wsp. [76] zakażenie *H.pylori* inicjujące przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka może być przyczyną rozwoju chłoniaka MALT.

W 1994 roku *H.pylori* uznano za karcinogen klasy I (51,52). Prawdopodobne jest więc, że wczesne zakażenie *H.pylori*, czynniki genetyczne i środowiskowe są ważną determinantą rozwoju początkowo zapalenia ostrego błony śluzowej żołądka przechodzącego w proces przewlekły, powierzchniowy, a następnie zanikowego z metaplazją jelitową.

3.1. *H.pylori* - epidemiologia

Dane epidemiologiczne podają zróżnicowane liczby zakażonych *H.pylori* w zależności od wieku, rasy, czynników geograficznych, ekonomicznych – w tym od rozwoju ekonomicznego kraju (121,168,169,184). Według różnych autorów zakażenie to może dotyczyć od 20% do 80% populacji świata. Najczęściej jednak, zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się większość infekcji zostaje nabyta we wczesnym dzieciństwie (17,123). Wykazano też, że częstość zakażenia wzrasta o 0,1% z każdym kolejnym rokiem życia w krajach rozwiniętych, a o 3-10% w krajach rozwijających się (19,202,203).

Według najnowszych badań epidemiologicznych, w zależności od regionu geograficznego, przyjąć należy, że częstość występowania *H.pylori* w Europie wynosi około 30%-50%, w Azji średnio 71%, w Australii 15%. W Ameryce Północnej wartość ta waha się od 79% wśród ubogich Amerykanów do 7,5% wśród ludzi z dobrym statusem ekonomicznym. W Południowej Afryce częstość występowania *H.pylori* sięga poziom ok. 78% populacji (87,121).

Polska należy do państw o wysokim poziomie częstości infekcji *H.pylori*. Na podstawie przeprowadzonych w 2002 roku wielośrodkowych badań ustalono, że odsetek zakażonych dorosłych wynosi 70%-80%, zaś w grupie pediatrycznej od 0 do 18 lat sięga ok. 30%. (168,169)

Uważa się, że głównym rezerwuarem *H.pylori* jest przewód pokarmowy człowieka, gdyż jak dotąd, tylko z bioptatów błony śluzowej żołądka oraz ognisk jej metaplazji udało się wyhodować bakterie. Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż obecność materiału genetycznego *H.pylori* stwierdzono w płytce nazębnej, ślinie, treści żołądkowej, żółci, kale, a także w wodzie i glebie (50). Pomimo powyższych danych, nadal nie poznano ostatecznie dróg przenoszenia zakażenia (186) Najbardziej prawdopodobną wydaje się być droga oralno/oralna/fekalna (kontakt z

zakażonym człowiekiem lub zwierzęciem). Muhsen i współpracownicy wykazali, że posiadanie rodzeństwa zakażonego *H.pylori* stanowi silny, niezależny czynnik rozwoju infekcji *H.pylori* (193). Podobne wnioski końcowe sformułował Cervantes, który odnotował, że przewlekła infekcja *H.pylori* u starszego rodzeństwa zawsze doprowadza do kontaminacji dzieci młodszych. Pozostałe czynniki sprzyjające zakażeniu to: picie wody z nie komunalnych ujęć, więcej niż troje dzieci w gospodarstwie oraz kontakt z chomikami (40). Rozprzestrzenianie się infekcji zależy także w dużym stopniu od nieprzestrzegania zasad higieny, niskiej kultury i wiedzy na temat ochrony zdrowia (25). Choć wielu autorów podaje, że zakażona matka odgrywa znaczącą rolę w przekazywaniu infekcji *H.pylori* dzieciom, to jednocześnie wskazuje na protekcyjną rolę karmienia piersią przed zakażeniem *H.pylori* (18,191). Postuluje się bowiem, że zawarta w mleku kobiecym laktoferyna odgrywa najistotniejszą rolę w naturalnej protekcji. (257). Transmisja zakażenia *H.pylori* odbywa się również na drodze fekalno – oralnej, kiedy to do zainfekowania drobnoustrojem dochodzi przez spożycie zanieczyszczonych wydaliniami bądź wydzielinami produktów spożywczych, warzyw, wody oraz drogą żołądkowo – ustną, szczególnie istotną u personelu medycznego oraz u małych dzieci i niemowląt ze względu na ulewania i wymioty (5,202). W szerzeniu infekcji *H.pylori* istotną rolę przypisuje się również formom przetrwalnikowym, tj. kokoidalnym tego patogenu, które występują w warunkach niesprzyjających rozwojowi bakterii (55,124). Są one bardzo odporne na zmienne warunki fizyko – chemiczne. Forma ta, we właściwej niszy ekologicznej, ponownie przeistacza się w postać wegetatywną. Rozróżniamy dwie formy kokoidalne *H.pylori*: pierwsza z nich, tzw. duża, o rozrzedzonej cytoplazmie uważana jest za postać degeneracyjną o zmienionym metabolizmie i jest niezdolna do dalszego rozwoju. Druga postać - to forma mała, o gęstej cytoplazmie, charakteryzująca się zdolnością powrotu do postaci spiralnej.

3.2. *H.pylori* - etiopatogeneza.

H.pylori jest esowatą, Gram ujemną, mikroaerofilną pałeczką, o wielkości 2–4 µm, zakończoną na jednym z biegunów 2 do 6 witekami, dzięki którym bakteria może się poruszać ruchem spiralnym w śluzie żołądka. Budowa witek – zależna od Flagellin FlaA i FlaB - wpływa na zdolność bakterii do adhezji, czym warunkuje wirulencję *H.pylori*. Drobnoustroje rosną i namnażają się w temperaturze od 37 do 42°C, przy pH 4 –6 (30,175).

Produkcja dużej ilości czynników wirulencji, niektóre składniki ściany komórkowej *H.pylori* sprawiają, że dochodzi do rozwoju procesu zapalnego błony śluzowej żołądka gospodarza. Wszystkie szczepy bakterii wydzielają enzym – ureazę, która rozkładając mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla, alkalizuje środowisko, pozwala bakteriom pokonać niskie pH żołądka. W ten sposób *H.pylori* stwarza specyficzne dla siebie środowisko, warunkujące jego przeżycie. Powstały w wyniku reakcji amoniak działa destrukcyjnie na komórki produkujące śluz oraz na komórki okładzinowe, co sprzyja kolonizacji bakterii w świetle żołądka. Enzym ureaza złożona jest z dwóch podjednostek Ure-A, Ure-B oraz jonów niklu. Podjednostka Ure-A kodowana przez gen ure-A, odpowiada za neutralizację kwasu solnego, zaś druga kodowana przez geny ure-B i ure-G, wykazuje efekt cytotoksyczny prowadząc do zmian morfologiczno-czynnościowych w nabłonku żołądkowym. Rolą ureazy, oprócz rozkładania mocznika, jest także aktywacja prozapalnych cytokin takich jak: IL-6, IL-7, IL-8, IL-15 czy TNF -alfa oraz rekrutacja leukocytów (20). *H.pylori* należy do grupy bakterii produkujących tzw. biofilm, który zwiększa szanse na je przeżycie w warunkach niekorzystnych.

Cytotoksyna wakuolizująca VacA i białko CagA, to dwa kluczowe czynniki zjadliwości *H.pylori*, determinujące przebieg choroby, a w konsekwencji warunkujące wysoką bądź niską patogenność szczepu. W oparciu o badania genetyczne, które wykazały różnicę między szczepami *H.pylori* związane z obecnością genów vacA i cagA zaproponowano podział szczepów na dwa typy, o wysokiej (typ 1) i niskiej patogenności (typ 2). Typ 1 – VacA i Cag A dodatni stanowi ok.70% wszystkich szczepów europejskich, doprowadza do rozwoju choroby wrzodowej dwunastnicy, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka i raka żołądka. Typ II CagA i VacA ujemny powoduje łagodne formy zapalenia błony śluzowej żołądka.

Niektóre z tych właściwości zostały przedstawione także w 3. podrozdziale rozprawy: „Zakażenie *H.pylori*”.

Cytotoksyna wakuolizująca VacA – białko o masie cząsteczkowej 87 – 95 kDa - łączy się z receptorem błonowym, powoduje powstanie wakuoli w cytoplazmie komórek nabłonka (indukcja apoptozy) i w ten sposób wyzwala proces zapalny. VacA hamuje aktywację i proliferację limfocytów T.

Białko CagA, o masie cząsteczkowej 120 – 140 kDa, kodowane przez gen cagA, który wchodzi w skład grupy genów określanych mianem „wyspy patogenności” (ang.: *cag pathogenicity island*).

W obrębie tego samego regionu znajdują się również geny *picA* oraz *picB*, odpowiedzialne za uwalnianie cytokin prozapalnych, w tym IL – 8. Gen *cagA* występuje u około 60-70% szczepów *H.pylori* i wszystkie one produkują białko CagA. Zakażenie szczepami CagA-dodatnimi predysponuje do bardziej nasilonych zmian zapalnych i zanikowych błony śluzowej żołądka oraz zwiększa ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i gruczolakoraka żołądka (201). Uszkodzające działanie białka CagA polega na wywoływaniu zmian w cytoszkielecie komórek nabłonka żołądkowego gospodarza oraz aktywacji granulocytów obojętnochłonnych (223,99)

Uzupełniając treść podrozdziału 3 należy dodać, że zasiedlanie błony śluzowej żołądka przez *H.pylori* związane jest także z produkcją proteazy, lipazy i fosfolipazy, które ułatwiają penetrację bakterii, przez śluz żołądka. Szczególnie ważna jest produkcja fosfolipazy C – enzymu hydrolizującego lecytyny (składnik błon komórkowych). Aktywność tego enzymu powoduje bezpośrednią destrukcję tkanki, a pośrednio wpływa na komórki gospodarza poprzez uwolnienie wewnątrz tkanki biologicznie aktywnych składników (122).

Ważną rolę w kolonizacji *H.pylori* odgrywa także lipopolisacharyd (LPS), który stanowi składową ścianę komórki bakterii. Jego niska aktywność endotoksyczna i immunomodulująca powoduje, że infekcja utrzymuje się i przechodzi, poprzez fazę ostrego zapalenia, w stan przewlekły (237). Podobna budowa LPS do struktury antygenów grup krwi Lewis x i Lewis y zapewnia *H.pylori* tzw. mimikrę antygenową. Skutkuje to produkcją przeciwciał anti-Lewis xy, które mogą reagować z komórkami gospodarza wykazującymi ekspresję tych genów, a w konsekwencji wywoływać procesy autoimmunologiczne. Doprowadza to nieuchronnie do niszczenia komórek okładzinowych gruczołów żołądkowych i zaniku błony śluzowej żołądka.

Zakażenie *Helicobacter pylori*, zaś szczególnie zakażenie szczepem o dużej wirulencji, prowadzi w konsekwencji do masywnej i długotrwałej kolonizacji błony śluzowej żołądka osoby zakażonej, do modulacji miejscowej oraz ogólnej reakcji immunologicznej ustroju gospodarza, umożliwiającej wieloletnie trwanie zakażenia i w konsekwencji jego cytopatyczny i histopatyczny wpływ na błonę śluzową prowadząc do rozwoju, zaniku oraz owrzodzeń czy też onkogenezy (179,294). Bakteria w żołądku jest mobilna i porusza się w obrębie śluzu pokrywającego

nabłonek. Kolonizując błonę śluzową poprzez adhezje do jej glikolipidowych receptorów, dzięki istnieniu warunków mikroaerofilnych drobnoustroje uzyskują warunki do namnażania. Szczepy o wysokiej toksyczności zdolne są do ekspresji cytotoksyn do wnętrza komórek nabłonkowych doprowadzając do ich wakuolizacji, ekspresji m.in. interleukin prozapalnych – IL8, IL1b oraz czynnika martwicy nowotworów TNF- alfa, co w konsekwencji prowadzi do ich śmierci. Wykazano, że zakażenie wpływa na spadek sekrecji alkalicznego śluzu, przez komórki błony śluzowej, co sprzyja penetracji jonów wodorowych w głąb śluzówki, promując uszkodzenie i ogniskowa metaplazję. Obecność zakażenia aktywuje też odruchy wago-wagalne w wyniku czego dochodzi do hamowania uwalniania somatostatyny z komórek D, wywołując wtórnie hipergastrynemię i dalej hipersekrecję kwasu solnego przez komórki okładzinowe.

Prawidłowa, wolna od infekcji *H.pylori* błona śluzowa żołądka, wykazuje dużą aktywność cyklooksygenazy 1 (COX-1). Enzym ten katalizuje przemiany kwasu arachidonowego z wytworzeniem prostaglandyn, działających ochronnie na nabłonek poprzez wzmożenie syntezy śluzu i wzmożenie przepływu krwi przez błonę śluzową COX-1 hamuje także ekspresję COX-2, swoistej dla ognisk zapalnych, która pojawia się i jej aktywność narasta, wkrótce po inokulacji bakterii *H.pylori*. Proces indukcji COX-2 wraz z cytotoksycznym działaniem cytokin prozapalnych, wolnych rodników tlenowych (zjawisko stresu oksydacyjnego) jest uważany za jeden z wiodących mechanizmów w patogenezie uszkodzenia błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia *Helicobacter pylori*. Wzmoczona ekspresja COX-2, kluczowego enzymu w produkcji prostaglandyn, szczególnie typu E, w zakażonej błonie śluzowej żołądka jest odpowiedzialna za wzmożoną proliferację komórek, hamowanie apoptozy, angiogenezę, a także transaktywację receptorów dla czynników wzrostowych takich, jak: naskórkowy czynnik wzrostu /EGF/, śródbłonkowy czynnik wzrostu/ VEGF/, transformujący czynnik wzrostu /TGF alfa/ co stanowi istotny czynnik ryzyka karcinogenezy. Czynniki te silnie aktywizują podziały komórkowe w obrębie strefy proliferacyjnej gruczołów żołądkowych, zwłaszcza komórek macierzystych pnia (ang.: *stem cells*), krążących we krwi szpikowych komórek macierzystych (BMC) sprzyjając mutacjom w genomie. Stało się zatem oczywiste, że eradykacja może przywrócić – choćby w części, integralność błony śluzowej, powstrzymać przebieg zapalenia i uszkodzenia błony śluzowej żołądka. Z powyższych rozważań można także wyprowadzić założenie, które stało się celem

rozprawy doktorskiej, że modyfikacja reakcji zapalnej, prowadzona równolegle do procesu eradykacji zakażenia - poprzez ograniczanie aktywności COX-2 - może przyczynić się do: a/ zmiany w przebiegu samej eradykacji, b/ przebiegu zapalenia poprzez zmiany aktywności mediatorów zapalenia o działaniu cytotoksycznym i wzrostu aktywności czynników cytoprotekcyjnych, prowadząc do przyspieszenia procesów naprawczych w błonie śluzowej, skolonizowanej wirulentnym szczepem *H.pylori*.

3.3. *H.pylori* - diagnostyka

Metody diagnostyczne stosowane do wykrywania zakażenia *H.pylori* można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich to badania inwazyjne, które wymagają pobrania wycinków błony śluzowej żołądka podczas gastroduodenoskopii. Warto nadmienić, że tylko endoskopia pozwala ocenić zarówno samą infekcję *H.pylori*, jak również jej następstwa kliniczne.

Do badań inwazyjnych zaliczamy : szybki test ureazowy, badanie histologiczne, badanie mikrobiologiczne (hodowla bakteryjna/PCR).

Test ureazowy – w przeciwieństwie do pozostałych wyżej wymienionych metod – w sposób pośredni wykrywa obecność *H.pylori*. Wykorzystuje on właściwości *H.pylori* do produkcji enzymu - ureazy, która rozkłada mocznik – zawarty w podłożu testu – do amoniaku i dwutlenku węgla, co powoduje alkalizację środowiska i zmianę zabarwienia bibuły testowej. Przyjmuje się, że praktyczna wartość testu ureazowego zależy nie tylko od swoistości (do 98%) i czułości (90%-95%) tej metody, ale także od szybkości czasu odczytu, gdyż ta cecha powoduje, że jest on pomocny w podjęciu decyzji o ewentualnej wczesnej terapii (300). Ostateczny odczyt testu powinien być wykonany po 24 godzinach. Wyniki fałszywie ujemne obserwuje się u osób z czynnym lub niedawno przebyłym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, lub u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, antagonistą receptora H₂, antybiotykami czy preparatami bizmutu. Wyniki fałszywie dodatnie otrzymuje się rzadko, przy aktywności ureazowej innych bakterii, np. *Klebsiella*, *Proteus*. Badania histologiczne i mikrobiologiczne wykazują mikroorganizmy bezpośrednio w bioptatach błony śluzowej żołądka, uzyskanych podczas badań endoskopowych. Podkreślić należy, że hodowla *H.pylori* wraz z oznaczeniem lekowrażliwości bakterii zalecana jest wówczas, gdy podjęte uprzednio

próby eradykacji nie przyniosły rezultatu, lub gdy pacjent jest uczulony na stosowany rutynowo w eradykacji antybiotyk.

Badanie histologiczne odznacza się wysoką czułością i specyficnością, wynosi odpowiednio 85–90% i 90-95% (215). Biopłaty błony śluzowej żołądka barwi się rutynowo hematoksyliną i eozyną, ale w celu uwidocznienia obecności *H.pylori* używa się również barwienia zmodyfikowaną metodą Giemzy lub metody srebrowej Warthina – Starry`ego (284). Obecnie wycinki błony śluzowej oceniane są w oparciu o klasyfikację zapaleń błony śluzowej żołądka, która przyjęta została na Kongresie w Sydney w 1990 roku, a zmodyfikowana w 1994 roku w Houston (96). Klasyfikacja ta uwzględnia zależności endoskopowo - histologiczne i etiologiczne zmian zapalnych. Podczas oceny histologicznej zwraca się uwagę na zaawansowanie procesu zapalnego, jego aktywność, istnienie zaniku błony śluzowej żołądka lub metaplazji jelitowej, obecność pałeczek *H.pylori* (58).

Druga grupa metod diagnostycznych służących wykrywaniu zakażenia *H.pylori*, to testy nieinwazyjne, na podstawie których pośrednio ocenia się zakażenie tym patogenem. Wśród nich wymienić należy: badania serologiczne, antygenowy test kałowy (ELISA) , czy mocznikowy test oddechowy (wg 6). Udział badań serologicznych, których czułość i swoistość sięga 88% - 95%, w diagnostyce *H.pylori* ogranicza się obecnie do ich zastosowania w badaniach przesiewowych, epidemiologicznych. Tłumaczy się to faktem, że dodatni ich wynik nie zawsze świadczy o aktualnie trwającej infekcji, a jedynie o obecności przeciwciał przeciw *H.pylori*. Te z kolei mogą się utrzymywać przez okres 6-12 miesięcy po eradykacji bakterii (134). *H.pylori* Nie pozwala on jednak na dokładną ocenę leczenia eradykacyjnego. Mocznikowy test oddechowy, który odznacza się bardzo wysoką czułością (powyżej 97%) i swoistością (powyżej 98%), co czyni go tak wiarygodnym jak „złoty standard”, uważany jest za najlepszą metodę w diagnostyce *H.pylori*. Wykorzystuje on aktywność enzymatyczną bakteryjnej ureazy. Test rozpoznaje zarówno aktywną infekcję, jak również służy monitorowaniu efektywności jej leczenia (181). Podejrzewając u pacjenta infekcję *H.pylori*, a nie mając do dyspozycji mocznikowego testu oddechowego, powinno się dążyć do przeprowadzenia dwóch testów diagnostycznych. Bowiem żadna z dostępnych innych metod nie jest wystarczająco czuła i swoista. Za tzw.„złoty standard” („Gold Standard”) przyjmuje się łączne wykonanie testu ureazowego i badania histologicznego, osiągając prawie 100% wykrywalność *H.pylori* (63).

3.4. *H.pylori* – leczenie.

Wskazania i zasady terapii zakażenia *H.p* wymagają okresowych aktualizacji wytycznych. Zmieniająca się wrażliwość bakterii na stosowane leki przeciwbakteryjne, specyfika populacji, zapadalność na niektóre choroby to jedne z ważniejszych czynników wpływających na ich modyfikacje. Takie modyfikacje europejskie opublikowane zostały w 2012 r., zaś w Polsce w 2013 r.(168,172).

W 2005 roku Europejska Grupa Robocza do spraw *H.pylori* zaktualizowała wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia *H.pylori* (Konsensus Maastricht III), które zostały opublikowane w 2007 roku (171). Prawie w tym samym czasie Grupa Robocza do spraw *Helicobacter pylori* Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego ogłosiła w 2008 r.,(62) że wskazania do eradykacji *H.pylori*, to następujące stany kliniczne dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego: choroba wrzodowa żołądka, choroba wrzodowa dwunastnicy, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie, przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej oraz zapalenie błony śluzowej żołądka (biorąc pod uwagę fakt, iż najczęściej u zakażonych obserwuje się progresję zmian zapalnych prowadzących do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka z obecnością metaplazji jelitowej) (34,62,140). Za uzasadnione uważa się także zastosowanie leczenia eradykacyjnego w przypadku: zmian przedrakowych, resekcji żołądka z powodu wczesnego raka, występowania raka żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa), obecności polipów gruczolakowatych i hiperplastycznych żołądka, chłoniaka żołądka typu MALT, choroby Menetriera, przewlekłego leczenia NLPZ, dyspepsji czynnościowej oraz na życzenie pacjenta po konsultacji z lekarzem (62). Z uwagi na udowodnioną rolę zakażenia *H.pylori* w niedokrwistości z niedoboru żelaza o niewyjaśnionej przyczynie oraz w małopłytkowości samoistnej, choroby te stanowią wskazanie do podjęcia terapii eradykacyjnej (62,291).

Długotrwały efekt leczniczy jest możliwy tylko przy pełnej eradykacji bakterii, tj. nieobecności *H.pylori* po 4-6 tygodniach od zakończenia terapii (66,262). Zależy on od doboru antybiotyków lub chemioterapeutyków, wrażliwości szczepów *H.pylori* na stosowane leki, długości czasu leczenia, jak również dyscypliny pacjentów, stosowania przez nich używek (palenie papierosów czy picie kawy zmniejszają skuteczność leczenia eradykacyjnego) (196,217).

Za skuteczne modele terapeutyczne uważa się te, które zapewniają eradykację bakterii u ponad 80% leczonych. Oporność *H.pylori* na antybiotyki jest

jednym z najważniejszych czynników determinujących powodzenie terapii. Obserwuje się zróżnicowanie występowania zjawiska lekooporności szczepów *H.pylori* w zależności od kraju, a nawet jego regionów, przynależności do grupy etnicznej. Niewątpliwie sposoby leczenia, dobór leków stosowanych na danym obszarze odgrywają istotną rolę w jego kształtowaniu (168,172).

Przeprowadzone w Polsce, wielośrodkowe badania dotyczące wrażliwości wyizolowanych szczepów bakteryjnych na stosowane leki, ujawniły wysoką oporność na klarytromycynę i metronidazol oraz pełną wrażliwość na amoksycylinę, cyprofloksacynę i tetracyklinę. Przyjmuje się, że łączna oporność na klarytromycynę wynosi 28%, przy czym pierwotna oporność (przed leczeniem) sięga 22% i jest zdecydowanie wyższa u dzieci niż u dorosłych, zaś wtórna (po leczeniu), kształtuje się na poziomie 54%. Jednocześnie odpowiednie wartości oporności na metronidazol wynoszą 41% i 68%. W przypadku tego leku nie odnotowano istotnych różnic w zależności od regionu kraju, ani między populacją pediatryczną i dorosłych (75). Badanie wykonane w 2002 roku w makroregionie wielkopolskim przez Klincewicz i wsp. wykazały oporność na metronidazol w grupie 1200 przebadanych dzieci aż w 45%, zaś na klarytromycynę w 18%. (132,133)

Z uwagi na wykazany, tak wysoki poziom pierwotnej oporności na klarytromycynę i metronidazol, nie zaleca się stosowania obu tych leków jednocześnie. W doborze właściwego zestawu terapeutycznego należy także wziąć pod uwagę, że klarytromycyna towarzysząca w schemacie eradykacyjnym amoksycylinie, pomimo mniejszej oporności na ten lek, powoduje większy spadek skuteczności leczenia niż metronidazol ze swoim wyższym odsetkiem lekooporności. Udowodniono, że łączne zastosowanie amoksycyliny z klarytromycyną, gdy mamy do czynienia ze szczepem opornym na klarytromycynę, obniża skuteczność terapii do 18%. W analogicznej sytuacji, zastosowanie metronidazolu zmniejsza powodzenie leczenia do 64%. Dodatkowo podkreśla się, że wydłużając czas stosowania metronidazolu bądź stosując większe jego dawki, zwiększa się szansę na skuteczną eradykację (67,224).

Polska Grupa Robocza, jako schemat pierwszego rzutu rekomenduje terapię potrójną złożoną z: inhibitora pompy protonowej (IPP) podawanego 2 x na dobę, amoksycyliny (AMX) 2 x 1,0g/dobę, metronidazolu (MTZ) 2 x 0,5g/dobę. Czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni. Dopuszcza się schematy z klarytromycyną (GL) w dawce 2 x 0,5g/dobę dopiero po nieskuteczności pierwszego schematu. Jako

terapię pierwszego rzutu zaleca się również terapię poczwórną: IPP, metronidazol 4x 0,25g/dobę, tetracyklina 4 x 0,5g/dobę, sole bizmutu 4 x 0,12g/dobę.

Jako terapię drugiego rzutu proponuje się schematy trójlekowe z udziałem tetracykliny lub terapię czteroskładnikową stosowane przez 14 dni (62).

Niektórzy autorzy postulują użycie dotychczas niestosowanych rutynowo antybiotyków, w tym np. fluorochinolonów (zwłaszcza lewofloksacyny), szczególnie u osób, u których zawiodła terapia drugiego rzutu (224). Warto podkreślić, że wybór terapii trzeciego rzutu powinien być poprzedzony badaniem mikrobiologicznym z oceną wrażliwości izolowanych szczepów bakteryjnych na antybiotyki (267).

W ostatnich latach prowadzone są badania kliniczne nad nowymi formami leczenia zakażenia *H.pylori*. Obiecujące wyniki w postaci wysokiego odsetka eradykacji (90%) przynosi terapia sekwencyjna, która składa się z dwóch etapów terapeutycznych 5- lub 10-dniowych. Polega ona – jak sama nazwa mówi – na sekwencyjnym podawaniu antybiotyków standardowo stosowanych w terapii zakażenia *H.pylori* (259).

Nowatorskim podejściem do leczenia infekcji *H.pylori* jest leczenie adiuwantowe, czyli uzupełniające w stosunku do leczenia standardowego. Probiotyki, które posiadają działanie bakteriostatyczne oraz zmniejszają adhezję bakterii do nabłonka żołądkowego, wspomagają terapię eradykacyjną. Takie związki jak kwas cytrynowy, witaminy antyoksydacyjne A, C i E, żurawina, wyciągi z owoców jagodowych, grejpfrutów pełnią również rolę adiuwantów (128,227,293)

Podsumowując powyższe rozważania stwierdzić należy, że jednym z najtrudniejszych problemów związanych z leczeniem infekcji *H.pylori* jest odpowiedź na pytanie – kogo leczyć? Ze względu na powszechność zakażenia i często bezobjawowy jego przebieg nie wydaje się celowe leczenie wszystkich osób, u których stwierdza się infekcję. Konsensusy z Maastricht III i IV/Florence (171,172,256) zajmują w tym zakresie następujące stanowisko:

Wskazania bezwzględne do leczenia:

- a) choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy niezależne od występowania niszy wrzodowej i niezależnie od występowania objawów klinicznych
- b) chłoniak żołądka typu MALT
- c) zapalenie żołądka z dużymi zmianami histologicznymi w postaci zaniku metaplazji lub dysplazji
- d) wczesny okres po resekcji żołądka z powodu raka.

Leczenie zalecane:

- a) dyspepsja niewrzodowa
- b) występowanie raka żołądka w rodzinie
- c) refluks żołądkowo-przełykowy, leczony inhibitorami pompy protonowej (PPI)
- d) przewlekłe leczenie NLPZ
- e) stan po resekcji żołądka z powodu choroby wrzodowej.

Wskazania niepewne:

- a) pacjenci bezobjawowi
- b) schorzenia poza przewodem pokarmowym jak np. choroba wieńcowa.

Jednakże ze względu na specyfikę i odrębność uwarunkowań środowiskowych i socjoekonomicznych w Polsce, Grupa Robocza ds. *Helicobacter pylori* powołana przez Zespół Konsultanta Krajowego ds. Gastroenterologii ustaliła odrębne zasady postępowania z osobami zakażonymi *H.pylori* w naszym kraju (242). Różnice w porównaniu z ustaleniami z Maastricht polegają na podziale wskazań pewnych, co odpowiada grupie wskazań bezwzględnych, poszerzonej o stany po resekcji żołądka z powodu choroby wrzodowej oraz stany po resekcji żołądka z powodu raka żołądka bez względu na czas od zabiegu. Wśród wskazań względnych znalazły się wszystkie zalecane przez konsensus europejski, z wyjątkiem chorych przewlekłe leczonych NLPZ. Zgromadzono wystarczającą ilość dowodów na celowość i skuteczność terapii eradykacyjnej u chorych z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy (92,111,145,146,176). Natomiast leczenie eradykacyjne osób stosujących przewlekłe NLPZ, chorych z NUD oraz stosujących przewlekłe IPP będą obecnie największe kontrowersje, co do swej zasadności.

Ostatnie europejskie wytyczne dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* zostały opublikowane w 2012 r. (172). Dalszy postęp dotyczący epidemiologii zakażenia *H.pylori*, relacji pomiędzy gospodarzem a drobnoustrojem, krytyczna ocena znaczenia zakażenia *H.pylori* w różnych chorobach poza przewodem pokarmowym, a zwłaszcza zmieniająca się wrażliwość bakterii na stosowane leczenie przeciwbakteryjne powodują, że niezbędne są okresowe aktualizacje wytycznych postępowania w zakażeniu *H.pylori*. Stanowisko takie uzasadnione jest również tym, że w Polsce odsetek zakażonych w populacji dorosłej jest bardzo wysoki i wynosi ponad 84%.

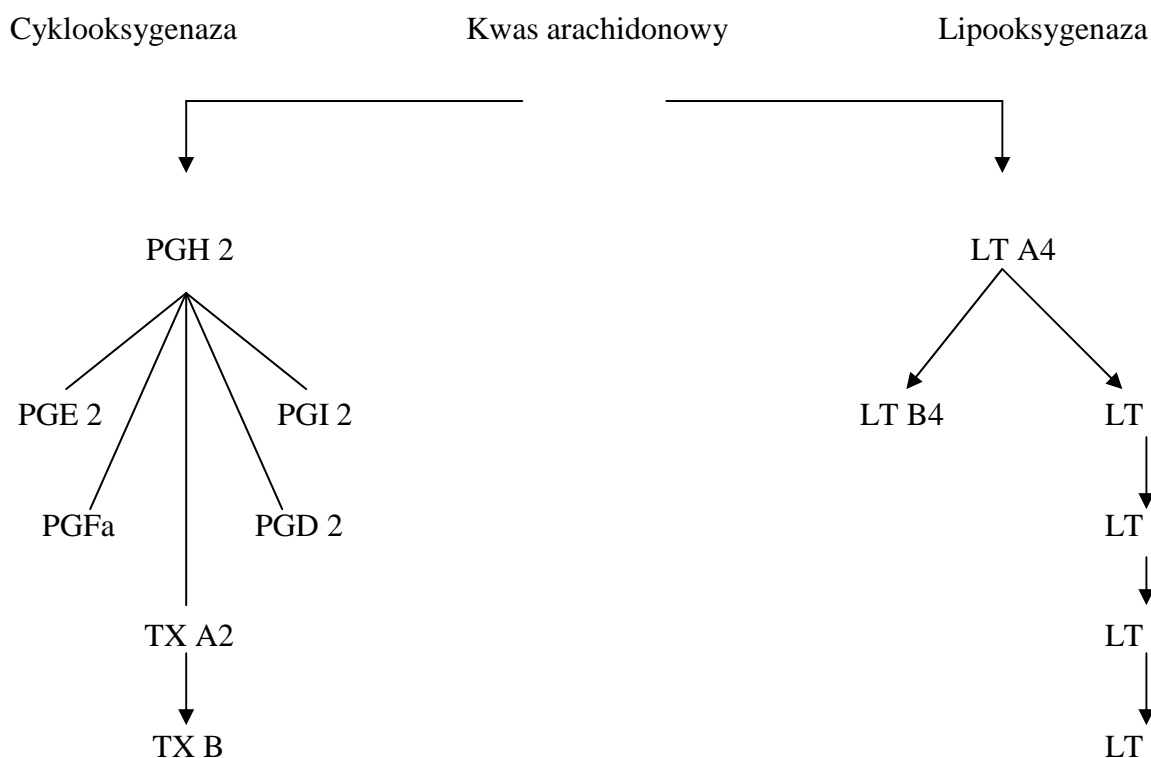
Stosując się do aktualnie obowiązujących zaleceń można podać, iż uproszczone schematy leczenia wyglądają następująco:

- terapia pierwszej linii: IPP, AMX, MTZ, lub IPP, (dawki konwencjonalne), GL, MTZ, lub IPP, AMX, GL dwa razy dziennie przez 10-14 dni.
- terapia drugiej linii: IPP, AMX, MTZ, tetracyklina, lub IPP, AMX, MTZ, sole bizmutu (jeżeli są dostępne). Przedłużenie leczenia do 14 dni - jeżeli poprzednie leczenie trwało 10 dni.
- terapia trzeciej linii: 1. ocena wrażliwości izolowanych szczepów na antybiotyki zalecane do leczenia eradykacyjnego (AMX, MTZ, GL, tetracyklina), 2. rozważenie wprowadzenia lewofloksacyny (jeżeli jest dostępna) z AMX, 3. dodanie probiotyku (jeżeli wcześniej nie był stosowany), 4. przedłużenie leczenia do 14 dni (jeżeli poprzednie kuracje były prowadzone w krótszym okresie czasu).

Ocena skuteczności eradykacji *H.pylori* powinna być wykonana w oparciu o wiarygodne testy kontrolne. Dla oceny skuteczności eradykacji wykonuje się je najwcześniej po 4 tygodniach, a najlepiej po 6-8 tygodniach od zakończenia leczenia. Należy stosować testy nieinwazyjne za wyjątkiem oznaczania przeciwciał *anti-H. pylori* we krwi, ponieważ ich podwyższone miano po skutecznej eradykacji może utrzymywać się przez wiele miesięcy, a nawet lat. Preferowany jest test oddechowy o dużej czułości i swoistości. Alternatywą jest ocena obecności antygenu *H.pylori* w stolcu z użyciem przeciwciał monoklonalnych (mniejsza czułość w porównaniu do testu oddechowego). (6).

4. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ stanowią dużą grupę związków pochodnych kwasów karboksylowych. Mimo dużej różnorodności w budowie, wywierają podobne działanie farmakologiczne przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, słabsze przeciwbólowe. Mechanizm działania NLPZ jest złożony. Wywierają one wpływ na przemianę kwasu arachidonowego przez hamowanie cyklooksygenazy i w mniejszym stopniu lipooksygenazy (Ryc. 3.). Od 1971 r. kiedy ukazała się podstawowa publikacja na ich temat (266), najlepiej poznanym mechanizmem działania tych leków jest hamujący wpływ na aktywność cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (COX). Jest to enzym katalizujący przemianę kwasu arachidonowego do prostaglandyn. Zmniejszenie odczynu zapalnego zależy głównie od ograniczenia syntezy prostaglandyn (166,266), jak również od hamowania szlaku lipooksygenazowego prowadzącego do zmniejszonej syntezy leukotrienów i wolnych rodników.



Ryc. 3. Przemiana kwasu arachidonowego

Wszystkie NLPZ hamują działanie COX. Wiadomo, że COX występuje w dwóch formach: COX-1 i COX-2, z których każda pełni odmienne funkcje (265). COX-1 (konstytutywna) jest zawsze obecna, wydzielana w sposób ciągły pod wpływem bodźców fizjologicznych. Warunkuje ona powstanie eikozanoidów (prostaglandyn, prostacyklin, tromboksanów, leukotrienów) w tkankach i narządach, gdzie odgrywają rolę fizjologiczną. Prostaglandyny PGE-2 i PGI-2 mają ochronną rolę, tzw. cytoprotekcyjną w obrębie przewodu pokarmowego, warunkują także prawidłową czynność nerek (204). COX-2 (indukowana) nie występuje w zdrowych tkankach i powstaje dopiero pod wpływem mediatorów zapalenia (IL-1, TNF alfa). To właśnie COX-2 jest odpowiedzialna za syntezę prostaglandyn, które prowadzą do nasilonego bólu i stanu zapalnego (166,204,265). Badania doświadczalne i obserwacje kliniczne pozwalają przypuszczać, że zahamowanie aktywności COX-1 odpowiedzialne jest za rozwój działań niepożądanych leku, a efekty korzystne wiążą się z zahamowaniem aktywności COX-2 (32,161,167,182).

Odkrycie izoenzymów cyklooksygenazy dało impuls do poszukiwań NLPZ działających wybiórczo w stosunku do COX-2. Jednym z takich leków nowej generacji, o niskiej gastrotoksyczności (tj. wysokim hamowaniu aktywności COX-2 i niewielkim COX-1) był zastosowany w badaniach, przeprowadzonych w rozprawie doktorskiej: Celekoksyb (Celebrex).

Oddziaływanie NLPZ poprzez cyklooksygenazę stanowi tylko jedną z dróg wpływu na przebieg procesu zapalnego. Nie można zapominać, że w rozwoju procesu zapalnego bierze udział szereg innych mediatorów, takich jak np. serotonina, bradykinina, histamina i reaktywne formy tlenu. Nie udało się jednak wykazać wpływu NLPZ na syntezę i uwalnianie tych czynników.

Mechanizm działania przeciwbólowego - mogący mieć znaczenie w gastroenterologii, w zakresie zmniejszania bólów brzucha - zależy głównie od hamowania syntezy PG, ale również od nie znanego bliżej wpływu na podkorowe struktury mózgowia (149,182). Na efekt leczniczy NLPZ wpływają również inne czynniki takie jak: budowa chemiczna, dostępność biologiczna, metabolizm w ustroju, okres półtrwania w osoczu, dawka leku i czas stosowania leku. Równocześnie nie powinno się stosować dwóch lub więcej NLPZ, ponieważ nie zwiększa to skuteczności leczenia, a może powodować sumowanie się działań niepożądanych. Różnice w działaniu poszczególnych NLPZ zależą również od zjawisk zachodzących w organizmie chorego. Znanym zjawiskiem jest „pułapka jonowa”, polegająca na tym, że im niższe pH środowiska pozakomórkowego (w zapaleniu), tym więcej jest leku w formie niezjonizowanej. Penetruje on wtedy silniej przez błony komórek i podwyższa stężenie leku w tkankach. Efekt przeciwzapalny leku może być dlatego większy w bardziej nasilonym procesie zapalnym (162,166).

4.1. Gastropatia indukowana przez NLPZ

NLPZ należą do najczęściej zalecanych środków farmakologicznych na świecie. Lekarze wypisują na nie prawie 60 mln recept rocznie (204). Oceniono, że około 30 mln ludzi na świecie stosuje codziennie NLPZ. Uznano, że NLPZ jako jedne z najczęstszych, powodują działania niepożądane. U 30-75% chorych przyjmujących NLPZ występują zmiany w pp określane jako gastropatia indukowana przez NLPZ (gastropatia NLPZ), która należy do najczęściej rozpoznawanych, polekowych objawów niepożądanych. Wykazano, że nadżerki są obecne u 40-60%, a owrzodzenia żołądka i dwunastnicy spotyka się u 30% chorych (28,108,149). Cechą

charakterystyczną gastropatii NLPZ jest częsty brak manifestacji klinicznej zmian stwierdzanych endoskopowo. Jak wykazują badania, 30-50% chorych z indukowanymi przez NLPZ uszkodzeniami błony śluzowej nie zgłasza żadnych objawów dyspeptycznych (7,108). Groźne powikłania, najczęściej w postaci krwawienia z gopp, mogą być pierwszym symptomem uszkodzenia np. błony śluzowej żołądka u leczonych NLPZ. Może to wynikać z właściwości miejscowego lub ogólnego znoszenia bólu przez te leki (41,221).

Do najczęstszych patologii stwierdzanych w badaniu endoskopowym u leczonych NLPZ należą: wybroczyny podśluzówkowe, nadżerki i owrzodzenia żołądka. Zmiany te zlokalizowane są przede wszystkim w części przedodźwiernikowej żołądka. U 1-3% tych chorych obserwuje się groźne dla życia powikłania, takie jak: krwawienia, perforacje, zwężenie odźwiernika.

W aspekcie histopatologicznym gastropatia NLPZ należy, obok refluksu żółciowego, do gastropatii typu chemicznego (11). Opisuje się w jej przebiegu obecność przerostu dołączkowatego, zmniejszenie wydzielania śluzu, powierzchniowy obrzęk, zwiększenie liczby włókien mięśniowych, głębokie nacieki z komórek plazmatycznych, limfocytów, granulocytów kwasochłonnych w blaszce właściwej. Niekorzystny efekt leczenia NLPZ wynika z ich mechanizmu działania. Znane są dwa mechanizmy działania niepożądanego NLPZ na śluzówkę żołądka: miejscowy i ogólny. W przebiegu pierwszego z nich NLPZ, a zwłaszcza kwas acetylosalicylowy (ASA), bezpośrednio uszkadzają barierę śluzówkową. Jako słabe kwasy dysocjują i kumulują się w komórkach, co prowadzi do zmiany przepuszczalności błon komórkowych i zwrotnej dyfuzji jonów wodorowych w głąb śluzówki, w wyniku czego ulega ona uszkodzeniu. Systemowe blokowanie syntezy „cytoprotekcyjnych” prostaglandyn, które również wchodzi w skład bariery śluzówkowej uważane jest za główny mechanizm działania ubocznego NLPZ. W następstwie zahamowania produkcji prostaglandyn dochodzi do zmniejszenia syntezy i wydzielania śluzu oraz wodorowęglanów, zmniejszenia przepływu śluzówkowego, a nawet zwiększenia wydzielania kwasu solnego. Wykazano, że dodatkowymi mechanizmami działania NLPZ są: blokowanie fosforylacji oksydatywnej i ATP-azy zasadowo-potasowej, aktywacja neutrofilów, które przylegając do ścian naczyń ograniczają przepływ krwi, jak również hamowanie proliferacji komórek nabłonkowych i syntezy DNA w komórkach nabłonka (222). Uważa się również, że NLPZ mogą przyczyniać się do zaburzeń miejscowych reakcji

immunologicznych oraz hamowania metabolizmu granulocytów podczas fagocytozy (298). NLPZ mogą także odwracać niekorzystne zmiany (np. apoptozę, proliferację) w komórkach błony śluzowej żołądka wywołane zakażeniem *H.pylori*. (113,296)

Różną częstość i ciężkość niepożądanych działań leków stosowanych w dawkach terapeutycznych można wytłumaczyć różnicami w ich działaniu na COX-1 oraz COX-2. Selektyność NLPZ określa się za pomocą wskaźnika IC-50 dla COX-2 podzielonego przez IC-50 dla COX-1, gdzie IC-50 oznacza stężenie leku, przy którym następuje 50% zahamowania aktywności danego enzymu. Im mniejsza wartość tego wskaźnika, tym lek jest bardziej selektywnym inhibitorem COX-2. Leki hamujące selektywnie COX-2 stanowią skuteczne leki przeciwzapalne, wywołujące znacznie mniej działań niepożądanych w przewodzie pokarmowym. Do leków o korzystnym wskaźniku COX-2/COX-1, a więc o mniejszym działaniu ulcerogennym należy ibuprofen, naproksen i diklofenak (wskaźnik < 1) i oczywiście zastosowany w pracy celecoxib. Natomiast najwyższe wartości wskaźnika wykazano w odniesieniu do piroksykamu (wskaźnik = 250) i aspiryny (wskaźnik = 166) (265) Badania kliniczne potwierdzają różnice w toksycznym działaniu na przewód pokarmowy poszczególnych NLPZ (41,73,166,167,245). Według wielu autorów lekami o najmniejszym ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego są: celekoksib, ibuprofen, diklofenak i naproksen (81,95), a największe ryzyko powikłań występuje przy stosowaniu piroksykamu i aspiryny (100,288).

Uważano, że przyszłość terapii NLPZ będzie polegać na stosowaniu nowych leków, określanych lekami II generacji, które wybiórczo (selektywnie) hamują aktywność COX-2. (71,148,167, 280) Są to meloxicam, etodolac, nimesulid, flosolid, celekoksib (46). Meloxicam jest nowym silnie działającym selektywnym inhibitorem COX-2. W kontrolowanych badaniach metodą podwójnie ślepej próby, meloxicam wywoływał krwawienie z przewodu pokarmowego podobnie często jak placebo i powodował znacznie mniej objawów niepożądanych ze strony p.pokarmowego, w porównaniu z klasycznymi NLPZ stosowanymi w standardowych dawkach (130).

Aktualnie obowiązujący podział kliniczny NLPZ uwzględnia kolejno: kwas acetylosalicylowy, klasyczne NLPZ (indometacyna, ibuprofen, ketoprofen, piroxicam, diclofenac itd.), preferencyjne (meloxicam, nimesulid), selektywne (celekoksib, rofekoksib) i działające zarówno na cyklooksygenazę jak i na lipooksygenazę tj. alternatywny szlak przemian kwasu arachidonowego (lek o roboczej nazwie ML 3000) (137,157,280)

W piśmiennictwie podkreśla się znaczenie czynników ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego indukowanego przez NLPZ (211,213). Należą do nich: wiek powyżej 60 lat, występowanie wcześniejszych powikłań ze strony przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa w wywiadzie, stopień niesprawności chorego, dawka i czas stosowania leku, jednoczesne pobieranie kortykosteroidów (41,82,298). Wśród czynników predysponujących do gastropatii NLPZ wymienia się również: picie alkoholu, palenie papierosów, stosowanie antykoagulantów i płeć (231,232). Od kilku lat dyskutuje się na temat roli jaką odgrywa zakażenie *Hp* w rozwoju uszkodzenia śluzówki żołądka podczas równoczesnego stosowania NLPZ.(210). Na podstawie dotychczasowych badań nie zgromadzono wystarczających danych, aby jednoznacznie rozwiązać ten problem. W pracy Wonga i wsp (280) zamieszczono wniosek, że leczenie celekoksybem, albo sama eradykacja *H.pylori* ma pozytywny efekt na regresję zmian zapalnych w przebiegu „gastritis”. Nie stwierdzono żadnej poprawy w zakresie eradykacji połączonej z następową terapią celekoksybem. Model badawczy Wonga różni się czasem podawania celekoksybu (przez 24 miesiące) od modelu przyjętego w rozprawie (14 dni). Zakładając, że *H.pylori* i NLPZ są dwoma niezależnymi czynnikami uszkadzającymi błonę śluzową żołądka i dwunastnicy powstaje pytanie, czy u asymptomatycznych pacjentów pobierających NLPZ należy badać i leczyć zakażenie tą bakterią (158,159). Pytanie pozostaje nadal otwarte...

Celekoksyb - jeden z leków nowej generacji NLPZ należący do grupy tzw. selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (COX-2), ma więc – w oparciu o wyniki cytowanej powyżej pracy Wonga - niską gastrotoksyczność. Przy jego stosowaniu nie obserwowano istotnego hamowania COX-1 (ocenianego *ex vivo* jako zdolność do hamowania powstawania tromboksanu B₂ [TxB₂]), po zastosowaniu dawek terapeutycznych (200-400 mg na dobę), ani też odległych działań niepożądanych, w tym także sercowo-naczyniowych (71,280).

Wykazano obecność COX-2 w tkankach otaczających owrzodzenie w żołądku, choć nadal nie jest jasny mechanizm procesu gojenia (167).

Istnieje ponadto różnica we właściwościach antyagregacyjnych między NLPZ, z grupy inhibitorów COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2, która może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Selektywne inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w

związku z tym prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi.

Celekoksyb jest pirazolem z dwoma grupami aryłowymi, chemicznie podobnym do innych nie aminoarylowych sulfonamidów (np. tiazydów, furosemidu). Celekoksyb dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po około 2 do 3 godzin. Przyjmowanie preparatu wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie.

Główną drogą eliminacji celekoksylu jest wątroba, w procesie hydroksylacji, oksydacji i częściowo glukuronizacji. Faza I metabolizmu jest katalizowana głównie przez cytochrom CYP2C19. Stwierdza się genetyczny polimorfizm tego enzymu. Poniżej 1% populacji, to osoby wolno metabolizujące, u których enzym ten ma obniżoną aktywność. U tych pacjentów stężenia celekoksylu w osoczu są prawdopodobnie znacząco wyższe. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm CYP2C19. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych celekoksylu pomiędzy osobami w podeszłym wieku rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej.

Patologia czynnościowa wątroby może opóźnić metabolizm nawet o 146%. Aktywność metaboliczna u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby najlepiej korelowała ze stężeniem albumin. U pacjentów z umiarkowaną nasiloną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25 g/l do 35 g/l) leczenie celekoksylbem należy rozpocząć od dawki o połowę niższej od zalecanej. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l).

Poniżej 1% dawki jest wydalane wraz z moczem w postaci niezmienionej. Celekoksyb podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Wiązanie z białkami w zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy wynosi około 97%, nie występuje preferencyjne wiązanie z erytrocytami. Okres półtrwania leku i wynosi 8 do 12 godzin. Aktywność farmakologiczną wykazuje substancja macierzysta. Główne metabolity wykrywane w surowicy nie wykazują wpływu na aktywności COX-1 i COX-2.

Nie badano farmakokinetyki celekoksybu u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania celekoksybu pacjentom z niewydolnością nerek. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku. Mając powyższe na uwadze wykonanie badań podjętych w rozprawie doktorskiej przeprowadzone zostało wyłącznie w grupie osób bez jakichkolwiek chorób w obrębie nerek.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selektywnych NLPZ. Wymienić tu należy m.in. badania CLASS (dla celekoksybu) i VIGOR (dla rofekoksybu) (230). Wykazano w nich, że oba leki miały mniejszą częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z lekiem referencyjnym. W pracy Zhanga i wsp. wykazano, że terapia eradykacyjna *H.pylori* uzupełniona podawaniem następowym celekoksybu zmniejszała uszkodzenia błony śluzowej żołądka, o typie dysplazji – przez efektywne hamowanie COX-2, z włączeniem wpływu na apoptozę, hamowanie proliferacji komórek i angiogenezę (295).

4.2. NLPZ , zakażenie *H.pylori* a zapalenie błony śluzowej żołądka.

Oprócz przestrzegania ogólnych zasad zapobiegania wystąpieniu uszkodzeń gopp przez NLPZ, istotne znaczenie ma stosowanie dodatkowych leków osłonowych. Uważa się obecnie, że leki zobojętniające nie mają żadnego znaczenia ani w zapobieganiu, ani w leczeniu owrzodzeń wywołanych przez NLPZ, natomiast gdy są podawane drogą doustną upośledzają ich wchłanianie. Mniej jednoznaczne są opinie dotyczące antagonistów receptora H₂ (ranitydyna), inhibitorów pompy protonowej (omeprazol) oraz sukralfatu (8,98,228,246).

Mizoprostol, analog naturalnej prostaglandyny E₁ jest lekiem, który w największym stopniu zmniejsza częstość niepożądanych skutków leczenia NLPZ (90,209,241). Potwierdzono to w wynikach badań MUCOSA (Misoprostol Ulcer

Complication Outcomes Study Assessment) (8,98,104,204). Wyniki badań endoskopowych przemawiają za zwiększoną skutecznością mizoprostolu w porównaniu z H₂-blokerami w hamowaniu powstawania nowych uszkodzeń błony śluzowej. Z drugiej jednak strony, H₂-blokery nie powodują prawie żadnych działań niepożądanych i wyraźnie zmniejszają dolegliwości wywołane przez NLPZ (154). Wielu badaczy twierdzi, że najkorzystniejsze w leczeniu gastropatii NLPZ jest stosowanie IPP (27, 104,108). Skuteczność zarówno ranitydyny jak i omeprazolu w leczeniu już powstałych owrzodzeń żołądka jak i dwunastnicy, w dużej mierze zależy od tego, czy leczenie NLPZ jest kontynuowane. Znacznie lepsze efekty uzyskuje się po odstawieniu leków przeciwzapalnych.

W międzynarodowych, wieloośrodkowych badaniach porównywano efekty leczenia omeprazolem, ranitydyną i sukralfatem u chorych z objawami nietolerancji ze strony ppok. w trakcie terapii NLPZ. Stwierdzono, że poprawa występuje najczęściej po leczeniu omeprazolem (27, 104,108). Hawkey uważa, że omeprazol jest skuteczniejszym lekiem niż ranitydyna. W podwójnie ślepej próbie, w której badano chorych z owrzodzeniem żołądka przy kontynuacji terapii NLPZ – po leczeniu omeprazolem, poprawa wystąpiła u 82% badanych, a u leczonych ranitydyną u 53% (104,105). Omeprazol rzadziej niż inne leki przeciwwydzielnicze powoduje interakcje między lekami. Ma to duże znaczenie zwłaszcza u chorych u których, z uwagi na jednostkę chorobową (np. zmiany zwyrodnieniowe stawów) często prowadzone jest leczenie skojarzone, polipragmatyczne.

Wykazano, że chorzy, którzy mają zwiększone ryzyko chorób w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego np. zapalenie błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej czy nawet krwawień to tacy, którzy stosują przewlekłą terapię NLPZ i jednocześnie wykazują obecność zakażenia *H.pylori* (45). Chociaż powszechnie wiadomo, że zarówno stosowanie NLPZ jak i zakażenie *H.pylori* wpływają niekorzystnie na błonę śluzową żołądka i stanowią dwa niezależne czynniki jej uszkodzenia. Jednak nadal nie udzielono jednoznacznej odpowiedzi na pytanie czy oba czynniki wykazują działanie synergistyczne w zakresie jej uszkodzenia. Nie wiadomo czy stosowanie NLPZ na śluzówkę zmienioną już przez zakażenie *Hp* zwiększa ryzyko jej uszkodzenia. Wiąże się z tym wątpliwość czy w przypadku eliminacji jednego z tych czynników będzie to wystarczające do uzyskania poprawy zarówno w stanie klinicznym jak i w obrazie endoskopowym i histologicznym. Wyniki opublikowanych dotychczas badań pozostają sprzeczne. Pojawiły się doniesienia o

częstszym występowaniu uszkodzeń błony śluzowej (86,178,252) i większym nasileniu objawów dyspeptycznych (86,125) u osób *H.pylori* + w porównaniu z *H.pylori* -. Potwierdza to w swoich badaniach Chan wykazując, że eradykacja przed wprowadzeniem leczenia NLPZ zmniejsza częstość powstawania owrzodzeń trawiennych (42). Równocześnie wyniki innych badań nie potwierdziły, aby infekcja *Hp* potęgowała częstość i nasilenie zmian w błonie śluzowej żołądka wywołanych przez NLPZ (89,149,155). Grupa badaczy amerykańskich wykazała brak wpływu *Hp* na objawy nietolerancji NLPZ (97). Kontrowersje pogłębiają wyniki wielośrodkowych badań klinicznych HELP, które sugerują, że leczenie eradykacyjne utrudnia gojenie się owrzodzeń (105). Pomimo licznych badań i doniesień próbujących odpowiedzieć na pytanie, czy współistnienie zakażenia *H.pylori* i terapii NLPZ istotnie pogarsza stan błony śluzowej żołądka w stosunku do działania każdego z tych czynników osobno, problem pozostaje nadal otwarty i jest – jak podano także powyżej - przedmiotem dyskusji. W uzupełnieniu tego zagadnienia można przytoczyć wyniki pracy Lai i wsp. (148) , którzy wykazali, że celekoksyb był tak samo efektywny jak lanzoprazol (wraz z naproksenem) w ustępowaniu zmian po owrzodzeniowych w błonie śluzowej żołądka. Pacjenci leczeni celekoksybem (przez 24 tygodnie) mieli jednak więcej utrzymujących się objawów dyspeptycznych niż z grupy lanzoprazol/naproksen (148).

II. CEL PRACY

Pomimo stosowania wielolekowych schematów terapeutycznych, wprowadzania nowych antybiotyków do leczenia zakażenia *H.pylori*, nadal nie uzyskano znaczącego zwiększenia odsetka eradykacji. Wysunięto tezę badawczą, że równoczesne zastosowanie NLPZ (z grupy blokerów COX-2), połączone z klasyczną terapią eradykacyjną, poprzez modyfikację reakcji zapalnej, wpłynie pozytywnie na poprawę skuteczności leczenia ocenianą liczbą zainfekowanych i stopniem ich eradykacji, w porównaniu do wyników grupy kontrolnej.

Założono, że analiza danych z oceny stanu klinicznego, badanych parametrów biochemicznych, oceny endoskopowej oraz badania histopatologicznego pozwoli określić, czy zmiana przebiegu reakcji zapalnej wpłynie na ogólny wynik leczenia, oceniany skalą Sydney.

Autor spodziewa się, że modyfikacja leczenia o postępowanie przeciwzapalne z zastosowaniem wybiórczego (selektywnego) NLPZ, może modulować warunki przebiegu procesu zapalnego. W konsekwencji poprzez np. zmianę wrażliwości patogennych szczepów *H.pylori* na stosowane antybiotyki może skracać czas i nasilenie objawów chorobowych (zwłaszcza zmian histologicznych w obrębie błony śluzowej żołądka).

Założono, że ocena wybranych wykładników biochemicznych procesu zapalnego pozwoli na analizę dynamiki wpływu terapii modyfikowanej na proces zapalny. Poszukiwanie nowych (eksperymentalnych), choć nie w pełni naukowo potwierdzonych pod względem skuteczności i przydatności klinicznej, sposobów postępowania z pacjentami cierpiącymi na zapalenie żołądka wywołane zakażeniem *Helicobacter pylori*, wydaje się stanowić ważny powód dociekań badawczych, wobec rozpowszechnienia tego patogenu i zagrożenia karcinogenezą. Modyfikacje ustalonych algorytmów leczniczych *H.pylori* są też konieczne z uwagi na m.in. narastanie zjawiska lekooporności np. na antybiotyki stosowane w tych algorytmach. Modyfikacje algorytmów mogą stanowić alternatywę dla prac nad nowymi lekami zarówno z grupy antybiotyków jak i IPP czy też opracowywania szczepionek przeciwko *H.pylori*.

W oparciu o powyższą argumentację założono uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania stanowiące cele pracy:

- czy jednoczesne stosowanie zalecanej terapii eradykacyjnej i równoległego leczenia p/zapalnego wpłynie na skuteczność eradykacji ?
- czy jednoczesne stosowanie terapii przyczynowej (eradykacyjnej) i leczenia p/zapalnego wpływa na różnicę w obrazie histopatologicznym względem zapalenia leczonego tylko eradykacyjnie ?
- czy jednoczesne stosowanie tradycyjnego algorytmu eradykacyjnego uzupełnionego leczeniem p/ zapalnym NLPZ można uznać za bezpieczne w aspekcie nowej formy terapii klinicznej ?
- czy jednoczesne stosowanie terapii przyczynowej (eradykacyjnej) i leczenia p/zapalnego wpływa na obraz kliniczny i przyspiesza ustępowanie dolegliwości dyspeptycznych?

III. MATERIAŁ I METODY

Do próby włączono 60 pacjentów, w wieku od 19 do 25 lat (średnia wieku 22 lata) którzy zgłosili się do Poradni Gastrologicznej 111 Szpitala Wojskowego Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu, z powodu bólów w nadbrzuszu. Po badaniu lekarskim zostali oni zakwalifikowani do diagnostycznej gastrofiberoskopii, podczas której oceniano i poszukiwano:

- endoskopowych objawów zapalenia błony śluzowej żołądka
- zakażenia *Hp* - testem ureazowym
- innych przyczyn zapalenia

W tej ostatniej grupie analizowano szczególnie negatywny wywiad w kierunku stosowania NLPZ z grupy blokerów COX-1, brak cech żółciowego zapalenia żołądka i patologii dróg żółciowych. U każdego z badanych określono: masę ciała i wysokość, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI). W badaniach laboratoryjnych oceniano: OB, CRP, aktywność transaminaz ALAT i AspAT leukocytozę. Pacjentów losowo zakwalifikowano do jednej z dwóch (w założeniu równoliczbowych) podgrup terapeutycznych.

- Grupa I (badana - 31 osób) otrzymała 14 dniowe leczenie eradykacyjne wg schematu: IPP (Controloc 2x40 mg) + Metronidazol 3x500 mg + Ospamox 2x1.0 g. + lek anty COX-2 Celekoksyb (Celebrex) 2x200 mg
- Grupa II (kontrolna - 29 osób) otrzymała 14 dniowe leczenie eradykacyjne wg schematu: IPP (Controloc 2x40 mg) + Metronidazol 3x500 mg + Ospamox 2x1.0 g.

Leczenie oraz obserwacje krótkoterminowe (do 4 tyg) pacjentów prowadzono w warunkach Oddziału Obserwacyjno-Gastrologicznego 111 Szpitala Wojskowego SP ZOZ w Poznaniu. Zgodnie z zaleceniami Komisji Bioetycznej AM/UMP oraz międzynarodowymi zaleceniami dot. koksycybów z grupy NLPZ (FDA) przez okres pierwszych 3 miesięcy po leczeniu, a następnie przez 3 lata od daty badania, pozostawano w kontakcie z pacjentami. W tym okresie od żadnego z nich nie otrzymano ew. zgłoszenia wystąpienia wczesnych i/lub późnych działań niepożądanych. U wszystkich leczonych wykonano kontrolne badania laboratoryjne (przed i po 14 dniach farmakoterapii) oznaczając każdorazowo: OB, CRP, leukocytozę, transaminazy ALAT i AspAT, mocznik, kreatyninę, mocz (bad. ogólne). U części pacjentów z grupy badanej pobrano także surowicę krwi do oznaczenia

aktywności cytokin prozapalnych: IL 1, IL 6, TNF alfa. Oznaczenia wykonano tylko u 20 pacjentów – z grupy badanej, w D0; i u 3 z grupy badanej, po ukończeniu leczenia eradykacyjnego tj. D-1. Oznaczenia wykonano przy użyciu zestawu Immulite Firmy DPC metodą chemiluminescencyjną, przy użyciu aparatu Firmy Siemens.

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonano gastrofiberoskopem firmy Olympus GIF 140 - przed rozpoczęciem (D-0) i 4 tygodnie po zakończeniu (D-1) leczenia. Badanie wykonano w godzinach porannych. U żadnego z pacjentów nie zastosowano znieczulenia ogólnego, zaś badania wykonywane były w płytkiej sedacji, po podaniu midazolamu dożylnie w przedziale od 2,5-5 mg.

W badaniu endoskopowym starano się uwidocznić zmiany zapalne żołądka, do których zaliczono: obrzęk, przekrwienie, granulowanie śluzówki, jej kruchość, obecność nadżerek i owrzodzeń, a także przerost lub zanik fałdów żołądka (zgodnie z klasyfikacją z Sydney). Zmiany oceniano na podstawie makroskopowego obrazu endoskopowego. W ocenie endoskopowej zwracano szczególną uwagę na występowanie takich zmian jak: rumień i obrzęk, które były endoskopowymi wykładnikami włączenia pacjenta do grupy badanej. Zmiany typu nadżerka i owrzodzenie (tzn. wszelkie uszkodzenie ciągłości błony śluzowej żołądka) stanowiły kryteria wyłączenia pacjenta z badania (tzn. takich pacjentów nie kwalifikowano do żadnej z grup: kontrolnej lub badanej).

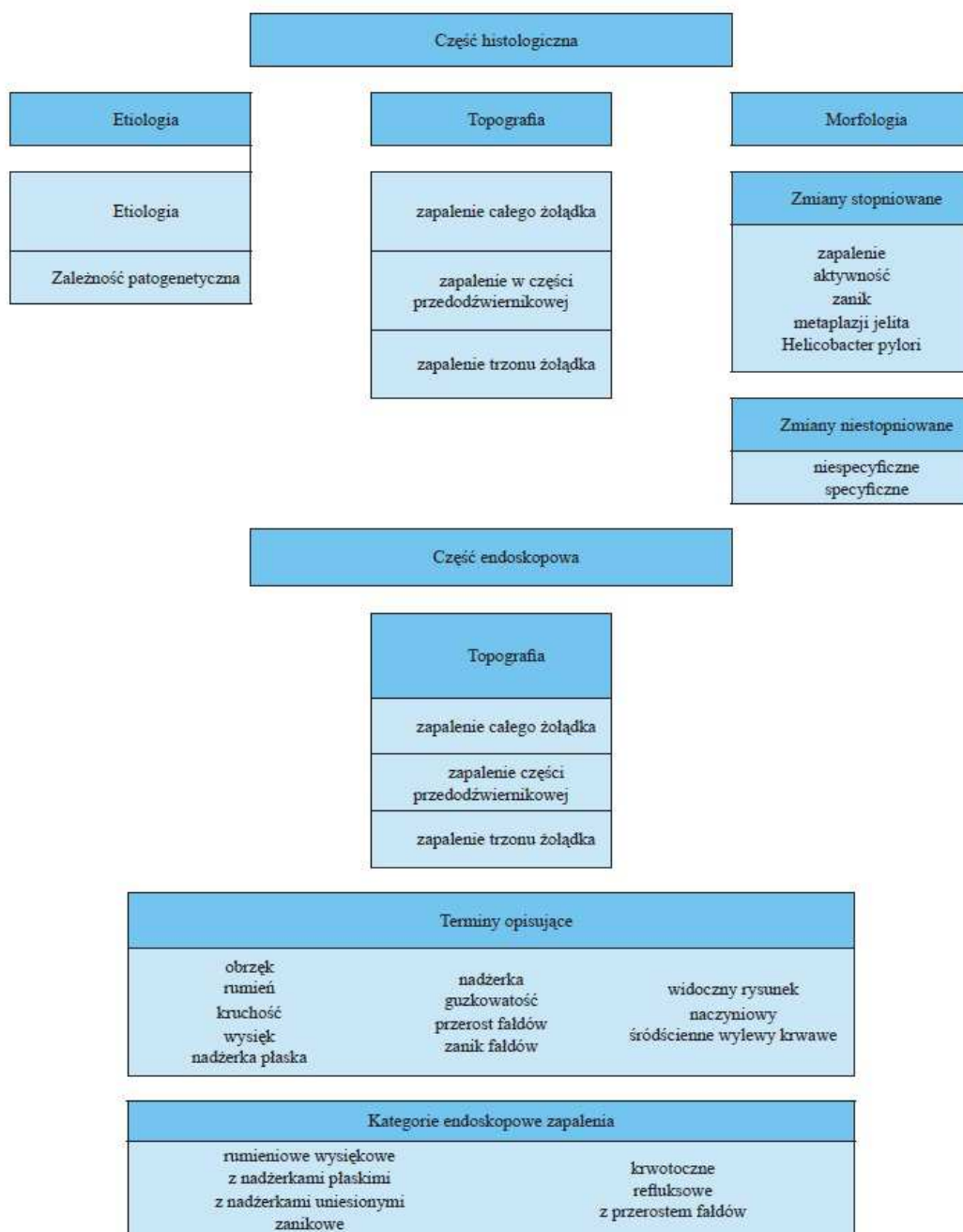
Podczas badania endoskopowego pobierano po dwa wycinki z: dna, trzonu i z części przedodźwiernikowej żołądka, celem badania histopatologicznego – zgodnie z kryteriami systemu Sydney.(58)

Badanie histopatologiczne.

Materiał tkankowy z biopsji błony śluzowej żołądka pobierany podczas badania diagnostycznego, wyjściowego oraz podczas badania kontrolnego, po 28 dniach od zakończenia leczenia, utrwalano w 10 % obojętnym roztworze formaliny. Następnie poddano rutynowej obróbce celem wykonania preparatów parafinowych. Skrawki parafinowe zabarwiono hematoksyliną i eozyną oraz dodatkowo metodą Giemzy, celem wykazania obecności pałeczek bakterii *H.pylori*. Obecność *H.pylori* potwierdzano wstępnie za pomocą testu ureazowego (Instytut Żywności i Żywienia - Warszawa). Dla wykrycia obecności *H.pylori* w błonie śluzowej żołądka wycinki

barwiono metodą Warthin-Starry i zmodyfikowaną metodą Giemzy. Ocenę histologiczną materiału oparto o klasyfikacje z Sydney zalecaną od 1994 roku, (Updated Sydney System-58,96,131). Schemat części endoskopowej i histologicznej klasyfikacji Sydney przedstawiono na ryc. 4.

Ryc. 4. Klasyfikacja Sydney zapaleń żołądka



Zgodnie z schematem histologicznym w bioptatach błony śluzowej żołądka oceniano: obecność i nasilenie stanu zapalnego, jego aktywność; obecność i nasilenie zmian zanikowych; obecność i zaawansowanie metaplazji jelitowej oraz obecność i stopień zakażenia pałeczkami *H.pylori*. Ocena nasilenia powyższych cech dokonywana była każdorazowo w skali 3-stopniowej. Brak obecności jakiegokolwiek ocenianej cechy zaznaczano jako "0". (294).

Obecność i nasilenie stanu zapalnego opisywano następująco:

- Stopień 1 – nasilenie słabe – uważa się obecność nacieku zapalnego ograniczonego do górnej części błony śluzowej ,leżącego podnabłonkowo, oraz jego luźny, wyspowy charakter.
- Stopień 2 - nasilenie średnie – odpowiada bardziej litemu naciekowi zapalnemu zlokalizowanemu w górnej części błony śluzowej
- Stopień 3 – nasilenie duże – rozpoznawane jest, gdy naciek zapalny lity i rozlany widoczny jest na całej grubości błony śluzowej.

Powyższe kryteria stosuje się do oceny zmian w błonie śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka.

W przypadku badania wycinków pobranych z trzonu zostały one nieco zmienione. W stopniu 1 obserwuje się nacieki zapalne niewielkie ogniskowe w całej błonie śluzowej. W stopniu 2 i 3 kryteria mikroskopowe są takie jak dla części przedodźwiernikowej z zastrzeżeniem , że dotyczą błony śluzowej bez zaniku.

Aktywność zapalenia określana jest jako:

- Stopień 1 – mała – gdy skupiska granulocytów obojętnochłonnych są nieliczne i zlokalizowane tylko w obrębie błony śluzowej właściwej oraz sródnabłonkowo.
- Stopień 2- aktywność umiarkowana - rozpoznaje się, gdy naciek granulocytów obojętnochłonnych stwierdza się także w obrębie gruczołów
- Stopień 3 – aktywność duża - rozpoznaje się, gdy rozlany naciek granulocytów obojętnochłonnych stwierdza się w błonie śluzowej i w obrębie gruczołów.

Zmiany zanikowe

- niewielkie- stopień 1- rozpoznaje się, gdy dotyczy nie więcej niż 30% gruczołów w błonie śluzowej

- umiarkowane – stopień 2 – gdy zanik obejmuje 30 – 70% gruczołów
- nasilone- stopień 3- rozpoznaje się, gdy zanik dotyczy powyżej 70% gruczołów błony śluzowej żołądka .

Zmiany metaplastyczne

- stopień 1 – rozpoznaje się, gdy nie więcej niż 30% nabłonka jest zmienione
- stopień 2 - gdy metaplazji jelitowej ulega 30%-70% nabłonka błony śluzowej żołądka
- stopień 3 - rozpoznawany jest ,gdy przemiana dotyczy ponad 70% nabłonka gruczołowego żołądka.

W ocenie aktywności zakażenia *H.pylori* znaczenie ma obecność i głębokość na jaką w błonę śluzową żołądka wniknęły bakterie:

- w stopniu 1- są one obecne tylko na powierzchni błony śluzowej w formie rozproszonych lub tworząc pojedyncze niewielkie skupiska.
- stopień 2- rozpoznaje się, gdy skupiska bakterii są liczne, bardziej obfite i zajmują także gruczoły górnej warstwy błony śluzowej.
- stopień 3- rozpoznaje się wówczas, gdy liczne skupiska bakterii odnajdywane są na powierzchni i w gruczołach całej błony śluzowej żołądka.

Założono, że z uwagi na stosunkowo krótki okres leczenia modyfikowanego NLPZ (Celekoksyb) w pierwszej kolejności ustępowanie zmian zapalnych wystąpi w badaniach mikroskopowych bioptatów błony śluzowej żołądka, pobranych od pacjentów z zakażeniem *H.pylori*. Dlatego też badanie histopatologiczne stanowi podstawę rozprawy doktorskiej. Po wstępnej ocenie histopatologicznej pobranego materiału i wykluczeniu tych przypadków, w których materiał był wadliwy np. pobrany zbyt powierzchownie i nie pozwalał na ocenę według obowiązujących i przyjętych kryteriów , dalszemu opracowaniu poddano łącznie 346 preparatów od 60 pacjentów (31 grupa badana -176 preparatów; 29 grupa kontrolna - 170 preparatów).

Badanie histopatologiczne bioptatów zostało przeprowadzone w Pracowni Biopsyjnej Katedry i Zakładu Patomorfologii Klinicznej AM / UM w Poznaniu / Kierownik – prof. dr hab.med. Przemysław Majewski.

Metodyka statystyczna

Wyniki liczebności pacjentów w poszczególnych stopniach zaawansowania zmian histopatologicznych przedstawiono w tabelach liczb bezwzględnych i procentowych. Do analizy statystycznej wymagane są liczebności powyżej 5, stąd w niektórych przypadkach (jeśli było to zasadne klinicznie) wyłączano pojedynczych pacjentów z oceny statystycznej. Wyniki pacjentów grupy badanej porównywano z grupą kontrolną testem różnicy między dwoma wskaźnikami struktury (tj. wartościami procentowymi w niniejszej pracy). Wyniki pacjentów przed i po leczeniu porównywano testem nieparametrycznym McNemary. W przypadku małych liczebności wyniki porównywano testem dokładnym Fishera. Wyniki analizy statystycznej przyjęto za istotne (tj. różniące się w sposób znamieny statystycznie), gdy poziom istotności testu $p < 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica PL v. 8.0. Analizę statystyczną nadzorowała prof. Elżbieta Kaczmarek z Zakładu Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Komisja Bioetyczna.

Na przeprowadzenie zaplanowanych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej AM / UM w Poznaniu nr 110/02 z 07.03.2002. Zgodnie z zapisem decyzji Komisji (uwzględniającym stanowisko FDA), pacjenci poddani leczeniu modyfikowanemu pozostali pod specjalistycznym nadzorem gastroenterologa przez okres 3 lat (do 2008 roku). W okresie tej obserwacji żaden z pacjentów leczonych koksymbami nie zgłosił wystąpienia jakiegokolwiek objawu kwalifikującego się do grupy poważnych działań niepożądanych.

Dopiero po tym okresie wykonano pełną analizę statystyczną uzyskanych wyników.

Nota: W latach 2012-2013 Doktorant był słuchaczem Podyplomowego Niestacjonarnego Studium Metodologii Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

IV. WYNIKI

1. Ocena objawów klinicznych

Charakterystykę badanej grupy pacjentów pod względem ogólnym i dolegliwości bólowych oraz typowej symptomatologii klinicznej w zakresie dyspepsji przedstawiono formie tabel (tab.1 i 2). Badane grupy nie różniły się w zakresie oceny stanu odżywienia przy pomocy wskaźnika BMI, a także wiekowo. Również podobny był czas trwania dolegliwości bólowych (od 1 kwartału do 4 lat). Podobnie kształtowała się liczba epizodów bólowych w ostanich 3 latach. W lokalizacji bólu dominowało nadbrzusze. Łącznie tą lokalizację podało 53/60 badanych. U połowy badanych dolegliwości bólowe występowały przed posiłkiem, a u 1/3 po posiłku. Podkreślić należy, że u żadnego pacjenta nie stwierdzano pojawienia się bólu brzucha w nocy. Symptomatologię szczegółową objawów dyspeptycznych w obu grupach (badanej i kontrolnej) oraz z podziałem na okres przed leczeniem i w 4 tyg. po zakończeniu leczenia zestawiono w tab. 2. Z analizy zawartych w tej tabeli objawów wynika, iż ustępowały one po leczeniu w obu grupach, choć niektóre z nich jak np. brak łaknienia i nudności utrzymywały się jeszcze u ok. 1/3 z okresu przed leczeniem. Warto podkreślić jest to, że u żadnego z badanych (w obu grupach) nie zanotowano krwawienia z przewodu pokarmowego i to zarówno okresie trwania leczenia jak i w ciągu 3 następujących miesięcy, a także podczas obserwacji długoterminowej (do 3 lat). Pacjenci zostali w indywidualnych karatach zgody na badanie poinformowani o takiej możliwości nadzoru i o tym, czym są niepożądane reakcje polekowe (ang.: *adverse drug reactions- ADRs*). (167)

W zakresie badanych parametrów hematologicznych i nefrologicznych nie stwierdzono żadnych patologii w odniesieniu do przyjętych norm , zarówno pomiędzy badanymi grupami , jaki okresami badania (D0-D1). W opisanej sytuacji nie stwierdzono podstaw do przeprowadzenia analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Tab. 1. Charakterystyka badanych pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka

Analizowana cecha	Grupa badana	Grupa kontrolna	Ogółem (liczba/zakres)
Liczba N	31	29	60
BMI zakres	17,5-31	18,5-30	17,5-31
Wiek (lata, zakres)	19-24	19-24	19-24
Czas trwania dolegliwości (mies.)	3-48	4-36	3-48
Liczba epizodów bólowych w ostatnich 3 miesiącach	10-21	7-15	7-21
<i>Lokalizacja bólu</i>			
Nadbrzusze	29	24	53
Śródbrzusze	2	2	4
Podbrzusze	0	3	3
<i>Czas pojawienia się bólu</i>			
Przed posiłkiem	14	16	30
Po posiłku	12	10	22
W nocy	0	0	0
Nie związany z posiłkiem	5	3	8

Tab.2. Symptomatologia (z wyłączeniem dolegliwości bólowych) w grupie badanej i kontrolnej, przed (D0) i po (D1) leczeniu. u 60 pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka.

Objaw	Grupa badana		Grupa kontrolna		Ogółem	
	D0	D1	D0	D1	D0	D1
Brak łaknienia	4	2	5	2	9	4
Odbijanie	6	2	4	2	10	4
Pieczenie	5	1	5	1	10	2
Nudności	9	3	6	2	15	5
Wymioty	3	1	1	0	4	1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0	0	0	0	0	0
<i>Rodzaj stolca</i>						
Luźne	4	1	5	0	9	1
Twarde	9	3	11	6	20	9
Mieszane	5	2	2	1	7	3
Bóle głowy	5	3	5	2	10	5
Nadpobudliwość	7	3	3	1	10	4
Zaburzenia koncentracji	8	2	6	2	14	4

Jak podano w rozdziale "Materiał i Metody", u części pacjentów pobrano surowicę krwi do oznaczenia aktywności cytokin prozapalnych: IL1, IL6, TNF alfa. Oznaczenia wykonano łącznie tylko u 20 pacjentów z grupy badanej, na zasadzie tzw. badania przekrojowego, wyjściowego (D0) i u 3 osób z tej grupy, po leczeniu (D1). Uzyskane wyniki dla każdej z cytokin mieściły się poniżej wartości granicznych przyjętych dla metody oznaczenia. W zaistniałej sytuacji odstąpiono od badań w innych, zaplanowanych okresach i grupach, tj. w grupie kontrolnej (pełnej), w D0 i D1 oraz w grupie badanej. Indywidualne wyniki badań zestawiono w tab. 10, którą załączono w aneksie. Z dużym prawdopodobieństwem można jednak je ogólnie zinterpretować - zwłaszcza w grupie zakwalifikowanej do zmodyfikowanego leczenia eradykacyjnego- i wyciągnąć opisowy wniosek, że w okresie przed rozpoczęciem tego leczenia, nie stwierdzono wzrostu poziomu badanych cytokin prozapalnych (tj. IL1, IL6 i TNF alfa) w surowicy krwi, w grupie pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka.

2. Ocena endoskopowa zmian zapalnych błony śluzowej żołądka.

Zasady wykonania badania endoskopowego podano w rozdziale „Materiał i metody”. Przyjęte w badaniu endoskopowym wg. klasyfikacji Sydney zmiany morfologiczne błony śluzowej żołądka, stanowiące kryterium włączenia i wyłączenia do badań - były identyczne w fazie wyjściowej (D0) i po leczeniu (D1) w obu badanych grupach i jako takie nie zostały poddane analizie statystycznej.

3. Ocena histopatologiczna zmian zapalnych błony śluzowej żołądka.

Wyniki histopatologiczne zestawiono w dwóch przedziałach czasowych (przed i po leczeniu: D0 i D1), a także w odniesieniu do: dna żołądka, trzonu i części przedodźwiernikowej. W biopsjach uzyskanych z tych miejsc oceniano stopień: zapalenia, aktywności, zaniku i metaplazji, a także obecność zakażenia *H. pylori*. Porównując wyniki przed i po leczeniu stwierdzono istotne różnice dla niektórych cech, zaś pełne wyniki (indywidualne i statystyczne) zestawiono w poniższych tabelach (Tab.3-7), posługując się przyjętymi skrótami:

Hp tu – test urazowy przed leczeniem; Hpp/tu – test urazowy po leczeniu

W części przedodźwiernikowej (antrum), trzonie i dnie badano:

zp – zapalenie; a – aktywność; zn – zanik; m – metaplazja; Hp – bakterie *H. pylori*

W aneksie zamieszczono także siedem fotografii (Fot.1-7), dokumentujących różnorodne zmiany, stwierdzone w biopsjach błony śluzowej żołądka.

Uwaga: wyniki procentowe w przypadku małej liczebności mogą sugerować wyższy stopień nasilenia danej cechy niż to faktycznie wynika z analizy liczb bezwzględnych.

Korelacje pomiędzy badanymi parametrami histopatologicznymi w dnie, trzonie i części przedodźwiernikowej (antrum) żołądka w grupie badanej i kontrolnej, przed (D0) i po (D1) leczeniu.

Tab.3. ANTRUM

Zapalenie

Grupa badana antrum zapalenie		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	3	2	0	5
	2	0	12	8	20
	3	1	2	3	6
	Suma	4	16	11	31
p<0,01					

Grupa kontrolna antrum zapalenie		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	0	3	0	3
	2	1	14	9	24
	3	0	1	1	2
	Suma	1	18	10	29
P<0,01					

Powyższa tabela ilustruje korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej (p<0,01), jak również korzystny wpływ leczenia tradycyjnego niemodyfikowanego (p<0,01) na cofanie się zmian zapalnych oraz stopnia ich nasilenia.

Aktywność

Grupa badana antrum aktywność		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	2	0	0	2
	2	5	8	0	13
	3	0	16	0	16
	Suma	7	24	0	31
p<0,05					

Grupa kontrolna antrum aktywność		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	1	13	0	14
	2	1	8	5	14
	3	0	0	1	1
	Suma	2	21	6	29
ns					

Powyższa tabela ilustruje korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,05$), natomiast nieistotny wpływ leczenia tradycyjnego (niemodyfikowanego) na aktywność procesu zapalnego.

Zanik

Grupa badana antrum zanik		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	15	0	0	15
	2	2	12	0	14
	3	1	0	1	2
	Suma	18	12	1	31
Ns					

Grupa kontrolna antrum zanik		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	17	0	0	17
	2	0	11	0	11
	3	0	0	0	0
	Suma	17	11	0	28
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do stopnia zaniku błony śluzowej.

Metaplazja

Grupa badana antrum metaplazja		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	26	0	0	26
	2	0	4	0	4
	3	0	0	1	1
	Suma	26	4	1	31
Ns					

Grupa kontrolna antrum metaplazja		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	24	1	0	25
	2	0	3	0	3
	3	0	0	0	0
	Suma	24	4	0	28
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do braku lub obecności metaplazji jelitowej.

Zakażenie *H.pylori* - antrum

Grupa badana antrum Hp		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	4	0	0	4
	2	8	3	0	11
	3	11	5	0	16
	Suma	23	8	0	31
p<0,01					

Grupa kontrolna antrum Hp		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	3	0	0	3
	2	14	5	0	19
	3	1	5	1	7
	Suma	18	10	1	29
p<0,03					

Zawarte w tabelach dane dotyczące zakażenia *H. pylori* potwierdzają korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p<0,01$), jak również korzystny wpływ leczenia tradycyjnego niemodyfikowanego ($p<0,03$) na ustępowanie tego zakażenia podczas różnych sposobów leczenia. Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, że modyfikacja leczenia spowodowała większą skuteczność eradykacji niż leczenie niemodyfikowane (poprawa o dwa stopnie u większej liczby pacjentów).

Tab.4. TRZON

Zapalenie

Grupa badana trzon zapalenie		po			Suma
		0	1	2	
Przed	0	0	1	0	1
	1	4	11	1	16
	2	1	8	2	11
	3	0	1	1	2
Ns	Suma	5	21	4	30

Grupa kontrolna trzon Hp		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	5	11	0	16
	2	3	7	2	12
	3	0	0	1	1
	Suma	8	18	3	29
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do nasilenia procesów zapalnych w obrębie trzonu żołądka.

Aktywność

Grupa badana trzon aktywność		po			Suma
		0	1	2	
Przed	1	12	4	0	16
	2	1	8	4	13
	3	0	0	0	0
	Suma	13	12	4	29
p<0,02					

Grupa kontrolna trzon aktywność		po			Suma
		0	1	2	
przed	1	4	0	0	4
	2	13	4	0	17
	3	2	5	3	10
	Suma	19	9	3	31
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p<0,02$) oraz nieistotny wpływ leczenia tradycyjnego (niemodyfikowanego) na aktywność procesu zapalnego w obrębie trzonu żołądka.

Zanik

Grupa badana trzon zanik		po			Suma
		0	1	2	
Przed	0	25	1	0	26
	1	1	3	0	4
	2	0	0	0	0
	3	0	1	0	1
Ns	Suma	26	5	0	31

Grupa kontrolna trzon zanik		po			Suma
		0	1	2	
przed	0	19	0	0	19
	1	1	7	0	8
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
ns	Suma	20	7	0	27

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do stopnia zaniku błony śluzowej żołądka.

Metaplazja

Grupa badana trzon metaplazja		po		Suma
		0	1	
Przed	1	29	0	29
	2	0	2	2
	Suma	29	2	31
P<0,01				

Grupa kontrolna trzon metaplazja		po		Suma
		0	1	
przed	1	28	0	28
	2	1	0	1
	Suma	29	0	29
P<0,01				

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, że modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p<0,01$), jak również leczenie tradycyjne (niemodyfikowane) ($p<0,01$) nie wpływają na pojawienie się oraz ew. nasilenie metaplazji jelitowej

Zakażenie *H.pylori* - trzon

Grupa badana trzon Hp		po		Suma
		0	1	
Przed	0	26	0	26
	1	5	0	5
	Suma	31	0	31
Ns				

Grupa kontrolna trzon Hp		po		Suma
		0	1	
przed	1	29	0	29
	2	0	0	0
	Suma	29	0	29
P<0,01				

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu w grupie badanej, natomiast stwierdzono korzystny wpływ leczenia w grupie kontrolnej ($p < 0,01$) na zmniejszenie skali zakażenia *H.pylori*. Podkreślić należy obserwację, że w grupie badanej nie wykryto zakażenia *H.pylori* u większości pacjentów w tej części żołądka (trzon).

Tab.5. DNO

Zapalenie

Grupa badana dno zapalenie		po			Suma	
		0	1	2		
Przed	0	5	0	0	5	
	1	5	11	1	17	
	2	3	4	1	8	
	3	0	0	1	1	
Ns		Suma	13	15	3	31

Grupa kontrolna dno Hp		po			Suma
		0	1	2	
przed	0	3	0	0	3
	1	4	19	0	23
	2	0	2	1	3
	Suma	7	21	1	29
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do stopnia zapalenia błony śluzowej żołądka.

Aktywność

Grupa badana dno aktywność		po			Suma
		0	1	2	
Przed	0	20	0	0	20
	1	7	3	0	10
	2	0	0	1	1
	Suma	27	3	1	31
Ns					

Grupa kontrolna dno aktywność		po			Suma
		0	1	2	
przed	0	22	0	0	22
	1	2	5	0	7
	2	0	0	0	0
	Suma	24	5	0	29
ns					

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do aktywności procesu zapalnego błony śluzowej żołądka.

Zanik

Grupa badana dno zanik	po		Suma	
	0	1		
Przed	0	28	0	28
	1	1	2	3
	Suma	29	2	31
Ns				

Grupa kontrolna dno zanik	po		Suma	
	0	1		
przed	0	31	0	31
	1	0	0	0
	Suma	31	0	31
ns				

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do zmian zanikowych błony śluzowej żołądka.

Metaplazja

Grupa badana dno metaplazja	po		Suma	
	0	1		
Przed	0	31	0	31
	1	0	0	0
	Suma	31	0	31
Ns				

Grupa kontrolna dno metaplazja	po		Suma	
	0	1		
przed	1	29	0	29
	2	0	0	0
	Suma	29	0	29
ns				

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do obecności lub braku metaplazji jelitowej w obrębie błony śluzowej żołądka.

Zakażenie *H.pylori* - dno

Grupa badana dno Hp	po		Suma	
	0	1		
Przed	0	29	0	29
	1	1	0	1
	Suma	30	0	30
Ns				

Grupa kontrolna dno Hp	po		Suma	
	0	1		
przed	1	29	0	29
	2	0	0	0
	Suma	29	0	29
ns				

Zawarte w powyższych tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w odniesieniu do wielkości zakażenia *H.pylori* w obrębie dna żołądka.

Tab.6. Porównanie stopnia zmian histopatologicznych w błonie śluzowej żołądka między grupą badaną a kontrolną przed leczeniem (D0) w antrum, trzonie i dnie żołądka

Hp tu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
+	29	93,50	29	100,00	ns
++	1	3,25	0	0,00	
+++	1	3,25	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum zapalenie przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
1	5	16,13	3	10,34	ns
2	20	64,52	24	82,76	
3	6	19,35	2	6,90	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum aktywność przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
1	2	6,45	14	48,27	ns
2	13	41,94	14	48,27	
3	16	51,61	1	3,46	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum zanik przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
0	15	48,39	17	60,71	ns
1	14	45,16	11	39,29	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Antrum metaplazja przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
0	26	83,87	26	89,66	ns
1	4	12,9	3	10,34	
2	1	3,23	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum Hp przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	4	12,9	3	10,34	ns
1	11	35,48	19	65,52	
2	16	51,61	7	24,14	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon zapalenie przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	2	6,45	16	55,17	ns
1	16	51,61	12	41,37	
2	11	35,48	1	3,46	
3	2	6,45	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon aktywność przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	4	12,9	0	0,00	ns
1	17	54,84	16	55,17	
2	10	32,26	13	44,83	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon zanik przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	26	83,87	20	68,97	ns
1	4	12,90	8	31,03	
3	1	3,22	0	0,00	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Trzon metaplazja przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	29	93,55	28	96,54	ns
1	2	6,45	1	3,46	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon Hp przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	26	83,87	29	100,00	ns
1	5	16,13	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno zapalenie przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	5	16,13	3	10,34	ns
1	17	54,84	23	79,32	
2	8	25,81	3	10,34	
3	1	3,23	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno aktywność przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	20	64,52	22	75,86	ns
1	10	32,26	7	24,14	
2	1	3,23	0	0,00	
Suma	31	100,00	0	100,00	

Dno zanik przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	28	90,32	27	93,10	ns
1	3	9,68	2	6,90	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Dno metaplazja przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	31	100,00	29	100,00	ns
1	0	0,00	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno Hp przed leczeniem	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	29	93,55	29	100,00	ns
1	1	3,23	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Tab.7. Porównanie stopnia zmian histopatologicznych w błonie śluzowej żołądka między grupą badaną a kontrolną po leczeniu (D1) w antrum, trzonie i dnie żołądka

Hpp tu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
+	7	22,58	12	41,38	ns
-	24	77,42	17	58,62	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum zapalenie po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	4	12,90	1	3,46	ns
1	16	51,62	18	62,07	
2	11	35,48	10	34,47	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum aktywność po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
1	7	22,58	2	6,90	ns
2	24	77,42	21	72,41	
3	0	0,00	6	20,69	
Suma	31	100,00	29	100,00	

0,62069

Antrum zanik po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	18	58,06	18	62,07	ns
1	12	38,71	11	37,93	
2	1	3,23	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Antrum metaplazja po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	26	83,87	24	85,71	ns
1	4	12,90	4	14,29	
2	1	3,23	0	0,00	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Antrum Hp po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	23	74,19	18	62,07	ns
1	8	25,81	10	34,47	
2	0	0,00	1	3,46	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon zapalenie po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	5	16,13	8	27,59	ns
1	21	67,74	18	62,07	
2	4	12,90	3	10,34	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon aktywność po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	19	61,29	13	44,83	ns
1	9	29,03	12	41,37	
2	3	9,67	4	13,80	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Trzon zanik po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	Wynik	liczba	%	liczba	
0	26	83,87	21	75,00	ns
1	5	16,13	7	25,00	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Trzon metaplazja po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	29	93,55	28	100,00	ns
1	2	6,45	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	0	0,00	

Trzon Hp po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	31	100,00	29	100,00	ns
1	0	0,00	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno zapalenie po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	13	41,93	7	24,13	ns
1	15	48,38	21	72,41	
2	3	9,68	1	3,46	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno aktywność po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	27	87,10	24	82,76	ns
1	3	9,68	5	17,24	
2	1	3,22	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Dno zanik po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	29	93,55	26	92,86	ns
1	2	6,45	2	7,14	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Dno metaplazja po leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	31	100,00	28	100,00	ns
1	0	0,00	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	28	100,00	

Dno Hp przo leczeniu	Grupa badana		Grupa kontrolna		Poziom istotności
	liczba	%	liczba	%	
Wynik					
0	31	100,00	29	100,00	ns
1	0	0,00	0	0,00	
2	0	0,00	0	0,00	
Suma	31	100,00	29	100,00	

Zebrane w tabelach 6 i 7 dane przedstawiają rozkłady częstości występowania zmian o różnym nasileniu oraz ich lokalizacji w postaci liczb bezwzględnych i procentów.

Podsumowując różnice wyników uzyskanych w badaniach histopatologicznych (zamieszczonych w tab. 3-5), które były istotne statystycznie (albo między grupami badanymi, albo między okresami badania) zestawiono je poniżej dodatkowo w formie opisowej, w odniesieniu do części anatomicznych żołądka:

Część przedodźwiernikowa (antrum)

- W tabelach (zapalenie) potwierdzono korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,01$), jak również korzystny wpływ leczenia tradycyjnego niemodyfikowanego ($p < 0,01$) na cofanie się zmian zapalnych oraz stopnia ich nasilenia.
- W tabelach (aktywność) potwierdzono korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,05$), natomiast nieistotny wpływ leczenia tradycyjnego (niemodyfikowanego) na aktywność procesu zapalnego.
- W tabelach (*Hp*) potwierdzono dane dotyczące zakażenia *H.pylori* i korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,01$), jak również korzystny wpływ leczenia tradycyjnego niemodyfikowanego ($p < 0,03$) na ustępowanie tego zakażenia podczas różnych sposobów leczenia. Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, że modyfikacja leczenia spowodowała większą skuteczność

eradykacji niż leczenie niemodyfikowane (poprawa o dwa stopnie u większej liczby pacjentów).

Trzon

- Zawarte w tabelach dane potwierdzają korzystny wpływ modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,02$) oraz nieistotny wpływ leczenia tradycyjnego (niemodyfikowanego) na aktywność procesu zapalnego w obrębie trzonu żołądka.
- Zawarte w tabelach dane potwierdzają, że modyfikacji leczenia w grupie badanej ($p < 0,01$), jak również leczenie tradycyjne (niemodyfikowane) ($p < 0,01$) nie wpływają na pojawienie się oraz ew. nasilenie metaplazji jelitowej
- Zawarte w tabelach dane potwierdzają, iż nie stwierdzono istotnych różnic przed i po leczeniu w grupie badanej, natomiast stwierdzono korzystny wpływ leczenia w grupie kontrolnej ($p < 0,01$) na zmniejszenie skali zakażenia *H.pylori*. Podkreślić należy obserwacje, że w grupie badanej nie wykryto zakażenia *H.pylori* u większości pacjentów w tej części żołądka (trzon).

Dno

- W żadnej z analizowanych zależności, w odniesieniu do cech histopatologicznych badanych w bioptatach błony śluzowej żołądka, a także okresu leczenia nie znaleziono żadnej statystycznie istotnej korelacji.

V. DYSKUSJA

Rola zakażenia *H.pylori* i NLPZ w powstawaniu uszkodzenia błony śluzowej żołądka jest znana, jednak efekt ich wzajemnego oddziaływania pozostaje nadal nie wyjaśniony do końca. Ostatnio w piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się prace podnoszące problem możliwego współdziałania zakażenia *H.pylori* i terapii NLPZ na błonę śluzową żołądka. Zainteresowanie tym tematem wynika z faktu, że zarówno stosowanie NLPZ jak i zakażenie *H.pylori* są bardzo rozpowszechnione w populacji.

Uszkodzenia śluzówki przez NLPZ i *H.pylori* może być rezultatem sumowania się efektów działania każdego z tych czynników osobno, efekty ich działania mogą się wzajemnie potęgować, ale mogą też działać w stosunku do siebie antagonistycznie. Powodem do rozważań na temat wspólnego efektu działania NLPZ i infekcji *H.pylori* na błonę śluzową żołądka są ich interakcje patofizjologiczne oraz dane wynikające z badań epidemiologicznych i klinicznych. W ostatnich uwzględnia się wpływ NLPZ i zakażenia *H.pylori* na obraz kliniczny, endoskopowy i histopatologiczny błony śluzowej.

Rozpatrując interakcje NLPZ i infekcji *H.pylori* zastanawia fakt, że chociaż działanie niepożądane każdego z tych czynników na błonę śluzową odbywa się na drodze różnych mechanizmów, to obserwuje się ten sam efekt końcowy (148,251,295).

Podczas stosowania terapii NLPZ, jak również podczas zapalenia żołądka, występuje hyperchlorhydria. W badaniach *in vitro* obserwowano hamowanie wytwarzania cAMP w dnie żołądka, będącego mediatorem zmniejszającym wydzielanie kwasu solnego przez białka *H.pylori* i jednocześnie nasilanie tego efektu np. przez indometacynę (251). Mogłoby to prowadzić do szczególnie dużego wydzielania kwasu solnego w obecności obu omawianych czynników ryzyka uszkodzenia śluzówki żołądka. Stwierdzono, że jedynym z mechanizmów uszkodzenia śluzówki przez NLPZ i *H.pylori* jest zmniejszenie lepkości śluzu i hamowanie wydzielania wodorowęglanów (251). Poglądy na temat ewentualnego synergicznego działania NLPZ i infekcji *H.pylori* w zmniejszeniu stężenia śluzówkowych prostaglandyn pozostają sprzeczne. Powszechnie znany jest ogólny mechanizm działania NLPZ polegający na hamowaniu syntezy prostaglandyn. Podejrzewa się, że zakażenie *H.pylori* może nasilać ten efekt, ponieważ w badaniach

in vitro obserwowano, że indometacyna hamuje syntezę prostaglandyn w większym stopniu u chorych z infekcją *H.pylori* niż bez obecności infekcji (250). Nie potwierdzili tego w dalszych badaniach Taha i wsp., wykazując brak istotnych różnic w stężeniu prostaglandyny E między grupą *H.pylori* + i *H.pylori* - u leczonych NLPZ (248). Jednocześnie w innych badaniach poczyniono spostrzeżenia, że stężenie śluzówkowej prostaglandyny E zarówno u chorych stosujących NLPZ jak i u nie stosujących tych leków, było wyższe w grupie zakażonych *H.pylori* (114,149), co nasuwa wręcz przeciwny wniosek, że infekcja stymuluje syntezę prostaglandyn.

Badania kliniczne wykazały, że przewlekłe stosowanie NLPZ powoduje obniżenie przepływu śluzówkowego zarówno w żołądku jak i w dwunastnicy, przy czym zakażenie *H.pylori* nasila ten efekt tylko w dwunastnicy (247). Jednak nie można wykluczyć synergistycznego działania tych dwóch czynników w zmniejszaniu przepływu śluzówkowego również w żołądku.

Ostatnio podnosi się rolę czynnika aktywującego płytki (PAF), jako wspólnego mediatora w niekorzystnym działaniu NLPZ i *H.pylori* na błonę śluzową żołądka, gdyż oba czynniki stymulują jego produkcję. Hipoteza ta opiera się na fakcie, że PAF nasila reakcję zapalną i może brać udział w aktywacji granulocytów obojętnochłonnych. Jednocześnie, jak wykazały ostatnie badania, obecność granulocytów obojętnochłonnych w błonie śluzowej żołądka wiąże się z częstszym występowaniem owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, u osób leczonych przewlekłe NLPZ (249).

Wśród badaczy nie ma zgodności co do częstości występowania infekcji *H.pylori* w grupie chorych leczonych przewlekłe NLPZ. Zwłaszcza wczesne doniesienia na ten temat pozostają sprzeczne. Obserwowano częstsze występowanie zakażenia *H.pylori* u chorych stosujących NLPZ w przebiegu schorzeń reumatycznych w porównaniu z populacją ogólną (298). Natomiast wyniki badań Hawkey'a, wykazują rzadsze występowania tej infekcji u leczonych NLPZ w porównaniu z nie leczonymi (105). Doniesienia o mniejszej częstości występowania infekcji *H.pylori* u chorych stosujących NLPZ tłumaczone są działaniem supresyjnym NLPZ na bakterie, co stwierdzono w badaniach in vitro [19,20].

Wpływ zakażenia *H.pylori* na częstość występowania i nasilenie objawów dyspeptycznych wywołanych przez NLPZ, pozostaje nadal niejasny i jest wciąż przedmiotem badań.(12,106,107). Gubbins i wsp. nie potwierdzili związku nietolerancji NLPZ (wyrażonej odstawieniem leku przez chorego), ani nasilenia

objawów dyspeptycznych z występowaniem przeciwciał anti- *H.pylori* (97). Odwrotne wyniki uzyskali Jones i wsp., którzy obserwowali u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) silną dodatnią korelację między infekcją *H.pylori*, a nietolerancją NLPZ w postaci objawów dyspeptycznych, stwierdzając ją u 45% osób zakażonych i 10% osób nie zakażonych (125). Wyniki prezentowanej rozprawy doktorskiej wykazują, że objawy dyspeptyczne nie ustąpiły całkowicie i to w obu grupach badanych. Podobne wyniki uzyskali Lai i wsp (148) w grupie pacjentów, którzy rozwinęli komplikacje wrzodowe w błonie śluzowej żołądka po leczeniu NLPZ. Podawanie celekoksybu oraz naproksenu z lanzoprazolem nie doprowadzało do ustąpienia objawów dyspepsji, a celekoksyb był mniej skuteczny. W cytowanych badaniach diagnostyka *H.pylori* polegała na oznaczeniu przeciwciał, choć jest to metoda mniej pewna w ocenie aktualnego zakażenia. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że najważniejsza jest ocena zakażenia *H.pylori* na podstawie tylko jednej z dwóch metod diagnostycznych: testu ureazowego, albo badania histopatologicznego. W przedstawionej rozprawie doktorskiej infekcję *H.pylori* diagnozowano wyłącznie wtedy, gdy wyniki obu badań były pozytywne.

Działania niepożądane leków często manifestują się objawami ze strony przewodu pokarmowego i stanowią wysoki odsetek wśród wszystkich powikłań spowodowanych lekami. Narządy układu trawienia (przewód pokarmowy, trzustka, wątroba) jako główna droga podawania, wchłaniania oraz biotransformacji substancji leczniczych są na nie szczególnie narażone. Dodatkowo choroby przewodu pokarmowego mogą w istotny sposób zmieniać parametry farmakokinetyczne stosowanych leków, co znajduje odzwierciedlenie zarówno w ich efekcie terapeutycznym, jak też obserwowanych działaniach niepożądanych.(207).

Wielokierunkowa aktywność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), sprawia, że należą one do jednych z najpowszechniej stosowanych substancji leczniczych. W terapii wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe. Mechanizm niepożądanego działania NLPZ (gastrotoksyczność NLPZ) na przewód pokarmowy jest złożony i kompleksowy, składający się z efektu systemowego jak i miejscowego działania szkodliwego (8,260,279). Szkodliwe działanie systemowe NLPZ jest związane z hamowaniem izoenzymów cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (COX) i tym samym produkcji cytoprotekcyjnych prostaglandyn i tromboksanu. Prostaglandyny mediują produkcję i proliferację w barierze śluzówkowej żołądka i utrzymują adekwatny przepływ krwi.

Hamowanie COX-1 (enzym konstytutywny), zmniejsza zdolność bariery śluzówkowej do ochrony przewodu pokarmowego przed substancjami toksycznymi przede wszystkim przed działaniem kwasu solnego. Jednocześnie wpływa na adhezję neutrofilów do endotelium ścian naczyń i napięcie ścian, co prowadzi do zmian niedokrwiennych w mikrokrażeniu – zwiększa to prawdopodobieństwo powstawania owrzodzeń i nadżerek. Ponadto, NLPZ jako słabe kwasy nie są jonizowane w świetle żołądka i przenikają do wnętrza komórek. Tam ulegają jonizacji ze względu na bardziej neutralne pH wewnątrzkomórkowe. W efekcie dochodzi do gromadzenia jonów wewnątrzkomórkowo i bezpośredniego uszkodzenia komórek (151,210,211).

NLPZ charakteryzują się różnym stopniem zahamowania aktywności COX-1 i COX-2 (tzw. wskaźnik selektywności), a od tego zależy ich szkodliwe działanie na żołądek i jelita. Wykazano, że im dany lek jest bardziej aktywny w stosunku do COX-2 i jednocześnie mniej aktywny w stosunku do COX-1, tym jest bezpieczniejszy dla błony śluzowej żołądka (43). Warto podkreślić, że blokowanie ochronnej dla śluzówki żołądka COX1 za pośrednictwem ibuprofenu, a także celekoksybu jest trzy razy słabsze niż w przypadku kwasu acetylosalicylowego (ASA) (44).

Zastosowany w rozprawie doktorskiej celekoksyb jest substancją dokładnie ocenioną w ostatnich latach - w zakresie gastroenterotoksyczności. Metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono łącznie 5 randomizowanych, kontrolowanych badań, w których około 4500 pacjentów miało wykonaną endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach uczestniczyli tylko ci pacjenci, u których w momencie rozpoczęcia badań nie stwierdzono owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach tych, pacjenci otrzymywali celekoksyb w dawce od 50 mg do 400 mg dwa razy na dobę. W 12-tygodniowych badaniach endoskopowych, stosowanie celekoksybu (100 mg do nawet 800 mg na dobę) było związane ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy w porównaniu z naproksenem (1000 mg na dobę) i ibuprofenem (2400 mg na dobę). W dwóch 12-tygodniowych badaniach, odsetek pacjentów z potwierdzonym endoskopowo owrzodzeniem żołądka lub dwunastnicy, nie różnił się zaś istotnie w grupie placebo i w grupie przyjmującej celekoksyb w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę.(71,137,230).

W prospektywnym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania celekoksybu (badanie CLASS), 5800 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i 2200 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmowało celekoksyb w dawce 400 mg dwa razy na dobę (dawki odpowiednio 4 i 2 krotnie wyższe od zalecanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów), ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobę lub diklofenak w dawce 75 mg dwa razy na dobę (w obydwu przypadkach są to dawki terapeutyczne). 22% pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowało jednocześnie małą dawkę kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg na dobę), przede wszystkim jako profilaktykę chorób układu krążenia. (230).

Nie stwierdzono istotnych różnic w podstawowym punkcie końcowym, którym była częstość występowania powikłanych owrzodzeń (zdefiniowanych jako krwawienia w przewodzie pokarmowym, perforacje lub zwężenie odźwiernika) pomiędzy celekoksybem, a ibuprofenem oraz celekoksybem, a diklofenakiem. W całej grupie przyjmującej diklofenak lub ibuprofen, ryzyko wystąpienia powikłanych owrzodzeń nie różniło się statystycznie od celekoksybu (względne ryzyko wynosiło 0,77, 95% CI 0,41 - 1,46 w całkowitym czasie trwania badania). Częstość występowania powikłanych i objawowych owrzodzeń (złożony punkt końcowy badania) była istotnie mniejsza w grupie przyjmującej celekoksyb w porównaniu do całej grupy przyjmującej NLPZ (względne ryzyko wynosiło 0,66, 95% CI 0,45-0,97), nie było jednak istotnej różnicy między celekoksybem a diklofenakiem. U pacjentów przyjmujących celekoksyb jednocześnie z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego częstość występowania powikłanych owrzodzeń była 4 krotnie wyższa w porównaniu do celekoksybu stosowanego w monoterapii. Częstość występowania znaczącego klinicznie spadku poziomu hemoglobiny, potwierdzonego powtórным testem, była istotnie niższa u pacjentów przyjmujących celekoksyb w porównaniu z grupą przyjmującą NLPZ, względne ryzyko wynosiło 0,29 (95%, CI 0,17-0,48). Istotnie niższa częstość występowania tego zdarzenia utrzymywała się zarówno w przypadku stosowania celekoksybu w monoterapii jak i w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Badanie in vitro, wykonane na ludzkim modelu tkankowym, ujawniło, że np. Celekoksyb (Celebrex) charakteryzuje się jednym z najkorzystniejszych wskaźników

selektywności, co czyni ten preparat bezpiecznym (182,239). Mimo tego stwierdzenia podkreślić należy fakt, że w latach 2000-2002 obserwowano w niektórych pracach z zastosowaniem celekoksylu, zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych poza przewodem pokarmowym, w postaci epizodów sercowo-naczyniowych (w tym zawałów mięśnia sercowego). Doprowadziło to do przedstawienia w 2002 roku przez FDA raportu zalecającego ostrożność w stosowaniu nowych leków NLPZ z grupy wybiórczych inhibitorów COX-2. W wyniku badań APPROVE, niektóre z tych leków wycofano z obrotu (rofekoksyl – 10.2004; waldekoksyl – 04.2005),(239). Opisana sytuacja wywarła również wpływ na realizację czasową rozprawy doktorskiej (karencja 3-letnia dot. opracowania wyników ostatecznych, związana z koniecznością obserwacji ew. wystąpienia w grupie badanej późnych działań niepożądanych).

Wśród czynników zwiększonego ryzyka powikłań po zastosowaniu NLPZ, w tym celekoksylu, na pierwszym miejscu należy wymienić pozytywny wywiad w kierunku choroby wrzodowej oraz powikłanie wrzodu w wywiadzie. Dlatego planując zwłaszcza przewlekłą terapię z użyciem tych leków należy bezwzględnie zwrócić na to uwagę podczas badania podmiotowego. Żaden z zakwalifikowanych do leczenia tym lekiem pacjentów w niniejszej rozprawie nie miał takiego wywiadu. Udowodniono również, że ryzyko powikłań rośnie w sposób liniowy wraz z wiekiem (21,230).

Nie bez znaczenia pozostaje dawka NLPZ. I tak zwiększenie dawki leku z małej na średnią oraz ze średniej na dużą zwiększa ryzyko dwukrotnie (182). Wykazano również, że jednoczesne stosowanie kilku NLPZ lub terapia łączona z antykoagulantami lub steroidami istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia uszkodzenia przewodu pokarmowego, stosownie o 9 lub 6 razy (98).

W przyjętym w pracy, eradykacyjnym dla *H.pylori* modelu terapeutycznym, w którym zastosowano selektywny NLPZ tj. celekoksyl nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (krótkoterminowych tj. do 3 miesięcy i długoterminowych do 3 lat) u badanych.

Podnieść należy jeszcze (poza bezpieczeństwem leku) pewien problem z dziedziny farmakoekonomiki: uważa się, że do chwili opublikowania wystarczająco wiarygodnych wyników badań z tego zakresu, oceniających współczynnik koszt-efektywność, selektywne inhibitory COX-2 powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Nadal nie

znany jest pełen profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem selektywnych inhibitorów COX-2 (103,230).

Jak już wspomniano wyżej - NLPZ różnią się między sobą ryzykiem powstawania powikłań (213,279). W profilaktyce powikłań i uszkodzeń przewodu pokarmowego należy zatem wybrać lek jak najbardziej bezpieczny, np. celecoxyb i dążyć do stosowania jak najmniejszej skutecznej dawki. Poza wyborem selektywnego inhibitora COX-2 można zastosować także inne leki ochraniające przed ew. wystąpieniem gastrotoksyczności. Takimi lekami ochronnymi z wyboru w czasie terapii NLPZ są inhibitory pompy protonowej (IPP). IPP, proporcjonalnie do dawki, hamują wydzielanie soku żołądkowego, bez zmniejszania jego objętości oraz ilości wydzielanej pepsyny. Leki te powodują inaktywację H+K+ATP-azy. Wynikiem znacznego zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego jest umiarkowana hypergastrynemia. Wywiera ona korzystny wpływ na proces leczenia, gdyż poprawia przepływ śluzówkowy oraz proliferację komórkową (238,239,277).

Uważa się, że IPP w dawce standardowej lub podtrzymującej (tj. połowa dawki standardowej) zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób zwłaszcza długotrwale leczonych NLPZ. Udowodniono to w licznych pracach, między innymi takich jak ASTRONAUT czy OMNIUM (104,209).

W prowadzonym w pracy modelu leczenia zmodyfikowanego zapalenia błony śluzowej żołądka, koksyby stosowane były bardzo krótko (14 dni) i w połączeniu z inhibitorami pompy protonowej. Zachowana została więc powyżej opisana zasada.

W polipragmazji złożonej z glikokortykosteroidów i koksybów bądź ibuprofenu i innego NLPZ, postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne stosowanie IPP. W przypadku glikokortykosteroidów tłumaczy się to faktem, iż preparaty te zmniejszają ilość substratu do syntezy prostaglandyn przez COX-1, przez co mogą zwiększać uszkodzające działanie koksybów i/lub ibuprofenu na śluzówkę żołądka (98). Zgodnie z konsensusem dotyczącym zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego, pomimo różnych dawek standardowych oraz różnic w parametrach farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i metabolizmie wątrobowym, poszczególne IPP wykazują podobny efekt kliniczny i mogą być stosowane zamiennie w codziennej praktyce (1,4,270).

Mimo uznanego miejsca w algorytmach eradykacyjnych ostatnio podnosi się potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania (zwłaszcza długoterminowego tj.

ponad 8 tyg.) inhibitorów pompy protonowej (IPP). Ciekawe doniesienia w tym temacie łączą również przewlekłe podawanie IPP z zaburzeniami mikrobiomu w obrębie przewodu pokarmowego. Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IPP wynosi około 5%. Do najczęstszych zalicza się ból głowy, brzucha, biegunki, nudności. Wykazano, że biegunka jest zależna od dawki leku, czasu stosowania oraz wieku pacjenta i wynika ze zmian bakteryjnej flory jelitowej na skutek zahamowania wydzielania żołądkowego (276). Taka sytuacja kliniczna sprzyja zakażeniom bakteryjnym *Salmonellą*, *Campylobacter* czy *Clostridium difficile*. Wang z zespołem przedstawił, że odsetek pacjentów zażywających IPP z infekcjami bakteryjnymi przewodu pokarmowego wynosił 67%, w porównaniu do 46% pacjentów stosujących blokery receptora H2 (271).

IPP, poprzez inhibicję wydzielania kwasu solnego, doprowadzają do hipergastrynemii, co z kolei przyczynia się do rozrostu komórek układu enteroendokrynnego trzonu żołądka. Hipergastrynemia może nasilać proliferację komórek nabłonka przełyku i żołądka. U pacjentów z zakażeniem *H.pylori* przyspiesza rozwój zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, co w powiązaniu z metaplazją jelitową zwiększa ryzyko rozwoju raka żołądka (277)

Stosując IPP należy pamiętać, iż nie powodują one natychmiastowego ustąpienia objawów klinicznych w tym np. dyspeptycznych towarzyszących zapaleniu błony śluzowej żołądka. Choć w przypadku obserwowanej w badaniach własnych tendencji do ustępowania objawów dyspeptycznych, po zakończeniu leczenia, niektóre z nich (np. bóle brzucha, nudności) utrzymywały się w obu badanych grupach. Andersson i współpracownicy wykazali, że tylko 31% pacjentów w pierwszym dniu leczenia odczuwało złagodzenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (10). Dołączenie blokerów receptora H2 szybciej przynosi ulgę w złagodzeniu objawów (4,168).

Długotrwałe stosowanie IPP przyczynia się także do zaburzeń wchłaniania witaminy B12, witaminy C oraz żelaza, co klinicznie może manifestować się anemią megaloblastyczną czy syderopeniczną, objawami ze strony układu nerwowego. W swej pracy Marcuard odnotował, że pacjenci pobierający omeprazol w dawce 20 mg i 40mg prezentowali obniżony poziom witaminy B12 stosownie o 72% i 88% (172).

Długi czas stosowania IPP implikuje potencjalną możliwość interakcji z innymi przyjmowanymi równolegle lekami. Dwa główne mechanizmy interakcji to: zahamowanie lub pobudzenie izoenzymów cytochromu P450 oraz hamowanie

wydzielania żołądkowego i zmienione wchłanianie niektórych leków. IPP zmniejszają wchłanianie m.in. ketokonazolu, a zwiększają digoksyny. Poprzez zahamowanie funkcji cytochromu omeprazol zwiększa stężenie np.: cyklosporyny, diazepamu, fenytoiny, warfaryny, cisaprydu, klarytromycyny (238,276).

Przeanalizowane dotychczas w dyskusji zagadnienia, uzasadniają następowe omówienie zarówno aspektów klinicznych zakażenia *H.pylori* jak i próbę oceny skuteczności aktualnie zalecanych schematów leczenia eradykacyjnego oraz dokonania ich porównania z zastosowanym w rozprawie modelem eradykacyjnym, w którym dość "przekornie", tj.jednocześnie włączono selektywny NLPZ (celekoksyb).

Jak już kilkakrotnie w rozprawie podnoszono, rozpowszechnienie zakażenia *Helicobacter pylori* w populacji ludzkiej na świecie jest ogromne. Szacuje się, że około 50 % ludności jest stale lub okresowo nosicielem tego patogenu. Częste mutacje DNA bakterii powodują, że zakażenie opiera się skutecznie reakcji immunologicznej ustroju gospodarza i trwa wiele lat. Mimo to jednak kliniczne i chorobowe następstwa zakażenia, dotyczą tylko części populacji zakażonej. U ok. 20-25% spośród zakażonych relacje pomiędzy zjadliwością i patogennością szczepu *H.pylori*, czynnikami środowiskowymi, biologią i wartościowością odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz czasem trwania zakażenia, powodują w konsekwencji rozwój klinicznych następstw tego zakażenia w postaci zapaleń górnego odcinka przewodu pokarmowego, rozwoju choroby wrzodowej czy przemiany nowotworowej.(77).

Według aktualnej wiedzy zakażenie *H.pylori* jest jedną z przyczyn licznych schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jest najważniejszym czynnikiem etiologicznym zapaleń żołądka, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz chłoniaka żołądka typu MALT (ang.:Mucosa Associated Lymphoid Tissue) (34). Odgrywa też znaczącą rolę w etiopatogenezie raka żołądka i dyspepsji niewrzodowej - NUD (ang.:Non Ulcer Dyspepsja) (79,198,200,241).

Zapalenie żołądka. Zapalenie błony śluzowej żołądka jest patologią, której związek z zakażeniem *H.pylori* nie budzi już wątpliwości, co przedstawione zostało także we wstępie niniejszej rozprawy. Od 1985 r. przeprowadzono wiele prób klinicznych, które wykazały, że „gastritis” rozwija się u prawie wszystkich zakażonych osób (112,143). Wprowadzenie hodowli bakteryjnej zdrowym ochotnikom wywołało ostre lub przewlekłe zapalenie żołądka, potwierdzone histologicznie (175,189,190). „Gastritis” jest pierwszą odpowiedzią na zasiedlenie żołądka przez bakterię i

jednocześnie punktem wyjścia dla pozostałych patologii związanych z zakażeniem *Hp* (143). Zapalenie błony śluzowej żołądka to proces dynamiczny podlegający ewolucji. W naturalnej historii zapalenia zaobserwowano podwójną tendencję: w części przypadków ogranicza się do części przedodźwiernikowej (antrum) i charakteryzuje się brakiem lub niewielkimi zmianami zanikowymi. Tej postaci zapalenia towarzyszy hypergastrynemia, hyperchlorhydria oraz metaplasja żołądkowa dwunastnicy, która predysponuje do rozwoju wrzodu dwunastnicy (59,140,143,282) . W innych przypadkach proces zapalny rozprzestrzenia się na błonę śluzową trzonu wykazując dużą tendencję do zaniku i metaplasji jelitowej. Ta postać zapalenia związana jest z hypochlorhdyą oraz większym ryzykiem rozwoju wrzodu (30) i raka żołądka (59,143). Przez autorów amerykańskich postać ta jest nazywana zapaleniem wielogniskowym, ze względu na ogniskowy zanik gruczołów (5). Na obecnym etapie wiedzy trudno jest przewidzieć, w którym kierunku rozwinię się historia naturalna zapalenia. Prawdopodobnie mają na to wpływ także czynniki genetyczne, wiek w którym doszło do zakażenia, nawyki żywieniowe, patogenność szczepu bakteryjnego, gen *vac A* i wyspa patogeniczności *Cag* (112,241,285). Wykazano, że leczenie eradykacyjne *H.pylori* zmienia historię naturalną zapalenia i prowadzi do ustąpienia zmian zapalnych (216,263). Nie jest jasne czy w wyniku leczenia eradykacyjnego dochodzi do wycofania się zmian nabłonkowych takich jak: zanik i metaplasja jelitowa (34). Z drugiej zaś strony przytoczyć można wyniki pracy Zhanga i wsp., którzy wykazali, że terapia eradykacyjna uzupełniona następową terapią celekoksymbem skutkuje poprawą stanu przedrakowego w błonie śluzowej żołądka, polegającą na ustępowaniu dysplazji i wpływie na apoptozę, supresję proliferacji i angiogenezy (295). Podobne wnioski wyciągnięto również z wyników uzyskanych w pracy doktorskiej: w obu badanych grupach nie stwierdzono narastania dysplazji lub pojawienia się metaplasji. W badaniu Larussa i wsp (157) stwierdzono, że celekoksymb i lansoprazol modulują Th1/Th2 zależną odpowiedź immunologiczną, a przez to mogą interferować w działaniu w przebiegu zapalenia błony śluzowej żołądka.

Wrzód dwunastnicy. Panuje zgodność, że infekcja *H.pylori* jest najważniejszym czynnikiem etiologicznym w chorobie wrzodowej dwunastnicy (39,144,174,176,183,281). Związek ten potwierdzają liczne badania kliniczne, z których wynika, że owrzodzeniem dwunastnicy w 90-95% przypadków towarzyszy zakażenie *Hp* (112,144,177,197). Pozostałe 5-10% owrzodzeń wiąże się z

przewlekłym stosowaniem NLPZ, chorobą Leśniowskiego-Crohna i zespołem Zollingera-Ellisona (98). Zgodnie z obecną na ten temat teorią ,owrzodzenie dwunastnicy prawie zawsze jest następstwem przewlekłego zapalenia żołądka typu B (112,236) Sipponen i wsp. wykazali w trakcie 10-letniej obserwacji, że zapalenie rozwijające się na podłożu infekcji *H.pylori* 10-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju wrzodu dwunastnicy i na wiele lat poprzedza jego powstanie (236). Jest to postać „gastritis”, której towarzyszy metaplazja żołądkowa. Uważa się, że metaplazja żołądkowa jest niezbędnym warunkiem kolonizacji dwunastnicy przez *H.pylori*, co wynika z faktu, że bakteria wydaje się być niezdolna do zasiedlania innej tkanki niż śluzówka żołądka (281,283). W następstwie metaplazji żołądkowej rozwija się zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, na podłożu którego przy współudziale innych czynników może powstać owrzodzenie trawienne (39,140,281,282) . Za kluczową rolę zakażenia *H.pylori* w etiologii choroby wrzodowej dwunastnicy przemawiają wyniki licznych badań, które pozwoliły na stwierdzenie, że eradykacja powoduje zmniejszenie częstotliwości jej nawrotów i powikłań (92,111,146,176).

Wrzód żołądka. Współzależność między przewlekłym zapaleniem żołądka na podłożu zakażenia *H.pylori*, a owrzodzeniem trawiennym żołądka nie jest tak jednoznaczna jak w przypadku owrzodzenia dwunastnicy. Argumentem silnie przemawiającym za tą zależnością są badania epidemiologiczne, z których wynika, że infekcję *H.pylori* stwierdza się w 70-80% przypadków owrzodzeń żołądka, a po wykluczeniu terapii NLPZ w prawie 100% przypadków (112,144). Ponadto istnieją dane, że eradykacja powoduje zmniejszenie liczby nawrotów i powikłań oraz przyspieszenie gojenia się owrzodzenia (92,94,145). Za etiopatogenetyczną rolę *H.pylori* w rozwoju wrzodu żołądka przemawia jego najczęstsza lokalizacja w antrum, które jest miejscem najsilniejszej kolonizacji bakterii, jak również wywołanego przez nią zapalenia. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenezy owrzodzeń żołądka, podłożem dla ich rozwoju jest wieloogniskowe, przewlekłe zapalenie żołądka (gastritis multifocalis), obejmujące zarówno część antralną, jak i trzon żołądka, wykazujące często cechy zaniku (236). Wykazano, że zwiększa ono 10-krotnie ryzyko rozwoju owrzodzenia w porównaniu z prawidłową błoną śluzową (236). Spośród patomechanizmów biorących udział w powstaniu choroby wrzodowej żołądka wydaje się, że największą rolę odgrywa osłabienie integralności bariery śluzówkowej, powstałe w wyniku działania uszkodzającego samej bakterii i wytwarzanych przez nią toksyn. W rezultacie błona śluzowa żołądka w większym

stopniu narażona jest na działanie kwasu solnego i pepsyny, co sprzyja powstaniu owrzodzeń (37,244). Owrzodzenia żołądka powstają tylko u około 20-30% osób z przewlekłym zapaleniem żołądka (236). Wynika to z faktu, że rozwój owrzodzenia trawiennego u osób zakażonych *H.pylori* determinują dodatkowo inne czynniki określane jako modyfikujące: grupa krwi, czynniki genetyczne, palenie papierosów, nadmierne spożycie soli oraz patogenność szczepu *H.pylori* (112,285). Podobnie jak w przypadku owrzodzeń dwunastnicy zgromadzono wystarczającą ilość danych pozwalającą na wyciągnięcie wniosków, że leczenie eradykacyjne przyspiesza gojenie się wrzodów żołądka oraz zmniejsza częstość ich nawrotów i powikłań (145). Prawdopodobnie infekcja nabyta we wczesnym dzieciństwie predysponuje do rozwoju wrzodu żołądka, a zakażenie, które nastąpiło w późniejszym okresie faworyzuje wrzód dwunastnicy.

Rak żołądka. Od dłuższego czasu badano związek między zakażeniem *H.pylori* z rakiem żołądka. Badania epidemiologiczne Parsonnet'a, Nomury i Formana wykazały, że infekcja *H.pylori* zwiększa do 8 razy ryzyko rozwoju raka (79,198,200). Według Nomury 63% przypadków raka żołądka można wiązać z zakażeniem *H.pylori* (198). Wieloośrodkowe badania epidemiologiczne prowadzone przez „Eurogast Study Group” potwierdziły 6-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka żołądka w grupie *H.pylori* dodatkowo (68). Kolejne badania wykazały, że obecność bakterii poprzedza wystąpienie raka żołądka w 70-80% jego przypadków, bowiem *Hp* uznane zostało za karcinogen I klasy (74,80,112). Powszechnie został zaakceptowany schemat karcinogenezy zaproponowany przez P. Correa. Zgodnie z tą koncepcją, początkowe ogniwo stanowi przewlekłe, powierzchniowe zapalenie żołądka w antrum, które przekształca się w zapalenie wielogniskowe obejmujące również trzon. Może się ono rozwijać w kierunku zapalenia zanikowego. W następnym etapie dochodzi do rozwoju kolejno metaplazji jelitowej, dysplazji i w końcu raka żołądka (74). Correa i wsp. w badaniach preparatów histopatologicznych z przewlekłym zapaleniem żołądka wykazali, że infekcja *H.pylori* zwiększyła ryzyko zapalenia zanikowego 9-krotnie, a metaplazji jelitowej 4-krotnie (163). Ponadto obserwowano, że istnieje dodatnia korelacja między zanikowym zapaleniem żołądka i metaplazją jelitową, a szczepami *H.pylori* posiadającymi gen *cag A* (23).

Rak żołądka zajmuje trzecie miejsce u mężczyzn i siódme u kobiet pod względem częstości występowania nowotworów złośliwych. Szacuje się, że ok. 80% wszystkich raków żołądka jest indukowane infekcją *H.pylori*. Korzystne działanie

eradykacji w profilaktyce raka żołądka potwierdzili Uemura i wsp. (261). W prospektywnych badaniach, którymi objęto 1500 pacjentów z infekcją *H.pylori*, rak żołądka rozwinął się u 2,9% chorych niepoddanych eradykacji. Nie zanotowano żadnego przypadku nowotworu wśród pacjentów, u których przeprowadzono eradykację". Zaznaczyła się również zależność między stopniem zapalenia zanikowego, a ryzykiem rozwoju raka żołądka. Dlatego tak ważna jest wczesna eradykacja przed rozwinięciem się zaawansowanych zmian zanikowych.(78).

Dyspepsja niewrzodowa (NUD). Jak dotąd nie dostarczono wystarczających dowodów na zależność między występowaniem NUD, a infekcją *H.pylori*, stąd związek ten uważany jest za kontrowersyjny (152,255). W jednym z badań epidemiologicznych typu kliniczno-kontrolnego wykazano, że osoby uprzednio zakażone *H.pylori* mają w przyszłości większą skłonność do rozwoju NUD w porównaniu z osobami *H.pylori* ujemnymi. W innym badaniu nie stwierdzono różnic w występowaniu objawów NUD między grupą zakażoną i nie zakażoną (196). Argumenty natury terapeutycznej na rzecz zależności występowania NUD od infekcji *H.pylori* są niewystarczające. Chociaż wielu autorów wyraża opinię, że u podłoża dolegliwości w przebiegu NUD leży aktywne zapalenie żołądka typu B (56,254,282), to obecnie nie ma jednoznacznych wskazań do eradykacji w tej grupie chorych. Należy jednak ją rozważyć w przypadku niepowodzenia leczenia klasycznego.

Zalecenia American Gastroenterological Association (AGA) sugerują u chorych do 55. r.ż. z cechami NUD, bez sygnałów alarmowych zastosowanie reguły "test and treat" - "badaj i lecz". W grupie pacjentów ze stanem przedrakowym, u których nie uzyskuje się po eradykacji *H.pylori* ustępowania zmian, wyodrębnia się grupę "punktu bez powrotu" („point of no return”), która stanowi najwyższe ryzyko rozwoju raka żołądka (273). W przypadku utrzymujących się dolegliwości należy przedłużyć leczenie zmniejszające wydzielanie kwasu solnego. Jako rekomendowane metody diagnostyczne wymienia się w tej grupie chorych test oddechowy i badanie antygenu *H.pylori* w stolcu. U pacjentów powyżej 55. r.ż., lub gdy dyspepsji towarzyszą objawy alarmowe zaleca się endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w Polsce gdzie częstość zakażeń *H.pylori* jest znacznie większa niż w USA, a rak żołądka jest jednym z częstych nowotworów, decyzja o zastosowaniu badania endoskopowego w diagnostyce powinna zapadać szybciej. Nie bez znaczenia jest też indywidualny obraz kliniczny konkretnego chorego. (83).

Zalecenia dotyczące leczenia eradykacyjnego *Helicobacter pylori* podlegają dość częstym modyfikacjom. Znajduje to następnie potwierdzenie w klinicznych ocenach skuteczności eliminacyjno - eradykacyjnej stosowanego schematu.

Zapalenie błony śluzowej żołądka może rozwinąć się u wszystkich zakażonych *H.pylori*, jednak tylko u ok. 10-15% stwierdza się obecność wrzodów trawiennych. Zapalenie dystalnej części żołądka spowodowane zlokalizowaną w antrum infekcją *H.pylori*, wywołuje zwiększoną sekrecję kwasu solnego, który działając drażniąco na osłabioną stanem zapalnym błonę śluzową, prowadzi do rozwoju wrzodu. Dotyczy to głównie wysepek metaplazji żołądkowej w dwunastnicy. Rozprzestrzeniająca się z antrum w kierunku trzonu żołądka infekcja prowadzi do zanikowego zapalenia błony śluzowej trzonu żołądka. Stan taki wiąże się z hipochlorhydrią oraz wysokim stężeniem gastryny. Warto zaznaczyć, że osłabiona przez toczący się stan zapalny błona śluzowa żołądka staje się podatna na wytworzenie wrzodu nawet w warunkach hipochlorhydrii.(277).

Eradykacja warunkuje wygojenie i wyleczenie wrzodów żołądkowo-dwunastniczych zależnych od infekcji *H.pylori*. Ciekawe, że od czasu, kiedy zaczęto szeroko stosować eradykację *H.pylori*, obserwuje się wzrost częstości wrzodów trawiennych niezwiązanych z *H.pylori* - tzw. wrzodów idiopatycznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż poznanie infekcyjnego tła wrzodu trawiennego oraz wprowadzona eradykacja nie wpłynęła na liczbę powikłań choroby wrzodowej takich jak krwawienie czy perforacja.

Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane infekcją *H.pylori* może wywołać pojawienie się własnego tkanki chłonnego żołądka, tzw. MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Należy podkreślić, iż infekcja *H.pylori* nie jest jedynym czynnikiem etiologicznym chłoniaka żołądka (34). Potwierdza to fakt, że nie we wszystkich przypadkach tego schorzenia stwierdza się w badaniach endoskopowych i bakteriologicznych cechy infekcji *H.pylori*. Odpowiednio wcześnie wykryte przypadki chłoniaka, o niskim stopniu złośliwości z udowodnioną infekcją *H.pylori* mogą być początkowo leczone eradykacją *H.pylori*. Jeżeli takie postępowanie doprowadzi do regresji choroby, można odstąpić od leczenia operacyjnego.

Ciekawe jest, iż przy obserwowanym ostatnio spadku zakażeń *H.pylori* notuje się gwałtowny wzrost zapadalności na chorobę refluksową przełyku (GERD) i związanych z nią powikłań - przełyku Barretta oraz raka gruczołowego

przełyku.(228,278). Istnieją badania, które dowodzą, że infekcja *H.pylori* (szczególnie szczepem z wyspą patogenności *cag*), wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem rozwoju GERD, przełyku Barretta i raka gruczołowego przełyku (205). Niewątpliwie znaczenie ma tu lokalizacja stanu zapalnego w obrębie żołądka. Wywołany zakażeniem *cag+* *H.pylori* stan zapalny błony śluzowej, przyspieszając rozwój zmian zanikowych może zmniejszać wydzielanie kwasu solnego, zmniejszając ryzyko GERD i jego powikłań. Brak ujednoczenia kryteriów diagnostycznych GERD, różnice między badanymi populacjami, a także odmienność izolowanych szczepów *H.pylori* prowadzi do różnych wyników przeprowadzonych badań. Warto zaznaczyć, że jeżeli nawet w niektórych przypadkach eradykacja *H.pylori* prowadzi do rozwoju GERD, to jego przebieg będzie prawdopodobnie łagodny. Z dotychczasowych przeprowadzonych badań wynika również, że eradykacja *H.pylori* nie wpływa na rozwój przełyku Barretta, ani raka gruczołowego przełyku.

Trwa dyskusja, czy zakażenie *H.pylori* działa niekorzystnie na żołądek np. przy przyjmowaniu małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) w profilaktyce chorób układu krążenia i nerwowego. Przeważa opinia, że osoby poprzednio zainfekowane *H.pylori*, szczególnie pacjenci z aktualną lub przebytą chorobą wrzodową lub jej powikłaniami, wymagają skutecznej terapii eradykacyjnej, prowadząc leczenie IPP. Reasumując, należy zaznaczyć, iż większość obserwacji klinicznych wskazuje na synergistyczne działanie *H. pylori* i NLPZ.

Z uwagi na stałe zagrożenie populacyjne zakażeniem *H.pylori* uznano za celowe rozpatrzenie w dyskusji - w oparciu o najnowsze piśmiennictwo - skuteczności metod diagnostycznych zalecanych obecnie przez gremia międzynarodowe służących do wykrywania zakażenia. Wynika to także z faktu, iż w rozprawie doktorskiej zastosowano dwie ogólnie akceptowane testy: ureazowy i histologiczny . Metody stosowane w diagnostyce *H.pylori* możemy podzielić na inwazyjne i nieinwazyjne.

Pierwsze z metod wymagają pobrania wycinków w czasie gastroscopii. Zaliczamy do nich:

- szybki test urazowy
- badanie histologiczne
- hodowlę bakteryjną.

Szybki test urazowy, którego prototyp opracował, z pomocą swego ojca (chemika), sam współodkrywca *H.pylori* – B.J.Marshall, wykazuje wysoką czułość (90-95%) i swoistość (do 98%). Należy pamiętać, że odczyt testu winien być dokonany po 24 godzinach.

Wyniki fałszywie ujemne obserwuje się u chorych z czynnym lub niedawno przebyłym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, antagonistą receptora H2, antybiotykami lub preparatem bizmutu. Wyniki fałszywie dodatnie uzyskuje się rzadko za sprawą aktywności ureazowej innych bakterii (*Klebsiella*, *Proteus*).

Hodowla *H.pylori* wraz z oznaczeniem lekowrażliwości jest zalecana wówczas, gdy podjęte próby eradykacji nie przyniosły rezultatu lub gdy pacjent jest uczulony na stosowany rutynowo w eradykacji antybiotyk.

Do testów nieinwazyjnych zaliczamy badania serologiczne, których czułość i swoistość zazwyczaj zawiera się między 88-95%, powinny być stosowane w badaniach przesiewowych, gdy inne metody diagnostyczne (test oddechowy) są niedostępne, a także w przypadkach, kiedy badanie endoskopowe jest przeciwwskazane. Dodatni wynik testu serologicznego nie zawsze świadczy o aktualnie trwającej infekcji, a jedynie dowodzi istnienia przeciwciał przeciw *H.pylori*, które mogą się utrzymywać przez długi okres (6-12 miesięcy) po eradykacji. Dlatego testy te nie są wykorzystywane w celu oceny skuteczności eradykacji.

Antygenowy test kałowy może być używany w celu potwierdzenia aktywnej infekcji *H.pylori*. Test ten podlegał licznym modyfikacjom mającym na celu zwiększenie czułości i swoistości.(6,258). Nie pozwala on jednak na dokładną ocenę leczenia eradykacyjnego. Dlatego też metoda ta nie została zastosowana w niniejszej rozprawie doktorskiej do potwierdzenia zakażenia *H.pylori*.

Mocznikowy test oddechowy, który odznacza się wysoką czułością (powyżej 97%) i swoistością (powyżej 98%), jest uważany za "złoty standard" w diagnostyce *H.pylori*. Metoda ta wykorzystuje aktywność enzymatyczną bakteryjnej ureazy. Test rozpoznaje aktywną infekcję i jest wykorzystywany do oceny skuteczności eradykacji.

Kiedy już właściwie rozpoznamy zakażenie *H.pylori* należy przystąpić do jego eliminacji i eradykacji. Zasady i wskazania do leczenia infekcji *H.pylori* podlegają

stałym modyfikacjom i są zależne od swoistości środowiskowych populacji, zapadalności na niektóre choroby oraz antybiotykooporności samej bakterii.

O eradykacji *H.pylori* możemy mówić, gdy nie stwierdzamy obecności bakterii co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu 2-tygodniowego leczenia. Nadal ważnym problemem terapeutycznym jest niska skuteczność leczenia eradykacyjnego, która rzadko przekracza 80%. Powodów mniejszej skuteczności tego leczenia należy dopatrywać się w powszechnym stosowaniu antybiotykoterapii w rozumieniu ogólnym, a także w nieprawidłowo prowadzonej terapii. Nie bez znaczenia jest też występujące dość powszechnie nie stosowanie się ściśle do zaleceń lekarskich dotyczących antybiotykoterapii.

Wszystkie te czynniki przyczyniają się do obserwowanej od wielu lat narastającej lekooporności *H. pylori*. By temu zaradzić rekomenduje się różne schematy terapeutyczne, np. o 7- lub 14-dniowym czasie leczenia.(48,65,171) Leczenie 14-dniowe wykazuje nieznacznie wyższą skuteczność eradykacji i zaleca się je w wypadku niepowodzenia terapii I rzutu. Alternatywny schemat leczenia obowiązujący w Polsce zaleca:

- IPP + amoksycylina (2 x 1000 mg) + metronidazol (2x500mg)
- IPP + amoksycylina (2 x 1000 mg) + klarytromycyna (2x500mg)
- IPP + klarytromycyna (2 x 500 mg) + metronidazol (2x500mg)

Warto zwrócić uwagę na zjawisko lekooporności szczepów *H.pylori* izolowanych w Polsce. Oporność pierwotna na klarytromycynę jest określana na 22%, a wtórna na 54%. Jednocześnie odpowiednie wartości oporności na metronidazol wynoszą 41 i 68%. Z kolei oporność na amoksycylinę, tetracyklinę i związki bizmutu jest bardzo rzadka (66,217). Badania B.Klincewicz wykazały narastające zjawisko lekooporności na metronidazol w grupie dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori*. (132,133) Z uwagi na stwierdzaną w Polsce wysoką pierwotną oporność *H.pylori* na klarytromycynę, a przede wszystkim metronidazol, uwarunkowaną prawdopodobnie leczeniem w przeszłości rzęsistkowicy i lamblii, stosowanie ich w pierwszym rzucie terapii napotyka na ograniczenia. (1). Mówiąc o lekooporności należy podnieść także kwestię tzw. biofilmu, którego znaczenie w patogenezie zakażeń *H.pylori* nie do końca jest poznane. Uważa się, że biofilm może odgrywać także rolę w transmisji zakażenia, wpływać na charakter zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym i przyczyniać się do ponownej infekcji (29).

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, opisujące dużą skuteczność terapeutyczną dotychczas niestosowanych rutynowo nowych schematów eradykacyjnych. Nie znalazły jeszcze swojego miejsca w oficjalnych zaleceniach, choć dopuszcza się możliwość ich stosowania. Proponowane są 7-dniowe schematy z fluorochinolonami (zwłaszcza z lewofloksacyną, dostępną w Polsce w postaci doustnej w preparacie Tavanic), a opisywany schemat stosowania jest następujący: IPP 2 x dobę, amoksycylina 2 x 1 g, lewofloksacyna 2 x 500 mg. (224).

Nowatorskie spojrzenie na problem skutecznej eradykacji przynoszą też różnego typu terapie sekwencyjne. Najbardziej znana składa się z dwóch etapów terapeutycznych:

- I etap (5 dni) - IPP 2 x ds* + amoksycylina 2 x 1000 mg,
- II etap (5 dni) -IPP 2 x ds. + klarytromycyna 2 x 500 mg + tynidazol 2 x 500 mg.

(ds - dawka standardowa)

Ciekawą propozycją wydaje się być również terapia sekwencyjna zaproponowana przez odkrywcę *H.pylori* Marshalla (177), znana pod nazwą *Marshall Sequential Therapy*:

- IPP/co 8 godz. przez 2 tyg.,
- amoksycylina 1000 mg/co 8 godz. przez 2 tyg.,
- ciprofloksacyna 500 mg/co 12 godz. przez drugi tydzień,
- rifabutyna 150 mg/co 12 godz. przez drugi tydzień.

Innymi lekami, których przydatność do leczenia eradykacyjnego jest intensywnie badana, są furazolidon i tuberkulostatyki (rifabutyna). Dane na temat ich skuteczności nie są jednak spójne. Furazolidon (pochodna nitrofuranu) jest dostępny w Polsce jako zawiesina doustna (17 mg/5 ml). Lek wykazuje interakcję z alkoholem, a podczas jego stosowania nie wolno spożywać produktów zawierających tyraminę (m.in. żółty ser, ryby). Rifabutyna (Mycobutin), w Polsce dostępna na import docelowy, może powodować odwracalne uszkodzenie szpiku, ponadto generuje odporne szczepy *Mycobacterium tuberculosis*.

Poza wyżej wymienionym *Marshall Sequential Therapy*, w schematach eradykacyjnych IPP stosuje się 2 x dziennie w tzw. dawce standardowej (tj. 20 mg omeprazolu lub 30 mg lansoprazolu lub 40 mg pantoprazolu). Coraz częściej pojawiają się prace sugerujące wyższą skuteczność większych dawek IPP (264).

Fakt ten jest wiązany z obserwowanymi różnicami w metabolizmie IPP, u podłoża których leży zapewne zróżnicowanie fenotypowe dotyczące podjednostki CYP2C19 cytochromu P450 (199).

Zastosowany w rozprawie schemat postępowania terapeutycznego z użyciem NLPZ nowej generacji (selektywny inhibitor COX-2) wpisuje się w pełni w grupę dotychczas niestosowanych rutynowo schematów eksperymentalnego leczenia erradykacyjnego *H.pylori*.

Opracowanie nowych, wielolekowych schematów eradykacyjnych oraz wykorzystanie w sposób nowatorski niestosowanych dotąd w tym wskazaniu chemioterapeutyków (m.in.wspomniana poprzednio lewofloksacyna) nie przyniosły zasadniczego przełomu w skuteczności terapii.(142,164) Dąży się zatem do zastosowania innych metod, które wiązałyby się ze zwiększeniem skuteczności terapii. Jako uzupełnienie standardowego leczenia antybiotykami lub/i chemioterapeutykami zaleca się tzw. leczenie adiuwantowe. Działanie bakteriostatyczne, a przede wszystkim właściwości polegające na zmniejszaniu adhezji bakterii do nabłonka żołądkowego przypisywane niektórym preparatom sprawiają, iż są one polecane w trakcie leczenia infekcji *H.pylori*. Do preparatów takich możemy zaliczyć probiotyki (101), kwas cytrynowy (293), witaminy antyoksydacyjne A, C i E (227), wyciągi z owoców jagodowych, żurawiny, grejpfrutów czy brokułów (47,70). Zastosowanie leczenia adiuwantowego wiąże się ze wzrostem skuteczności terapii eradykacyjnej od kilku do kilkunastu procent.

Ocena skuteczności eradykacji *H.pylori* dokonuje się po 4-6 tygodniach od zakończenia leczenia, wykorzystując test oddechowy, badanie antygeny *H.pylori* w kale, szybki test urazowy lub badanie histologiczne. Ocena skuteczności eradykacji *H.pylori* wraz z kontrolą endoskopową, jest bezwzględnie konieczna w przypadku wrzodu żołądka, po krwawieniu z wrzodu dwunastnicy, u pacjentów z powikłaniami choroby wrzodowej w wywiadzie, w sytuacji, gdy brak jest poprawy klinicznej po leczeniu, a także u pacjentów z chorobą Menetriera oraz z chłoniakiem żołądka typu MALT.

W sytuacji, gdy leczenie II rzutu okaże się nieskuteczne, a pacjent wymaga bezwzględnej eradykacji *H.pylori*, należy skierować chorego do specjalistycznego ośrodka, w którym będzie istniała możliwość wykonania hodowli i posiewów oraz określenia lekowrażliwości. Ciekawe i ważne z punktu widzenia terapeutycznego

jest zjawisko możliwości występowania w żołądku kilku szczepów *H.pylori* wykazujących różną wrażliwość wobec tego samego leku przeciwbakteryjnego.

Ciekawe spostrzeżenia pochodzą z badań nad wpływem stosowania samych probiotyków w leczeniu infekcji *H.pylori*. Okazało się, że stosowanie ich prowadziło do eradykacji lub znacznego zmniejszenia liczby bakterii w żołądku (192,219). Co ważne, niektóre z badań potwierdziły większą skuteczność eradykacji antybiotykowej (oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych), gdy wykorzystywano równocześnie terapię probiotykiem z grupy *Lactobacillus* (299). Warto też zwrócić uwagę na badania porównujące zastosowanie samej potrójnej terapii eradykacyjnej z terapią, w trakcie której pacjenci byli zobowiązani spożywać kefir, dwa razy dziennie. Obserwowano nie tylko zmniejszenie odsetka objawów niepożądanych antybiotykoterapii, ale także zwiększenie jej skuteczności (z 50,0 do 78.2%) przy jednoczesnym stosowaniu kefiru (24).

Mimo różnorodności preparatów wchodzących w skład inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz różnej ich skuteczności w eliminacji i eradykacji zakażenia *H.pylori*, nadal trwają na świecie poszukiwania nowych leków z tej grupy. Mając na uwadze powyższe stanowisko prezentowane w piśmiennictwie, postanowiono przedyskutować w rozprawie również problem IPP jako, że stanowiły one jeden z zasadniczych leków stosowanych w tradycyjnym i zmodyfikowanym schemacie leczenia (91).

Prace nad wynalezieniem specyficznego inhibitora pompy protonowej (H⁺, K⁺)-ATPazy), rozpoczęły się w 1968 roku i na początku lat osiemdziesiątych doprowadziły do wykrycia pozbawionego działań toksycznych preparatu, o nazwie picoprazol. Wiązał się on kowalencyjnie z H⁺, K⁺-ATPazą, a jego działanie hamujące wydzielanie kwasu solnego pojawiało się z pewnym opóźnieniem. Kilka lat później odkryto, że czynną substancją, odpowiedzialną za hamowanie pompy protonowej, powstającą z picoprazolu w kwaśnym środowisku żołądka, jest sulfenamid (218). Dalsze badania doprowadziły do wyodrębnienia grupy leków znanych dzisiaj jako inhibitory pompy protonowej (IPP). Pierwszy lek z tej grupy – omeprazol - stosowany jest już od ponad 20 lat. W międzyczasie pojawiły się kolejne IPP: lanzoprazol (1995), pantoprazol (1997), rabeprazol (1999) i esomeprazol (2001) (297).

Podawane doustnie preparaty IPP wchłaniają się w dwunastnicy i dlatego powinny być chronione przed degradacją przez kwas w żołądku. Następnie, drogą

krwionośną IPP dostają się do żołądka, gdzie osiągają wysokie stężenie w kwaśnym kompartmentcie kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych i w wyniku działania kwasu przekształcają się w sulfenamid. Sulfenamid jest stabilny w kwaśnym pH i reaguje z grupami sulthydrylowymi dwóch reszt cysteiny H⁺, K(+)-ATPazy, co powoduje zahamowanie aktywności tego enzymu. Wiązanie ma charakter kowalencyjny (atomowy), a więc jest bardzo trwałe. IPP nie mają dostępu do pogrążonych we wnętrzu komórki spoczynkowych H⁺, K(+)-ATPaz i wiążą się tylko z "otwartymi" do światła żołądka pompami protonowymi, które aktualnie wydzielają kwas. Zablokowanie wydzielających pomp prowadzi początkowo do znacznego, lecz przejściowego wzrostu pH treści żołądkowej. Powrót wydzielania kwasu zależy w dużej mierze od tempa syntezy nowych enzymów, a także od rozpadu kowalencyjnego kompleksu pompy z sulfenamidem, który jest możliwy po recyrkulacji H⁺, K(+)-ATPazy do wnętrza komórki. Wkrótce po podaniu pierwszej dawki IPP, stężenie leku spada poniżej wartości progowych. Pompy protonowe, które przemieszczają się do kanalika wydzielniczego w tym właśnie czasie, mogą wydelać kwas, aż do wchłonięcia się drugiej dawki leku. Druga dawka leku zahamuje te pompy i utrwali efekty blokady dokonanej przez pierwszą dawkę. Działanie kolejnych dawek IPP będzie stopniowo równoważone przez świeżo zsyntetyzowane cząsteczki H⁺, K(+)-ATPazy. W praktyce zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej szybko przemija po pojedynczej, doustnej dawce IPP, a bezkwasu nie uzyska się nawet po podaniu standardowej dawki tego leku dwa razy dziennie. Pełne odtworzenie pierwotnego wydzielania kwasu następuje w około 72 godziny po ostatniej dawce IPP (218,287,289).

Oceniając skuteczność IPP w osiągnięciu eliminacji i eradykacji zakażenia *Hp* zwrócić należy uwagę na zjawisko osobniczej zmienności reakcji na te preparaty.

Kilka znanych już dzisiaj czynników sprawia, że efekty tego samego preparatu IPP mogą być różne u różnych chorych. Wiadomo, że zakażenie *H.pylori* nasila efekt działania IPP i takie samo zahamowanie wydzielania kwasu w żołądku u osób zakażonych można uzyskać stosując wielokrotnie mniejsze dawki (195). Znane są przynajmniej dwie przyczyny tego zjawiska. Po pierwsze, wykazano że *H.pylori* hamuje w komórkach okładzinowych żołądka ekspresję genu oraz ekspresję białka podjednostki alfa H⁺, K(+)-ATPazy, czego następstwem jest hipochlorhydria. Po drugie, bardzo silnym inhibitorem wydzielania kwasu w żołądku jest interleukina-1 beta (IL-1 beta), która jest uwalniana w błonie śluzowej żołądka w odpowiedzi na

zakażenie *H.pylori*. Ilość IL-1 beta wytwarzanej w odpowiedzi na zakażenie jest osobniczo zmienna i zależy od genotypu zakażonej osoby . Uważa się, że IL-1 beta hamuje wydzielanie kwasu w żołądku przez blokowanie pobudzanego gastryną uwalniania histaminy . Innym, bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na siłę działania IPP u danego pacjenta są - podnoszone już w poprzednich częściach rozprawy- genetycznie uwarunkowane różnice w metabolizmie tego leku w wątrobie, zależne od cytochromu P450 (CYP). Znane są przynajmniej trzy genetyczne warianty polimorfizmu CYP2C19, które w istotnym stopniu wpływają na farmakokinetykę, farmakodynamikę i kliniczne efekty stosowania IPP (199). Te warianty to: homozygoty intensywnie metabolizujące (homEM), heterozygoty intensywnie metabolizujące (hetEM) oraz osoby wolno metabolizujące (PM) IPP. Co ciekawe, około 70% populacji ludzi białych to osoby intensywnie metabolizujące IPP, podczas gdy PM stanowią tylko 3%. U osób wolnometabolizujących, IPP osiągają znacznie wyższe stężenie we krwi oraz w większym stopniu hamują wydzielanie kwasu w żołądku. Polimorfizm CYP2C 19 przekłada się więc w istotny sposób na kliniczne efekty stosowania IPP. Jako przykład mogą tu posłużyć badania siły hamowania wydzielania kwasu w żołądku przez omeprazol w dawce 20 mg, w zależności od wariantu CYP2C 19 oraz wyniki badań skuteczności terapii lanzoprazolem na tempo gojenia refluksowego zapalenia przełyku (199,278).

Po 8 tygodniach leczenia lanzoprazolem w dawce 30 mg, wygojenie refluksowego zapalenia przełyku uzyskano u 85-100% PM, 68-95% hetEM oraz 46-77% homEM . W badaniach eksperymentalnych wykazano natomiast, że lanzoprazol wpływał na procesy karcinogenezy w p.pokarmowym u szczurów, z refluksem dwunastniczo-żołądkowym (269). Wyniki wielu badań oceniających siłę działania IPP w zależności od polimorfizmu CYP2C19 pozwalają dzisiaj na obliczenie wskaźników korekty dawki poszczególnych leków. Z obliczeń tych wynika, że EM wymagają 3-8 razy większych dawek IPP aby uzyskać taki sam efekt hamowania wydzielania kwasu jak u PM.

Z metabolizmem IPP w wątrobie wiąże się także zjawisko interakcji z innymi lekami. Wykazano, że lanzoprazol może zmniejszać skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych, a omeprazol i esomeprazol może o 25-50% (u EM) zmniejszyć klirens diazepamu. Wszystkie IPP spowalniają metabolizm fenytoiny i warfaryny. Najmniej interakcji opisuje się w odniesieniu do pantoprazolu, któremu przypisuje się tylko interakcję z warfaryną. Uważa się, że u chorych z umiarkowaną i ciężką

niewydolnością wątroby dawkę IPP (z wyjątkiem pantoprazolu) należy obniżyć o połowę, natomiast stosunkowo niewielka ingerencja pantoprazolu w metabolizm innych leków jest następstwem szybszego (z udziałem sulfotransferazy) metabolizmu tego IPP w wątrobie, który jest również w mniejszym stopniu zależny od enzymów grupy P450 (26).

Skuteczność IPP w chorobach zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku jest przedmiotem zainteresowania klinicystów także w aspekcie ich dawki. Z powodu mnogości dostępnych w codziennej praktyce preparatów z grupy IPP, w literaturze fachowej mamy różne doniesienia na temat skuteczności poszczególnych leków i ich dawek w leczeniu chorób zależnych od wydzielania kwasu solnego w żołądku. Mając na uwadze wiele uwarunkowań, które wpływają na skuteczność określonego leku i jego dawki u poszczególnych pacjentów, można powiedzieć, że efekty te muszą być i są zróżnicowane osobniczo. W zdecydowanej większości prac klinicznych operuje się pojęciem tzw. dawki standardowej poszczególnych IPP. Za dawki "standardowe" uznaje się:esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg oraz rabeprazol 20 mg. Dzisiaj dysponujemy wynikami niemałej liczby badań, które oceniają siłę działania i skuteczność poszczególnych leków z grupy IPP w populacjach pacjentów z różnych stron świata i z różnymi chorobami przewodu pokarmowego zależnymi od kwasu solnego. Z powodu dużej różnorodności badanych populacji oraz stosowania tylko kilku bardzo ściśle określonych dawek o małej rozpiętości, najczęściej w zakresie od połowy do podwójnej dawki standardowej, bardzo trudno jest obecnie o wiarygodne wnioski dotyczące ich porównywalności. Jest to tym trudniejsze, że w wielu przypadkach jedynym kryterium porównania jest ustąpienie objawów dyspeptyczno-gastrycznych choroby. Także u badanych w rozprawie pacjentów, w zakresie skuteczności klinicznej obserwowano ustąpienie objawów podmiotowych choroby przy takiej samej dawce IPP, uzupełnionej w grupie badanej celekoksybem. Warto pamiętać, że np. u około 50% chorych z ciężkimi postaciami choroby refluksowej przełyku (GERD) przebieg jej może być bezobjawowy (278). Zagadnienie porównywalności dawek IPP było także tematem pracy pogładowej opublikowanej ostatnio w *Gastroenterologii Polskiej* (62,64).

W badaniach klinicznych hamowanie wydzielania kwasu jest zwykle wyrażane jako średnie pH uzyskane w określonej jednostce czasu. Stopień supresji wydzielania kwasu jest również często przedstawiany jako procent czasu w którym

pH > 4 (jako pośredni wykładnik gojenia przetyku w GERD) lub pH > 3 (jako pośredni wykładnik gojenia wrzodu trawiennego).

Wykazano istnienie wyraźnych różnic w wewnątrzżołądkowym pH u osób zakażonych *H.pylori* i osób bez takiej infekcji. Osoby zakażone *H.pylori* mają zwykle wyższe średnie pH, a IPP są u nich bardziej skuteczne niż u osób bez zakażenia (84,85). Skuteczność IPP w obu grupach badanych w rozprawie oceniano nie w oparciu o pomiar wewnątrzżołądkowego pH, ale o zmiany stopnia nasilenia, a także ustępowania wykładników procesu zapalnego w bioptatach błony śluzowej żołądka.

Znajomość siły działania poszczególnych dawek IPP może ułatwić racjonalny wybór leku i jego dawki w przypadku zamiany na inny lub kalkulowania "opłacalności" (*cost-effectiveness*) terapii poszczególnymi IPP.(10,287,289). Dopóki nie pojawią się nowe informacje, oparte na kolejnych, wiarygodnych badaniach klinicznych, w codziennej praktyce można skorzystać z aktualnych zaleceń FDA (*ang.:Food and Drug Administration*) dotyczących potencjalnej skuteczności oraz wielkości dawek poszczególnych IPP zalecanych w chorobach zależnych od wydzielania kwasu solnego (147). Ostatnio obserwuje się zalecanie IPP, niekiedy także poza wskazaniami podstawowymi, co powoduje zarówno wzrost kosztów leczenia, a także niewłaściwą ocenę ich skuteczności (156).

Wśród nowych metod mających eliminować zakażenia *H.pylori* wymienić należy badania nad opracowaniem szczepionki przeciwko tej bakterii. Rozważane są różne strategie ekspozycji na antygeny tej bakterii. Jedną z nich jest zastosowanie żywych atenuowanych bakterii (np. *Salmonella typhimurium*) poddanych modyfikacji tak, aby prezentowały antygeny *H.pylori*.

Naukowcom z Instytutu Biochemii i Biofizyki (IBB) PAN w Warszawie udało się uzyskać transgeniczny tytoń i marchew produkujące ureazę. Białko to działa na układ odpornościowy podobnie jak białko wyodrębnione z bakterii.

Badania nad produkcją szczepionki przeciwko *H.pylori* w większości przypadków przeprowadzono na zwierzętach. Perspektywa wyprodukowania bezpiecznej i skutecznej szczepionki wydaje się być dość odległą.(243). Jednak nie powinno nas to zniechęcać, ponieważ jej powstanie może przynieść ogromne korzyści medyczne w profilaktyce, leczeniu powikłań bezpośrednich infekcji (choroba wrzodowa), a także odległych (karcynogeneza). W ostatnich publikacjach nt. szczepionki zwraca się baczniejszą uwagę na możliwość zastosowania szczepionki opartej na białkach szoku termicznego *H.pylori* (290). Wykazano, że

szczepienie tym typem szczepionki obniża stopień nasilenia zapalenia błony śluzowej, któremu towarzyszy wzrost IL-10 i IL-13 w biopłatach. Jak dotąd są to tylko wyniki uzyskane w eksperymentach na zwierzętach. (49).

W podsumowaniu powyższych rozważań zawartych w rozdziale "Dyskusja" można dokonać pewnych uogólnień, z których najważniejsze dotyczy tego, że zakażenie *H.pylori* często przebiega u ludzi bezobjawowo, zaś występujące objawy kliniczne nie są specyficzne. Wśród symptomów mogących mieć związek z infekcją *H.pylori* wymieniane są: bóle brzucha, odbijanie, pieczenie, nudności, wymioty, utrata łaknienia, spadek masy ciała (16,212).

Nie wszystkie zakażone osoby prezentują kliniczne i morfologiczne cechy zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego w obrębie żołądka i dwunastnicy. Wpływ na to mają następujące czynniki: gęstość kolonizacji bakteryjnej błony śluzowej narządu, indywidualna odpowiedź gospodarza na zakażenie, zjadliwość patogenna drobnoustroju, w tym jego możliwość produkcji VacA, CagA.(256).

Zakażenie *H.pylori* w największym odsetku towarzyszy owrzodzeniu dwunastnicy (90-100%), zapaleniu żołądka (90%), zapaleniu opuszki dwunastnicy (90-100%), owrzodzeniu żołądka (60-80%), obecne jest u około 80% chorych z rakiem żołądka, u 90% z chłoniakiem żołądka oraz u niemal wszystkich pacjentów z chorobą Menetriera (64,75).

Z uwagi na pobudzanie procesów autoimmunologicznych, bakteria *H.pylori* uważana jest za przyczynę schorzeń spoza przewodu pokarmowego. Wiele doniesień dokumentuje, że mikroorganizm ten odgrywa rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się przewlekłej małopłytkowości idiopatycznej, CITP (ang.: chronic idiopathic thrombocytopenic purpura). Podkreśla się udział autoprzeciwciał oraz wybranych składników bakterii, np. ureazy w powyższym procesie. Dlatego CITP stanowi obecnie bezwzględne wskazanie do leczenia eradykacyjnego, jeżeli współistnieje z infekcją *H.pylori* (220).

Istnieją silne dowody wskazujące, że *H.pylori* przyczynia się do rozwoju niedokrwistości z niedoboru żelaza. Sugeruje się, że zapalenie błony śluzowej żołądka związane z tym patogenem ogranicza wchłanianie żelaza, między innymi poprzez spadek wydzielania kwasu solnego. W 2008 roku Yokota i wsp. odkryli, że namnażanie się bakterii *H.pylori* utylizuje jony żelaza oraz, że sam drobnoustrój czynnie je pochłania (291).

Opisywano także związek infekcji *H.pylori* z migreną, chorobami skóry (np. przewlekłą pokrzywką, łupieżem pstrym) czy chorobą wieńcową. Choć nie ma danych jednoznacznie potwierdzających udział patogenu w rozwoju tych schorzeń, to powyższe korelacje potwierdza fakt, iż po zastosowaniu terapii eradykacyjnej u tych pacjentów dolegliwości ustępowały (119).

H.pylori związany jest z kolonizacją błony śluzowej przewodu pokarmowego u ludzi od wielu milionów lat. Największym zadaniem przyszłości jest przede wszystkim zapobieganie procesowi przejścia zapalenia w stan nowotworowy. Ważne jest, by pamiętać, że *H.pylori* włączony jest także w etiopatogenezę wielu chorób manifestujący się poza przewodem pokarmowym. Oporność bakterii *H.pylori* na leki w wielu programach terapeutycznych kieruje naszą uwagę na nowe formy leczenia, w tym także na mikrobiota, czy szczepienia (49,50,116,243). Umiejętne i nadzorowane aktywnie – w zakresie ew.wystąpienia działań niepożądanych – włączenie leków z grupy selektywnych NLPZ (np. celekoksyb) do obowiązujących schematów terapeutycznych (62,168,172), może przyczynić się do zwiększenia skuteczności uzyskania eradykacji, u pacjentów z infekcją *H.pylori* i następowym zapaleniem błony śluzowej żołądka.

VI. WNIOSKI

1. Zastosowane w rozprawie zmodyfikowane leczenie eradykacyjne wpłynęło korzystnie - w porównaniu do leczenia niemodyfikowanego - na ustępowanie zakażenia *Helicobacter pylori*, zwłaszcza w części przedodźwiernikowej żołądka.
2. Zmodyfikowane leczenie eradykacyjne zmniejszyło aktywności oraz stopień nasilenia zapalenia, zwłaszcza w obrębie części przedodźwiernikowej i trzonu żołądka.
3. Po zastosowanym w obu grupach leczeniu, nie stwierdzono nasilenia zmian zanikowych i metaplastycznych, w błonie śluzowej żołądka.
4. Modyfikacja terapii trójlekowej *Helicobacter pylori*, z uzupełnieniem o selektywny inhibitor COX-2 (celekoksyb), była dobrze tolerowana przez pacjentów.
5. U żadnego z leczonych nie zaobserwowano wystąpienia zarówno wczesnych (do 3 miesięcy), jak i późnych (do 3 lat), objawów ewentualnych działań niepożądanych stosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego.

VII. STRESZCZENIE

Streszczenie

Zakażenie *H.pylori* należy do infekcji najbardziej rozpowszechnionych na świecie. Częstość zakażenia populacji zależy przede wszystkim od poziomu socjo-ekonomicznego społeczeństwa. W populacjach krajów rozwijających się, u osób po 50 r.ż. zakażenie dotyczy prawie 100% populacji. Ocenia się, że średnia częstość zakażenia w całej populacji polskiej wynosi 75%. *H.pylori* zasiedla niespotykaną nisze ekologiczną jaką jest kwaśne środowisko żołądka. Drobnoustrój udało się wyhodować dotychczas m.in. z błony śluzowej żołądka, z kału i z płytki nazębnej. Kolonizację błony śluzowej żołądka umożliwiają znane czynniki patogene bakterii, zaś w powstaniu reakcji zapalnej nie można pominąć odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Zapalenie błony śluzowej żołądka jest patologią, której związek z zakażeniem *H.pylori* nie budzi obecnie żadnej wątpliwości. W naturalnej historii zapalenia zaobserwowano podwójną tendencję. W części przypadków ogranicza się ono do części przedodźwiernikowej (antrum) i charakteryzuje się brakiem lub niewielkimi zmianami zanikowymi. W innych przypadkach proces zapalny obejmuje błonę śluzową trzonu wykazując dużą tendencję do zaniku i metaplazji jelitowej. Na obecnym etapie wiedzy trudno jest przewidzieć, w którym kierunku rozwine się historia naturalna zapalenia. Wykazano, że leczenie eradykacyjne *H.pylori* zmienia historię naturalną i prowadzi do ustąpienia zmian zapalnych. Nie jest też jasne czy w wyniku leczenia eradykacyjnego dochodzi do cofania się zmian nabłonkowych, takich jak zanik i metaplazja jelitowa. Mając na uwadze powyżej opisane mechanizmy patofizjologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka rozważyć należy możliwość nasilenia, a niekiedy wprost przeciwnie - ustępowania, zmian zapalnych w przypadku zadziałania obok *H.pylori* także innych czynników uszkadzających błonę śluzową żołądka. Ostatnio w piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się prace podnoszące problem możliwego współdziałania zakażenia *H.pylori* i terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) na błonę śluzową żołądka. Szerokie wskazania i skuteczność sprawiają, że NLPZ, są obecnie powszechnie stosowanymi lekami.

Niestety są one odpowiedzialne za 25% wszystkich powikłań polekowych, wśród których na pierwszym miejscu należy wymienić uszkodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nowa generacja tzw. selektywnych NLPZ (np. celekoksyb) pozbawiona jest w znacznym stopniu tego działania niepożądanego.

Zarówno stosowanie NLPZ jak i współistniejące zakażenie *H.pylori* prowadzić mogą do rozwoju zmian zapalnych w błonie śluzowej żołądka. Nadal istnieją rozbieżne dane na temat synergistycznego działania tych czynników (zwłaszcza z uwagi na opracowanie nowych, selektywnych inhibitorów COX-2 wykazujących znacznie mniejszy efekt gastrotoksyczny niż klasyczne NLPZ). Z uwagi na światowy charakter zakażenia *H.pylori* i uznanie tego czynnika za karcinogen I stopnia uzasadnione jest stanowisko terapeutyczne dot. konieczności eliminacji i eradykacji tego patogenu z użyciem sprawdzonych schematów leczenia. Jednak z uwagi na narastającą oporność na niektóre leki (antybiotyki, IPP) konieczne jest modyfikowanie tych schematów. Z uwagi na możliwość wybiórczego blokowania przez selektywne NLPZ (celekoksyb) zapalnej formy COX-2 przyjęto w rozprawie zmodyfikowany model terapeutyczny polegający na włączeniu celekoksybu do schematu leczenia eradykacyjnego zakażenia *H.pylori*. Celem pracy było określenie czy krótkotrwałe (14 dni) podanie celekoksybu może skuteczniej - niż samo leczenie eradykacyjne - wpłynąć na cofanie się zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej żołądka u pacjentów zakażonych *H.pylori*. Ocenę skuteczności modyfikowanego leczenia oparto na parametrach klinicznych (ustępowanie zmian dyspeptycznych), endoskopowych i histopatologicznych w oparciu o zmodyfikowaną skalę Sydney. Badania przeprowadzono u 60 pacjentów losowo zakwalifikowanych do dwóch grup: badana (31 osób) i kontrolna (29 osób). Kryterium włączenia lub wyłączenia do grupy stanowił wynik badania endoskopowego. Grupa badana otrzymywała leczenie trójlekowe uzupełnione o celekoksyb - celebrex. Aktywność procesu zapalnego w badaniu wyjściowym (D0) oraz po 4 tyg. (D1) od ukończenia 2 tygodniowego okresu leczenia oceniano w oparciu o parametry histologiczne z zastosowaniem 4 stopniowej skali Sydney oceniając: obecność i nasilenie stanu zapalnego, jego aktywność; obecność i nasilenie zmian zanikowych; obecność i zaawansowanie metaplazji jelitowej oraz obecność i stopień zakażenia pałeczkami *H.pylori*. W diagnostyce *H.pylori* zastosowano 2 metody: test ureazowy i badanie histopatologiczne. Na podstawie obserwacji klinicznej oraz uzyskanych wyników nie stwierdzono wystąpienia jakiegokolwiek wczesnego (tj. do 3 miesiąca) oraz późnego

(tj. do 3 lat) działania niepożądanego. Dołączony do terapii trójlekowej celekoksyb był dobrze tolerowany, a istniejące przed leczeniem objawy dyspeptyczne towarzyszące zapaleniu błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia *H.pylori* uległy w obu grupach zmniejszeniu. Przyjęto, że za ten stan poprawy symptomatologicznej, w krótkim okresie, w pierwszej kolejności odpowiada leczenie przeciwwydzielnicze, następnie eradykacja, a w końcu celekoksyb. W zakresie objawów dyspeptycznych nie stwierdzono różnic w ich nasileniu wyjściowym i obserwowanym ustępowaniu w trakcie leczenia pomiędzy oboma grupami. W oparciu o uzyskane wyniki wysunięto kilka wniosków, które są zgodne z założonymi celami pracy. Na uwagę zasługują następujące wnioski: jednoczesne stosowanie standardowego leczenia eradykacyjnego i leczenia p/zapalnego z włączeniem selektywnego NLPZ było skuteczniejsze w osiągnięciu eradykacji zakażenia *H.pylori* niż samo leczenie standardowe; zmodyfikowane leczenie eradykacyjne prowadziło do szybszego ustępowania zmian zapalnych ocenianych zmniejszeniem aktywności, obniżeniem stopnia jego nasilenia, co znalazło potwierdzenie w wynikach badań histopatologicznych bioptatów błony śluzowej żołądka zwłaszcza w obrębie części przedźwiernikowej i trzonu; w obu grupach leczonych nie stwierdzono nasilenia zmian zanikowych lub wystąpienia metaplazji w obrębie błony śluzowej żołądka, co może potwierdzać przypuszczenie o skuteczności prewencyjnej w tym zakresie stosowanych terapii; modyfikacja terapii trójlekowej *Helicobacter pylori*, z uzupełnieniem o selektywny inhibitor COX-2 (celekoksyb) była dobrze tolerowana przez pacjentów; u żadnego z leczonych nie zaobserwowano wystąpienia zarówno wczesnych jak i późnych objawów ewentualnych działań niepożądanych stosowanego NLPZ.

W piśmiennictwie postuluje się, że u osób z zakażeniem *H.pylori*, przed włączeniem NLPZ, celowe w prewencji powikłań, jest przeprowadzenie terapii eradykacyjnej. W nawiązaniu do powyższego stwierdzenia, a także do wniosków wynikających z rozprawy doktorskiej można stwierdzić, że zmodyfikowana terapia z zastosowaniem celekoksybu wykazała, iż możliwe jest jednoczesne, a nie rozdzielne w czasie, podawanie selektywnego NLPZ z innymi lekami eradykacyjnymi.

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, gastroenterologiczne działania niepożądane, inhibitory pompy protonowej. *Helicobacter pylori*, schematy terapii, eradykacja, antybiotyki, lekowrażliwość.

Summary

H.pylori infection is one of the most common infections worldwide. The prevalence depends largely on the socio-economic conditions in a given population. In developing countries amongst people older than 50 years old the prevalence is almost 100%. In Poland the estimated prevalence is 75%. *H.pylori* resides in the acidic environment of the stomach. The bacterium has been cultured from the lining of the stomach, from stool and dental tissue. The bacterial virulence factors enable the organism to invade the gastric epithelium of the host. However, the host's immune response plays an important role in the development of the inflammatory reaction. The role of the *H. pylori* in the pathogenesis of gastritis is well established. A double tendency has been observed in the natural history of the disease. In some cases the inflammatory changes are confined to the antrum and are characterised by lack of or mild atrophic changes. In other cases the body of the stomach is affected and the lining shows a tendency to atrophic changes and intestinal metaplasia. With the current understanding of *H.pylori* gastritis, it is not possible to predict the extent of the disease and its course on an individual basis. It has been demonstrated that *H.pylori* eradication can affect the natural history of the disease and leads to resolution of the inflammatory changes. It is currently unclear whether *H.pylori* eradication can reverse epithelial changes, such as intestinal metaplasia.

In view of the outlined pathophysiological mechanisms of gastritis, it is worth considering whether other factors or agents damaging the gastric epithelium could contribute to the exacerbation or, on the contrary, to the improvement of the inflammatory changes seen in *H.pylori* gastritis. The possibility of an interaction between *H. Pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and its effect on the gastric epithelium is increasingly discussed in recent literature. Due to the numerous indications and their effectiveness, NSAIDs are currently widely used. Unfortunately, they are known to be responsible for 25% of all drug-related

complications, including damage to the upper gastrointestinal tract. However, the new generation of, so called, selective NSAIDs (e.g. celecoxib), is largely devoid of this adverse effect.

Both, the use of NSAIDs and the co-existing *H.pylori* infection, can lead to the development of gastritis. Contradictory data exists regarding the synergistic effect of these two factors (especially in view of the new selective COX-2 inhibitors, which have a much milder gastro-toxic effect than the classic NSAIDs). In view of *H.pylori* being prevalent worldwide and being considered as a grade I carcinogen, it is justified to base the management on *H.pylori* eradication using well established treatment regimes. Nonetheless, due to increasing resistance to some medication (antibiotics, PPIs), it is necessary to modify these treatment schemes.

Owing to the availability of selective COX-2 inhibitors (such as celecoxib), a modified treatment regime was evaluated in the present study, involving the addition of celecoxib to the *H.pylori* eradication therapy. The aim of the study was to determine whether a short (14 days) course of celecoxib was more effective at improving *H.pylori* related inflammatory changes than the eradication therapy alone. The evaluation of the effectiveness of the treatment was based on clinical parameters (resolution of dyspeptic symptoms), endoscopic and histopathological changes, using a modified Sydney scale. The study involved 60 patients, randomly allocated to the treatment and control groups. The inclusion and exclusion criteria were based on endoscopic appearances. The treatment group received a 3 drug therapy with the addition of celecoxib – celebrex. The activity of the inflammatory process was evaluated at two time points: at initial presentation (D0) and 4 weeks after completion of a 2 week treatment course (D1) and was based on histological changes using a 4 grade Sydney scale. The parameters included: the presence and extent of the inflammation (including its activity), atrophic changes, intestinal metaplasia and the infection with *H.pylori*. Based on the clinical observation and the results obtained, no early (up to 3 months) or late (up to 3 years) adverse effects were noted. Celecoxib was well-tolerated and the dyspeptic symptoms accompanying *H.pylori* gastritis showed improvement in both groups. It was postulated that the symptomatic improvement, in short term, was due to anti-reflux treatment, *H.pylori* eradication and celecoxib. No changes were noted between the study groups with regards to the extent of dyspeptic symptoms at presentation or in

the course of treatment. Based on the results, conclusions were drawn in accordance with the aims of the study.

The following conclusions are worth highlighting: concomitant treatment with the standard *H.pylori* eradication regime and a selective NSAID was shown to be more effective at eradication than the standard treatment alone; the modified treatment regime resulted in a more rapid improvement of the inflammatory changes including reduced activity and extent, which was further confirmed by histopathological biopsies of gastric epithelium especially in the prepyloric and fundus areas; no exacerbation of atrophic changes or intestinal metaplasia was observed in either group, which can confirm the effectiveness of the treatment at preventing these complications; the modified 3 drug therapy with the addition of a selective COX-2 inhibitor (celecoxib) was well tolerated by patients; no early or late adverse effects of celecoxib were observed.

In current literature, it has been postulated that in patients with *H.pylori* infection, eradication therapy is indicated prior to starting treatment with NSAIDs in order to prevent complications. However, based on the results and conclusions of the present study evaluating a modified therapy with the addition of celecoxib, it has been shown that concomitant treatment is possible, with the *H.pylori* eradication treatment and NSAIDs administered simultaneously, rather than in succession.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastroenterological adverse effects, proton pump inhibitors. *Helicobacter pylori*, therapy, eradication, antibiotics, drug sensitivity

VIII. Piśmiennictwo

1. Adamek R.J., Bethke T.: Pantoprazole, clarithromycin and metronidazole vs pantoprazole and clarithromycin for cure of *H.pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Gastrology*, 1996:110
2. Agrawal N., Gastropathy and NSAIDs: healing gastric and duodenal lesions and prophylaxis with PGS. *Rev Gastroenterol Mex.* 1996,61, 4(2):30-32.
3. Al-Assi M.T., Genta R.M., Karttunen T.J.: Ulcer site and complications: Relation to *H.pylori* infection and NSAID use. *Endoscopy*, 1996; 28: 229-232.
4. 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. *The J of Pediatr.* 2011,159:45-49.
5. Albrecht P., Łazowska-Przeorek I.: Zakażenie *Helicobacter pylori* u dzieci - co je odróżnia. *Terapia. Gastroenterologia.* 2009.6:4-7.
6. Albrecht P.: Ocena różnych metod rozpoznawania, leczenia i kontroli wyników terapii zakażeń *H.pylori* u dzieci. *Rozprawa habilitacyjna Warszawa* 2010,1-100.
7. Allison M.C.: Howatson A.G., Torrance C.J.: Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med*, 1992,327,11: 749-754.
8. Amadio P. Jr, Cummings D.M., Amadio P.B.: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne- przegląd grupy. *Med po Dypl.* 1998; 7: 53-64.
9. Andersen LP., Hollock S.: Immunology W.: *Helicobacter pylori*, atlas Malfertheiner P., Michetti P. Price A.Science Press Ltd. London. 1996;6:1-6.

10. Andersson T., Rohss K., Bredberg E., i wsp.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001,15(10):1563-1569.
11. Appelman H.D.: Gastritis: terminology, etiology, and clinicopathological correlations.; another base view. *Hum Pathol.*, 1994; 25: 1006-1018.
12. Arkkila PE., Seppala K., Kosunen TU. i wsp.: *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(1):93-101.
13. Asaka M., Kato M., Graham D.Y.: Strategy for eliminating gastric cancer in Japan. *Helicobacter* 2010,15:486-490.
14. Asaka M., Satoh K., Sugano K.,i WSP.: Guidelines in the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Helicobacter* 2001:177-186.
15. Atherton J.C., Blaser M.J.: Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancien historyk, modern implications. *J.Clin. Incest*, 2009,119:2475-2487.
16. Atherton J.C.: The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1997,40:701-703.
17. Axon A.T.R.: Review article: Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? *Aliment Pharm Therap*, 1995;9:585-588.
18. Baldassare M.E., Monno R., Laforgia N., i wsp.: The source of *Helicobacter pylori* infection in the neonatal period. *J.Perinat. Med.* 2009,37:288-292.
19. Banatvala, Mayo K., Megraud F. i wsp.: The cohort effect and *H.pylori*. *J Infect Dis*, 1991; 168: 219-21.
20. Basso D., Plebani M., Kusters J.G.: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2010,15: 14-20.
21. Bateman N.: NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet*, 1994,343:1051-1052.
22. Bayerdorfer E., Lehn N., Hatz R.i wsp.: Difference in expression in *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology*, 1992; 102: 1575-1582.
23. Beales I.L.P., Crabtree J.E., Scunes D. i wsp.: Antibodies to Cag A. protein are associated with gastric atrophy in *H.pylori* infection. *Eur J Gastroen Hepat.* 1996, 8: 645-649.

24. Bekar O., Yilmaz Y., Gunen M.: Kefir Improves the Efficacy and Tolerability of Triple Therapy in Eradicating *Helicobacter pylori*. J Med Food 2011, 4: 344-347.
25. Berdhan PK.: Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. Clin. Infect. Dis., 1997, 25: 973-978.
26. Bianchi Porro G., Parente F. i wsp.: Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. Gut. 1996; 39: 22-26
27. Bianchi Porro G., Santalucia F., i wsp.: Omeprazole versus sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. Gut, 1990; 31: A 1175.
28. Bianchi-Porro G., Lazzaroni M., Manzionna G. i wsp.: Omeprazole and sucralfate in the treatment of NSAID-induced gastric and duodenal ulcer. Aliment Pharm Therap. 1998;12: 355-360.
29. Bińkowska A., Bierat M., Duś I. i wsp. The role of biofilm formation in pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infections. Przegl Gastroenterol. 2013,8(1):27-30
30. Blaser M.: Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* - induced inflammation. Gastroenterology. 1992; 102: 720-727.
31. Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* persistence; biology and disease. J.Clin.Invest. 2004,113:321-333.
32. Bombardier M.D., Laine L., Reicin A. i wsp.: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343 1520-1528
33. Bonagura A.F., Dabezis M.A.: Zakażenie *Helicobacter pylori*. Znaczenie likwidacji zakażenia u pacjentów z chorobą żołądka. Med po Dypl. 1997; 4: 63-74.
34. Bouzourene H., Haefliger T., Delacretaz F. i wsp.: The role of *H. pylori* primary gastric MAL T lymphoma. Histopathology 1999, 34: 118-123.
35. Buck GE.: *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Clin. Microbiol. Rev., 1990, 3: 1-12.

36. Calabrese C., Di Febo G., Brandi G. i wsp.: Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and *Helicobacter pylori* infection in adults. Ital J Gastroenterol Hepatol., 1999,31(5):359-65
37. Calam J., Rauws E.A.J.: Gastric physiology. Curr Opin Gastroen, 1995; 11(1): 16.
38. Calam J.: Clinical science of *Helicobacter pylori* infection: ulcers and NSAIDs. Br Med Bull, 1998; 54(1): 55-62.
39. Carrick J., Lee A., Hazell S. i wsp.: Campylobacter pylori, duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. Gut, 1989; 30: 790-797.
40. Cervantes D.T., Fischbach L.A., Goodman K.J. i wsp.: Exposure to Helicobacter-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010,50:481-485.
41. Champion G.D., Feng P.H., Azuma T. i wsp.: NSAID - induced Gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia- Pacific perspective and consensus. Drugs, 1997; 53: 6-19.
42. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C., i wsp.: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet, 1997,350:975-979.
43. Chan F.K., To K.F., Wu J.C.: Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. Lancet, 2002,359:9-13.
44. Chan F.K.L., Chung S.C., Yee S., i wsp.: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N.Eng.J.Med., 2001,344:967-973.
45. Chan F.K., Leung W.K.: Peptic-ulcer disease. Lancet 2002,360(9337):933-41
46. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. i wsp.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med. 2002,347(26):2104-10.
47. Chang C., Shang A., Chang A.: Suppressive effect of berry extracts on *Helicobacter pylori* infection. Gut 2009, 58 (1): A-254.

48. Chey W.D., Wong B.C.Y.: American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol., 2007, 102: 1808-1825.
49. Chionh Y.T., Arulmuruganar A., Venditti E. i wsp.: Heat shock protein complex vaccination induces protection against *Helicobacter pylori* without exogenous adjuvant. Vaccine 2014,32(20):2350-8.
50. Chojnacki C., Romanowski M.: Zakażenie *Helicobacter pylori* - w oczekiwaniu na szczepionkę. Terapia (Gastroenterologia) 2010,6(1):35-38.
51. Correa P.: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res. 1992, 52 (24),6735-6740
52. Crowe S.E.: *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. Curr Opin Gastroenterol. 2005, 1: 32-38.
53. Dajani E.Z., Agrawal N.M.: Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug- induced gastroduodenal ulcers: Role of mucosal protective and gastric antisecretory drugs. Digest Dis, 1995; 13(1): 48-61.
54. Debongnie J.G., Burette A., Glupczyński Y. i wsp: Stomach ulcers and *Helicobacter pylori*. Clinical, endoscopic and histological characteristics. Gastroenterol Clin Biol, 1996; 20: 15-17.
55. Deltenre M., de Koster E.: How come I've got it? A review of *Helicobacter pylori* transmission. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000,12,(5):479-482.
56. Deluca V.A.: No acid, no polyps. No active gastritis, no dyspepsia. A proposal. J Clin Gastroenterol, 1989; 11: 127-131.
57. Dixon M.F., Ectors N.L.: Gastric cancer. Curr Opin Gastroent, 1995; 11(1): 38-41.
58. Dixon M.F., Genta R.M, Yardley J.H. i in.: Classification and grading of gastritis, the updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol., 1996, 20: 1161-1181.
59. Dixon M.F.: *Hp* and chronic gastritis. 25. In: Rathbone B.J., Heatley R.V.: *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases. London, Blackwell, 1992; 124-39.

60. Dixon MF, Sobala G.M.: Gastritis and duodenitis: the histopathological spectrum. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1992, 4(2):17-23.
61. Dyderski S., Grzymisławski M.: Metabolism of drugs. I. Basic metabolic reactions. Pol Merkur Lekarski 2005, 18(106):446-52.
62. Dzieniszewski J., Jarosz M., Grupa Robocza PTG-E: Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* – consensus 2008. Gastroenterol Pol, 2008, 15 (5): 323-331.
63. Dzieniszewski J.: Zakażenie *H.pylori*: obecny stan wiedzy. Medipr. Gastroenterol., 1997, 2: 10-18.
64. Dzieniszewski J.: Zakażenie *Helicobacter pylori* - konsekwencje kliniczne i taktyka postępowania. Pol Arch Med Wewn, 1997; 97, 23: 13-22.
65. Dzieniszewski J., Jarosz M.: Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. J of Physiol and Pharmacol 2006, 57(3):143-154.
66. Dzierżanowska-Fangrat K., Rozynek E., Celińska-Cedro D. i wsp.: Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. Int J Antimicrob Agents 2005, 26: 230-234.
67. Egan B.J., Katicic M., O'Connor H.J., i wsp.: Treatment of *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2007, 12:31-37.
68. Eurogast Study Group. An international association between *H.pylori* infection and gastric cancer . Lancet, 1993; 341: 1359-1362.
69. Faller G., Steininger H., Kranzlein J., i wsp.: Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. Gut 1997, 41:619-623.
70. Fartan G., Spinoza H., Paucar H. i wsp.: Antibacterial activity of broccoli (*Brassica Oleracea*) against *Helicobacter pylori*: in biopsies of patients with chronic gastritis. Gut 2009, 58 (1): A-255.
71. Feng G.S., Ma J.L., Wong B.C. i wsp.: Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. World J Gastroentrol. 2008, 14(28):4535-9
72. Ferguson W.W, Edmonds A.W., Starling J.R. i wsp.: Protective effect of prostaglandin E 1 on lysosomal enzyme release in serotonin- induced gastric ulceration. Ann Surg. 1973; 177: 648-654.

73. Filipowicz-Sosnowska A.: Aktualne poglądy na toksyczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i leków kontrolujących przebieg chorób reumatoidalnych. *Nowa Med*, 1996; 3: 20-23.
74. Fiocca R., Ombretta I., Viiiani L. i wsp.: High incidence of *H.pylori* colonisation in early gastric cancer and the possible relationships to carcinogenesis. *Eur J Gastroen Hepat*, 1993; 5 (2): 52.
75. Fischbach L., Evans E.L.: Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Alimenty. Pharmacol. Ther.*, 2007,26:343-357.
76. Ford A.C., Axon A.T.R.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2010,15: 1-6.
77. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D. i wsp.: Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006, 2: CD003840.
78. Ford A.C., Forman D., Hunt R.H. i wsp.: *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014,348:1-13
79. Forman D., Newell D.G., Fullerton F.: Association between infection with Hp and the risk of gastric cancer; evidence from a prospective investigation. *BMJ*, 1991; 302: 1302-1305.
80. Forman D.: The prevalence of *H.pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharm Therap*, 1995; 9 (2): 71.
81. Frezza M., Gorji N., Melato M.: The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol* 2001, 54:521-525.
82. Fries J.F., Williams C.A., Bloch D.A. i wsp: Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am. J. Med.*, 1991, 61: 213-222
83. Gil J., Wojtuń S.: Treatment and prophylaxis of alimentary tract lesions caused by nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Pol Merkur Lekarski*. 2009,26(155):353-7.

84. Gisbert J.P., Calvet X., Cosme A. i wsp.: Long-Term Follow-Up of 1,000 Patients Cured of *Helicobacter pylori* Infection Following an Episode of Peptic Ulcer Bleeding. *Am J. Gastroenterol.* 2012. doi: 10.1038/ajg.2012.132.
85. Gisbert J.P., Khorrami S., Carballo F. i wsp.: *H.pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, 2:CD004062.
86. Goggin P.M., Collins D.A., Jazrawi R.P. i wsp.: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. *Gut*, 1993; 34: 1677-1680.
87. Goh K.L., Chan W.K., Shiota S. i wsp.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011,16(1):1-9.
88. Grabtree J.E., Wyatt J.I., Perry S. i wsp.: Cag A seropositive *Hp* infected non-ulcer patients have increased frequency of intestinal metaplasia. *Gastroenterology*, 1996; 110: A 85.
89. Graham D.Y., Lidsky M.D., Cox A.M. i wsp.: Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1991; 100: 1653-1657.
90. Graham D.Y., Agrawal N.M., Roth S.H.: Prevention of NSAID- induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet*, 1988: 1277-1280.
91. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., i wsp.: Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*, 2004,53(9): 1235-1243.
92. Graham DY, Lew GM, Klein P.D. i wsp.: Effect of treatment *Hp* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med*, 1992; 116: 705-708.
93. Graham DY.: *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, 1989, 96: 615-625.
94. Graham DY.: *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: interaction with proton pump inhibitor therapy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications-future research needs. *Am J Med.* 2001;110(1A):58S-61S.

95. Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*, 1991; 114: 257-263.
96. Grzywińska U., Dobrowolska-Zachwieja A., Linke K.: Zapalenie błony śluzowej żołądka - podział, etiologia, objawy kliniczne. *Nowiny Lekarskie* 2007,76(5):426-9.
97. Gubbins G.P., Schubert T.T., Attanasio F. i wsp.: *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Gold Compounds. *Am J Med*, 1992; 93: 412-418.
98. Gumułka W.S.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne - wybrane zagadnienia. *Farm Pol.* 1996; 52: 10-18
99. Gunn MC., Stephens J.C., Stewart J.A. i wsp.: The significance of *cagA* and *vacA* subtypes of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of inflammation and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.* 1998, 51: 761-764.
100. Guthan J.P., Garcia R.L.A., Raiford D.S.: Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiol.* 1997,8(1): 18-24.
101. Hamilton-Miller J.M.T.: The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003, 22: 360-366.
102. Harris P.R., Mobley HLT., Perez-Perez G.I., i wsp.: *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology*, 1996,111:419-425.
103. Hawkey C.J. Langman M.J.S.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risk and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003,52:600-608.
104. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L. i wsp.: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID - induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *New Engl J Med*, 1998; 338: 724 - 734.

105. Hawkey C.J., Tulassay Z., Szczepański L. i wsp.: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIOs study. *Lancet*, 1998; 352: 1016-1021.
106. Hawkey C.J.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterol.*, 2000,119:521-535.
107. Hawkey C.J.: What consideration should be given to *Helicobacter pylori* in treating nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(1):1:S17-20.
108. Heigh R.I.: Terapia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Med po Dypl*, 1996; 6:111-119.
109. Heilmann K.L., Stalle M., Borchard F.: Gastritis-Graduierung und Klassifikation. *Pathologie* 1989; 10: 194-196.
110. Henry D., Lim L.L., Garcia R.: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of collaborative meta-analysis. *B.Med.J.*, 1996, 312: 1563-1566.
111. Hoskings.W., Yung M.Y., Chung S.C. i wsp.: Differing prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and nonbleeding ulcers. *Gastroenterology*, 1992; 102: A85.
112. Howden C. W.: Clinical expression of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med*, 1996 ; 100 (5A): 27S-34S.
113. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H.: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 2002, 359: 14-22.
114. Hudson N., Balsitis M., Filipowicz F. i wsp.: Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 1993; 34: 748-751.
115. Hunt R.H., Tytgat GN. : *Helicobacter pylori*. Base Mechanisms to Clinical Cure 2000. Kluwer Academic Publishers 2000:507-511.
116. Hussain S.A., Hamid S.: *Helicobacter pylori* in humans: Where are we now ? *Adv Biomed Res* 2014,3:63.

117. Ignyś I.: Ocena wybranych czynników etiopatogenetycznych i prognostycznych u dzieci z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka. *Nowiny Lekarskie* 2004;1(74):7-100 (praca habilitacyjna)
118. International Agency for Research on Cancer, WHO.: Infection with *Helicobacter pylori*. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, IARC, 1994: 177-202.
119. Iriz E., Cirak M.Y., Engin E.D., i wsp.: Detection of *Helicobacter pylori* DNA in aortic and left internal mammary artery biopsies. *Tex Heart Inst, J.* 2008,35(2),130-135.
120. Isenberg J.I., Selling J.A., Hogan P.L. i wsp.: Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients without duodenal ulcer. *New Engl J Med*, 1987: 316:
121. Iwańczak F., Maciorkowska E., Kaczmarski M, i wsp.: Badania epidemiologiczne częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Pediatr. Współcz.* 2004,6:345-350.
122. Jackson L., Britton J., Lewis S.A. i wsp.: A population-based epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter* 2009, 14:460-465.
123. Jafri W.M., Yakoob J., Abid S. i wsp.: *Helicobacter pylori* infection in children: population-based age specific prevalence and risk factors in a developing country. *Acta Pediatr.* 2010,99:279-282.
124. Janas B., Czkwianianc E, Bak-Romaniszyn L. i wsp.: Electron microscopic study of association between coccoid forms of *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995, 90: 1829-1833.
125. Jones S.T.M., Clague R.B., Eldrige J., i wsp.: Serological evidence of infection with *Helicobacter pylori* may predict gastrointestinal intolerance to NSAID treatment in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*, 1991; 30: 16-20.
126. Kaklikkaya N., Cubukcu K., Aydin F., i wsp.: Significance of cagA status and vacA subtypes of *Helicobacter pylori* in determining gastric histopathology: virulence markers of *H.pylori* and histopathology. *J.Gastroenterol. Hepatol.* 2006,21(6):1042-1047.
127. Kandulski A., Selgrad M., Malfertheiner P.: *Helicobacter pylori* infection: A clinical overview. *Digestive and Liver Disease* 2008, 40:619-626.

128. Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymiński M.: Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol.* 2014,9(1):18-23.
129. Kasznicki J., Chojnacki J., Drzewoski J.: Metody ograniczenia ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego związanych z przewlekłym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Terapia (Gastroenterol)* 2005,6(167):31
130. Kellner H.: Profil skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa meloxicamu- nowego inhibitora COX-2. *Med po Dypl,* 1997; *Wyd. Spec.,* 23-28.
131. Khakoo S.I., Lobo A.J., Shepherd N.A. i wsp.: Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994,35:1172-1175.
132. Klincewicz B., Ignyś I., Andrzejewska E. i wsp.: Zakażenie *Helicobacter pylori* u dzieci: klinika, diagnostyka, leczenie i lekowrażliwość. *Pediatr Współcz, Gastroenterol Hepatol i Żywnie Dziecka* 2002,4(3):281-284.
133. Klincewicz B.: Wybrane aspekty leczenia zapaleń błony śluzowej żołądka u dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Rozprawa doktorska AM Poznań* 2003
134. Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P., i wsp.: Diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C-urea breath test, and serology. *Scand J. Gastroenterol,* 2000,35:138-141.
135. Konturek P.C., Faller G. Zapalenie żołądka. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna.* Konturek S.J. (red.) Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa,2006:166-179.
136. Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S., i wsp.: Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a kohort study. *Int. J. Cancer* 2011,128:433-439.
137. Kowalski M.L., Makowska J.S., Blanca M. i wsp.: Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011,66(7):818-829.

138. Krajden S., Fuksa M., Anderson J. I wsp.: Examination of human stomach biopsies, saliva and dental plaque for *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol, 1989; 27: 1397-13981.
139. Kreiss C., Blum A. L.: Epidemiologie und Riskfaktoren der gastroduodenalen Ulcuskrankheit. Chirurg, 1996 ;67: 7-13.
140. Kreiss C., Blum A.L., Maltertheiner.: Peptic ulcer pathogenesis. Curr Opin Gastroen, 1995; 11 (1): 25.
141. Kryszewski A., Adrych K.: Infekcja *Helicobacter pylori* a niesteroidowe leki przeciwzapalne. Reumatologia, 1998; 3: 277-282.
142. Książczyńska D., Szandruk M., Szelaąg A.: Perspektywy leczenia zakażenia *Helicobacter pylori*. Przegl Gastroenterol. 2012,7(2):70-77
143. Kuipers E. J.: *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment Pharm Therap, 1997; 11(1): 71-88.
144. Kuipers E.J., Thijs J.C, Festen H.P.: The prevalence of *H.pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharm Therap, 1995; 9(2): 59-69.
145. Labenz J., Borsch G.: Evidence for the essential role of *H.pylori* in gastric ulcer disease. Gut. 1994, 35: 19-22.
146. Labenz J., Borsch G.: Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion, 1994; 55: 19-23.
147. Labenz J., Petersen K.U., Rosch W., i wsp.: A summary of Food and Drug Administration – reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2003,17:1015-1019.
148. Lai KC., Chu KM., Hui WM. i wsp.: Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med 2005;118(11):1271-8.
149. Laine L, Cominelli F., Sloane R. i wsp.: Interaction of NSAID-s and *Hp* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double blind trial. Aliment Pharm Therap, 1995; 9: 127-135.
150. Laine L., Marin-Sorensen M., Weinstein W.H.: Nonsteroidal antiinflammatory drug associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. Am J Gastroenterol, 1992; 87: 1403-1406.

151. Laine L.: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 2001,120,594-606.
152. Lambert J.R.: The role of *H.pylori* in NUD: a debate for. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22(1):141-51.
153. Lanas A.I., Remach B., Esteva F. i wsp.: Risk factors associated with refractory peptic ulcer. *Gastroenterology*, 1995; 109: 1124-1133.
154. Lancaster-Smith M.J., Jederberg M.E., i wsp.: Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastric and duodenal ulcers. *Gut*, 1991; 32: 252-255.
155. Lanza F.L., Evans D.G., Graham D.Y.: Effect of *Helicobacter pylori* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers. *Am J Gastroenterol*, 1991; 6: 735-737.
156. Larsen M.D., Schou M., Kristiansen A.S. i wsp.: The influence of hospital drug formulary policies on the prescribing patterns of proton pump inhibitors in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014,70(7):859-65.
157. Larussa T., Suraci E., Leone I. i wsp.: Short-term therapy with celecoxib and lansoprazole modulates Th1/Th2 immune response in human gastric mucosa. *Helicobacter*. 2010;15(5):449-59.
158. Lazzaroni M., Bianchi Porro G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: the search for an improbable consensus. *Am J Med*. 2001;110(1A):50S-54S.
159. Lazzaroni M., Bianchi Porro G.: Review article: *Helicobacter pylori* and NSAID gastropathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;1:22-7.
160. Lipscomb G.R., Wallis N., Armstrong G. i wsp.: Influence of *Helicobacter pylori* on gastric mucosal adaptation to naproxen in man. *Digest Dis Sci*, 1996; 41: 1583-1588.
161. Lipsky P.E., Abramson S.B., Breedveld F.C. i wsp.: Wybiórcze inhibitory COX-2 - wskazania do stosowania w praktyce klinicznej. *Med. Prakt*, 2000, 12(118).
162. Loeb D.S., Talley N.J., Ahlquist D.A. i wsp.: Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1992, 102: 1899-1905.

163. Logan R.P.H.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet. 1994; 344: 1078-1079.
164. Lopes D., Nunes C., Martins M.C. i wsp.: Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future. J Control Release 2014,189C:169-186.
165. Lu B., Li M.: *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014,20(19):5660-5
166. Luft S.: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne. Biul. Leków, 1995; 4: 3-12.
167. Lugardon S., Lapeyre-Mestre M., Montastruc JL.: Upper gastrointestinal adverse drug reactions and cyclo-oxygenase-2 inhibitors (celecoxib and rofecoxib): a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Eur J Clin Pharmacol 2004,60(9):673-7.
168. Łaszewicz W.: Niektóre aspekty leczenia *Helicobacter pylori* - czy nadszedł czas na zmianę terapii pierwszego rzutu w likwidacji *Helicobacter pylori*. Terapia. Gastroenterol. 2013;6,1 (289):5-13.
169. Łaszewicz W.: Wyniki badań nad *Helicobacter pylori*: Wyd. Trans Humana 2004:1-118.
170. Malfertheiner P., Belgrad M.: *Helicobacter* infection and current clinical areas of contention. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010,26:618-623.
171. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., i wsp.: Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007,56(6):772-781.
172. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., i wsp.: Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut,2012,61(5):646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084.
173. Marshall B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis Lancet, 1983; i: 1273-1275.
174. Marshall B.J Warren J.R.: Unidentified curved bacilli of patients with gastritis. Lancet, 1984; i: 1311-1314.
175. Marshall B.J., Armstrong I.A., Mc Geachie O.B: Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Australia, 1985; 142: 436-439.
176. Marshall B.J., Goodwin., Warren J.R. i wsp.: A prospective double - blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet,1988; i: 1437-1441.

177. Marshall B.J.: *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. 1994,89,116-128.
178. Martin M.D., Montgomery C.E., Oubek A.S.: Campylobacter pylori, NSAIDs and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol, 1989; 84: 1268-1272.
179. Matysiak-Budnik T., Knapik Z., Megraud F. i wsp.: *Helicobacter* infection in Eastern Europe: Seroprevalence in the Polish population of Lower Silesia. Am J Gastroenterol, 1996; 91: 2513-2515.
180. McCarthy D.M.: *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol, 1991; 187 suppl. 187: 91-97.
181. McNulty C., Lehours P., Megraud F.: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2011,16(1):10-18.
182. Meade E.A., Smith W.L., De Witt D.L.: Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Biol. Chem. 1993,268(9):6610-6614.
183. Megraud F., Lamouliatte H.: *Hp* and duodenal ulcer: evidence suggesting causation. Digest. Dis Sci 1992;37:769-72.
184. Megraud F.: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol, Clin N Am, 1993, 22: 219-21.
185. Megraud F.: Toxic factors of *Helicobacter pylori*. Eur. J Gastroen Hepat. 1994; 6(1) : S5-S10.
186. Megraud F.: Transmission of *H.pylori*: fecal – oral versus oral-oral route. Aliment Pharm Therap. 1995; 9:85-91.
187. Montemurro P., Nishioka H, Dundon W.G. i wsp.: The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a potent stimulant of mast cells Eur. J. Immunol., 2002,32,671-676.
188. Moride Y., Ducruet T., Boivin J.F. i wsp.: Prescription channeling of COX-2 inhibitors and traditional nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a population-based case-control study. Arthritis Res Ther 2005,7(2):R333-42.

189. Morris A J., Ali R., Nicholson G.J. I.: Long- term follow- up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med., 1991; 114: 662-663.
190. Morris A., Nicholson G.: Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol. 1987;82:192-199.
191. Mourad-Baars P., Hussey S., Jones N.L.: *Helicobacter pylori* infection and childhood. Helicobacter 2010,15(1): 53-59.
192. Mrda Z., Zivanovic M., Rasic J. i wsp.: Therapy of *H. pylori* infection using Lactobacillus acidophilus. Med. Przegł 1998,7-8:343-345
193. Muhsen K.,Athamna A., Bialik A., i wsp.: Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with long-term increased risk of H.pylori infection in Izraeli Arab children. Helicobacter 2010,15,108-113.
194. Munnangi S., Sonnenberg A.: Time trends of physician visits and treatment patterns of peptic ulcer disease in the United States Arch Intern Med., 1997; 157: 1489-1494.
195. Nakajima S., Graham D.Y., Hattori T. i wsp.: Strategy for Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults I. Update Indications for Test Eradication Therapy Suggested in 2000. Current Pharmaceuticals Design. 2000,6(15):1503-1514.
196. Nandurkar S., Talley N.J., Xia H.i wsp.: Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to Helicobacter pylori infection. Arch Intern Med, 1998; 158: 1427-1433.
197. Newell D.G.: Virulence factors of *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol, 1991; suppl 187: 31-38.
198. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. i wsp.: Hp infection and gastric carcinoma among Japanese - Americans in Hawaii. New Engl J Med, 1991; 325: 1132-1136.
199. Padol S., Yuan Y., Thabane M. i wsp.: The effect of CYP2C19 polymorphism on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line IPP therapies: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006,101: 1467-1475.18.
200. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P. i wsp.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. New Engl J Med, 1991; 325: 1127- 1131.

201. Parsonnet J., Friedman GD, Orentreich N. i wsp.: Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *H.pylori* infection. *Gut*, 1997,40, 297-301.
202. Parsonnet J., Shmueli H., Haggerty T.: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999,282(23):2240-2245.
203. Parsonnet J.: *H. pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998, 43 (Suppl1): S6-9.
204. Pearson S.P., Kelberman I.: Wpływ NLPZ na przewód pokarmowy. *Med po Dypl.*, 1997; 4: 135-146.
205. Peek R.M. Jr, Blaser M.J.: *H.pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002, 2: 28-37.
206. Pernak A., Iwanik K., Majewski P. i wsp.: Ionic liquids as an alternative to formalin in histopathological. *Acta Histochem.* 2005,107(2):149-56.
207. Petryszyn P., Annabhani A., Paradowski L.: Farmakodynamika, farmakokinetyka, interakcje z innymi lekami, toksyczność i skuteczność kliniczna inhibitorów pompy protonowej – czy różnice są istotne? *Przegl. Gastroenterol.* 2008,3(1), 56-61.
208. Piotrowski W., Chojnacki J., Gil J. i wsp.: The influence of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal pH-metry and bilimetry results in patients with nonulcer dyspepsia. *Pol Merkur Lekarski.* 2004,17(1):136-8.
209. Raskin J.B., White R.H., Jackson J.E., i wsp.: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three. *Ann Intern Med*, 1995; 123: 344-350.
210. Reguła J., Butruk E., Dekkers C.P.M., i wsp.: Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study Pantoprazole versus Omeprazole. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, 1747-1755.
211. Reguła J., Kotowski B.: Zapobieganie i leczenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Gastroenterol. Pol.*, 2004,11 (2), 163-170.
212. Reifen R., Rasooly I., Drumm B., i wsp.: *Helicobacter pylori* infection in children. Is there specific symptomatology? *Dig. Dis. Sci.* 1994,39,1488-1492.

213. Rell-Bakalarska M., Rell K.: NLPZ - Korzyści czy ryzyko ? *Świat Med i Farm* 2007,1(75):30-35
214. Rubin CE.: Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis ? *Gastroenterology* 1997;112:2108-2110.
215. Rugie M., Pennelli G., Pilozzi E., i wsp.: Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011,43(4), 373-384.
216. Ruhl G.H., Borsch G.: Chronic active gastritis after eradication of *Campylobacter pylori*. *Pathol Pract*, 1991; 187: 226-234.
217. Rymarczyk G.: Wpływ wybranych czynników środowiskowych na częstość infekcji *Helicobacter pylori* w populacji osób dorosłych województwa śląskiego. Praca doktorska. Katowice, Wydział Lekarski ŚAM. 2005.
218. Sachs G., Shin J.M., Briving C, i wsp.: The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺K⁺ ATPase. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995,35,277-305.
219. Sakamoto I., Igarashi M., Kimura K. i wsp.: Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *H. pylori* infection in humans. *Antimicrob Chemother* 2001, 5: 709-710.
220. Sanders M.K., Peura D.A.: *Helicobacter pylori* - Associated Diseases. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002.4(6):448-54.
221. Scander M.P., Ryan F.P.: Nonsteroidal anti- inflammatory drugs and pain- free peptic ulceration in the elderly. *BMJ*, 1988; 297: 833-834.
222. Scarpignato C.: NSAID-s: How do they damage gastroduodenal mucosa The Maastricht Consensus Report. *Gut*, 1997; 41: 8-13.
223. Schneider N., Krishna U., Romero-Gallo J., i wsp.: Role of *Helicobacter pylori* CagA molecular variations in induction of host phenotypes with carcinogenic potential. *J. Infect. Dis.* 2009,199,1218-1221.
224. Schrauwen R.W.M., Janssen M.J., de Boer W.A.: Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication. *Neth J Med* 2009, 3: 96-101.
225. Schubert T. T., Bologna s.D., Nensey Y. i wsp.: Ulcer risk factors: Interactions between *Helicobacter pylori*, nonsteroidal use, and age. *Am J Med*, 1993; 94: 413-418.

226. Schwarz K.: Ueber penetrierende Magen - und Jejunalgeschwule. Beitr Klin Chir, 1910; 67: 96-128.
227. Seziki M., Cetinkaya Z.A., Sezikli H. i wsp.: Oxidative stress in *Helicobacter pylori* infection: does supplementation with vitamins C and E increase the eradication rate? Helicobacter 2009, 4: 280-285.
228. Sharma P., Vakil N.: Review article: *H. pylori* and reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2003, 17: 297-305.
229. Shiota S., Murakami K., Fujioka T. i wsp.: Population-based strategies for *Helicobacter pylori* - associated disease management: a Japanese perspective. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012,4,149-156.
230. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L.: Gastrointestinal toxicity celecoxib vs nonsteroidal anti - inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial.Celecoxib Long-termArthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247-1255
231. Simon L.S., Hatoum H. T., Bittman R.M. i wsp.: Risk factors for serious nonsteroidal - induced gastrointestinal complications: regression analysis of the mucosa trial. Family Medicine, 1996; 28: 204-210.
232. Singh G., Triadafilopoulos G.: Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. J.Rheumatol., 1999,26(56): 18-24.
233. Sipponen P., Hyvarinen H.: Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand. J Gastroenterol., 1993,28, 3-6.
234. Sipponen P., Kekki M., Siurala M.: The Sydney System: epidemiology and natural history of chronic gastritis. J Gastroenterol Hepatol. 1991,6(3):244-51
235. Sipponen P., Price A.B.: The Sydney System for classification of gastritis 20 Years ago. J Gastroenterol Hepatol. 2011,26(1)31-34.
236. Sipponen P., Varis K., Fróki O. i wsp.: Cumulative ten - year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow - up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol, 1990; 25: 966-976.

237. Skoglund A., Backhed H.K., Nilsson C., i wsp.: A changing gastric environment leads to adaptation of lipopolysaccharide variants in *Helicobacter pylori* populations during colonization. *PLoS One* 2009,4: e5885.
238. Skrzydło-Radomańska B., Radwan P.: Inhibitory pompy protonowej (IPP) - źródło sukcesu terapeutycznego, lecz co z potrzebą ostrożności ?. *Terapia. Gastroenterol.* 2013;6,1 (289):17-21.
239. Skrzydło-Radomańska B.: Długotrwała terapia inhibitorami pompy protonowej w świetle najnowszych badań klinicznych. *Świat Medycyny i Farmacji* 2007:8-13.
240. Soll A.H.: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *New Engl J Med*, 1990; 13: 909-916.
241. Stanowisko Grupy Roboczej ds. *Helicobacter pylori* powołanej przez Zespół Konsultanta Krajowego z Gastroenterologii. Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori*. Dlaczego? Kiedy? W jaki sposób? *Gastroenterol Pol*, 1996; 1: 1-5.
242. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej dotyczącej zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pol*, 1997; 4: 635-640.
243. Stein M., Ruggiero P., Rappuoli R. i ws.: *Helicobacter pylori* CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. *Front Immunol.* 2013,4:328.
244. Stolte M., Meining A.: The update Sydney system: Classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001.15(9):591-8
245. Strom B.L., Schinnar R., Bilker W.B. i wsp.: Gastrointestinal tract bleeding associated with naproxen sodium vs ibuprofen. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2626-2631.
246. Szechiński J.: Zasady stosowania NLPZ, powikłania ze strony przewodu pokarmowego - metody zapobiegania i leczenia. *Nowa Klinika* 2004:3-9.
247. Taha A.S., Angerson W., Nakshabendi I. i wsp.: Gastric and duodenal mucosal blood flow in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs - influence of age, smoking, ulceration and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharm Therap*, 1997; 7: 41-45.

248. Taha A.S., Boothman P., Holland P.: Gastric mucosal prostaglandin synthesis in the presence of *Campylobacter pylori* in patients with gastric ulcers and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85: 47-50.
249. Taha A.S., Dahill S., Morran C. i wsp.: Neutrophils, *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology*, 1999; 116: 254-258.
250. Taha A.S., Kelly R.W., Gemmel C.G. i wsp.: The interaction between *Helicobacter pylori* culture infiltrate and indomethacin: effects on the integrity of human gastric mucosa and its prostaglandin E2 production in vitro. *Aliment Pharm Therap*. 1990; 4: 265-273.
251. Taha A.S., Russel R.I.: *Helicobacter pylori* and non - steroidal anti-inflammatory drugs: uncomfortable partners in peptic ulcer disease. *Gut*, 1993; 34: 580-583.
252. Taha A.S., Sturrock R.D., Russel R.I.: Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1995; 36: 334-336.
253. Take S., Mizuno M., Ishiki K i wsp.: The long-term risk of gastric cancer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol*. 2011,46,318-324.
254. Talley N.J., Piper D.W.: A prospective study of social factors and major life stress in patients with dyspepsia of unknown cause. *Scand J Gastroenterol*, 1987; 22: 268-272.
255. Talley N.J.: The role of *Hp* in NUD: a debate against. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 2: 153-167.
256. The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut*. 1997,41:8-13.
257. Thomas J.E., Austin S, Dale A. i wsp.: Protection by human milk IgA against *Helicobacter pylori* infection in infancy. *Lancet*, 1993,342, 121-126.
258. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K.: Isolation *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet*, 1992; 340 : 1194-1195.
259. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. i wsp.: Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events

- during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2007,25,155-168.
260. Toporowska-Kowalska E., Gębora-Kowalska B., Wąsowska-Królikowska K.: Ciężkie powikłania ze strony przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem u dzieci niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ): *Ped Pol* 2006,81(3):186-190
261. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. i wsp.: *H. pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001, 11: 784-789.
262. Unge P.: Review of *H.pylori* eradications regimens. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1996, 31 Suppl. 215, 74-81.
263. Valle J., Sepala P., Sipponen P. i wsp.: Disapperance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*, 1991; 26: 1057-1065.
264. Vallve M., Vergara M., Gisbert JP. i wsp: Single vs double dose of proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002,16: 1149-1156.
265. Vane J.R., Botting R.M.: Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. *Med po Dypl.* 1997: 4-11.
266. Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin- like drugs. *Nature*, 1971; 231: 232-235.
267. Varia D., Bullo A., Vakil N., i wsp.: Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007,146(8):556-563.
268. Vergara M.,Catalan M., Gisbert J.P., i wsp. :Meta-analysis:role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 2005,21,1411-1418.
269. Viste A., Ovrebo K., Maartmann-Moe H., i wsp.: Lanzoprazole promotes gastric carcinogenesis in rats with duodenogastric reflux. *Gastric Cancer*, 2004,7(1):31-35.
270. Walan M.D., Bader J-P., Classen M.D.: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *New Engl J Med*, 1989; 320: 69-75.

271. Wang K., Lin H.J., Perng C.L., i wsp.: The effect of H₂-receptor antagonist and proton pump inhibitor on microbial proliferation in the stomach. *Hepatogastroenterology*, 2004,51(59): 1540-1543.
272. Warren J.R., Marshall B.J.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1983; 1:1273-75.
273. Watari J., Chen N., Amenta S. i wsp.: *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol.* 2014,20(8):5461-73.
274. Whitaker C.J., Dubiel A.J., Galpin O.P.: Social and geographical risk factors in *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Infect*, 1993; 111 (1): 63-70.
275. Wilcox C.M.: Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use, *Helicobacter pylori*, and gastroduodenal mucosal injury. *Gastroenterology*, 1997; 113: S85-S89.
276. Williams C., McColl K.E.L.: Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006,23(1):3-10
277. Wocial T., Bartnik W., Bartosz K., i wsp.: Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Gastroenterol. Klin.* 2009,1, 1-6.
278. Wojtuń S., Gil J., Jałocha Ł. i wsp.: Gastroesophageal reflux disease- diagnosis and management. *Pol Merkur Lekarski.* 2009,26(155):512-6.
279. Wojtuń S., Gil J., Klupińska G. i wsp.: Complication of NSAIDs treatment in gastrointestinal tract. *Pol Merkur Lekarski* 2004,17(1):133-5.
280. Wong B.C., Zhang L., Ma J.L. i wsp.: Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012,61(6)812-8.
281. Wyatt J.I.: The role of *Campylobacter pylori* in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol, suppl.* 1989; 157: 7-11.
282. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Dixon M.F. i wsp.: *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol*, 1987; 40: 841-848.

283. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Sabala G.M. i wsp.: Gastric epithelium in the duodenum: its association with *H.pylori* and inflammation. J Clin Pathol, 1990; 43: 981-986.
284. Wyatt J.I.: Invited review; Histopathology of gastroduodenal inflammation; The impact of *Helicobacter pylori*. Histopathol., 1995, 26, 1-16.
285. Xiang Z., Censini S., Bayeli P.F. i wsp.: Analysis of expression of Cag A and vac A. I virulence factors in 43 strain of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that Cag A is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. Infect Immun. 1995; 63: 94-98.
286. Yantiss R.K., Odze R.D.: Zasady pobierania wycinków błony śluzowej w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego. Gastroentrol Klin 2009,1(1):30-42.
287. Yeomans C.J., Tulassay Z., Juhasz L., i wsp.: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Acid suppression trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) Study Group. N.Engl. J.Med.,1998,338,719-726.
288. Yeomans N., Hawkey C., Lanasa A.: Prevalence of gastric and duodenal ulcers during treatment with "low dose" aspirin. Gastroenterology, 2002,122, A-87
289. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L i wsp.: Omeprazol compared ranitidine for ulcer associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med 1998,338: 719-726.
290. Yokota K., Hirai Y., Hague M.: Heat shock protein produced by *Helicobacter pylori*. Microbiol Immunol, 1994; 38: 403-405.
291. Yokota S., Konno M., Mino E., i wsp.: Enhanced Fe ion-uptake activity in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients with iron-deficiency anemia. Clin Infect Dis 2008,46(4),31-33.
292. Zavros Y., Rieder G., Ferguson A., i wsp.: Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin. Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol., 2002,282(1),175-183.

293. Zazgornik J., Mitternayer H.: Citric acid inhibits growth of *Helicobacter pylori* in vitro: a new strategy for eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2011 Jan;123(1-2):38-40
294. Zhang Ch., Yamada N., Wu Yun-Lin. i wsp.: Comparison of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. *World J Gastroenterol.* 2005;11(7):976-981
295. Zhang LJ., Wang SY., Huo XH. i wsp.: Anti-*Helicobacter pylori* therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2009;15(22):2731-8
296. Zhu GH., Yang XL., Lai KC. i wsp.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs could reverse *Helicobacter pylori* - induced apoptosis and proliferation in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):1957-63.
297. Ziętek K., Marcinkowska-Pięta R.: Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych i zakażenia *Helicobacter pylori* na stan błony śluzowej żołądka u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Praca doktorska AM Poznań 1999.
298. Zimmermann-Górska I. Miejsce niesteroidowych leków przeciwzapalnych we współczesnej farmakoterapii. *Terapia*, 1994; 17,3-10
299. Zou J., Dong J., Yu X.: Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009, 5: 97-107.
300. Zullo A., Hassan C., Trapani S., i wsp.: Rapid urease test for *H.pylori* diagnosis: pros and cos. *Intern Emerg Med.*,2010,5:257-258.

IX. ANEKS

Zebrane w aneksie poniższe tabele przedstawiają rozkłady częstości występowania zmian o różnym nasileniu oraz ich lokalizacji w postaci liczb bezwzględnych i procentów. Wartości skumulowane liczb bezwzględnych i procentowych wskazują na średni stopień nasilenia zmian. Jeśli skumulowany procent przekracza wartość 50% stanowi to, że parametr ten odpowiada średniej wartości (i mediany) nasilenia zmian.

Klasa	Tabela licznosci: Hp tu			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
+	29	29	93,54839	93,5484
++	1	30	3,22581	96,7742
+++	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela licznosci: Hpp/ tu			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
+	7	7	22,58065	22,5806
-	24	31	77,41935	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela licznosci: A przed zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
1	5	5	16,12903	16,1290
2	20	25	64,51613	80,6452
3	6	31	19,35484	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A przed a			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	2	2	6,45161	6,4516
1	13	15	41,93548	48,3871
2	16	31	51,61290	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A przed zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	15	15	48,38710	48,3871
1	14	29	45,16129	93,5484
2	2	31	6,45161	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A przed m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	26	26	83,87097	83,8710
1	4	30	12,90323	96,7742
2	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A przed Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	4	4	12,90323	12,9032
1	11	15	35,48387	48,3871
2	16	31	51,61290	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	2	2	6,45161	6,4516
1	16	18	51,61290	58,0645
2	11	29	35,48387	93,5484
3	2	31	6,45161	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed a			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	4	4	12,90323	12,9032
1	17	21	54,83871	67,7419
2	10	31	32,25806	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	26	26	83,87097	83,8710
1	4	30	12,90323	96,7742
3	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	29	29	93,54839	93,5484
1	2	31	6,45161	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	26	26	83,87097	83,8710
1	5	31	16,12903	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	5	5	16,12903	16,1290
1	17	22	54,83871	70,9677
2	8	30	25,80645	96,7742
3	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T przed a			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	20	20	64,51613	64,5161
1	10	30	32,25806	96,7742
2	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno przed zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	28	28	90,32258	90,3226
1	3	31	9,67742	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno przed m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	31	31	100,0000	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno przed Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	29	29	93,54839	93,5484
1	1	30	3,22581	96,7742
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A po zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	4	4	12,90323	12,9032
1	16	20	51,61290	64,5161
2	11	31	35,48387	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A przed a			
	Liczba	Skumulow.	Procent	Skumulow.

		Liczba		Procent
0	7	7	22,58065	22,5806
1	24	31	77,41935	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A po zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	18	18	58,06452	58,0645
1	12	30	38,70968	96,7742
2	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A po m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	26	26	83,87097	83,8710
1	4	30	12,90323	96,7742
2	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: A po Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	23	23	74,19355	74,1935
1	8	31	25,80645	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T po zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	5	5	16,12903	16,1290
1	21	265	67,74194	83,8710
2	4	30	12,90323	96,7742
Braki	1	31	3,22581	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T po a			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	5	19	61,29032	61,2903
1	9	28	29,03226	90,3226
2	3	31	9,67742	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T po zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	26	26	83,87097	83,8710
1	5	31	16,12903	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T po m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	29	29	93,54839	93,5484
1	2	31	6,45161	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: T po Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	31	31	100,0000	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno po zp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	13	13	41,93548	41,9355
1	15	28	48,38710	90,3226
2	3	31	9,67742	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno po a			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	27	27	87,09677	87,0968
1	3	30	9,67742	96,7742
2	1	31	3,22581	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno po Zn			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	29	29	93,54839	93,5484
1	3	30	6,45161	100,000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno po m			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	31	31	100,0000	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Klasa	Tabela liczności: Dno po Hp			
	Liczba	Skumulow. Liczba	Procent	Skumulow. Procent
0	31	31	100,0000	100,0000
Braki	0	31	0,00000	100,0000

Legenda: Hp tu – test urazowy przed leczeniem; Hpp/tu – test urazowy po leczeniu
W części przedodźwiernikowej (antrum), trzonie i dnie badano:
zp – zapalenie; a – aktywność; zn – zanik; m – metaplazja; Hp – bakterie *H.pylori*

Uwaga: Zawarte w aneksie tabele i tekst powyższego komentarza zostały uzgodnione i zaakceptowane przez Panią Prof. E.Kaczmarek z Zakładu Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej UMP, dzięki pomocy której wykonane zostały wszystkie obliczenia statystyczne do niniejszej rozprawy.

lp	IN	BMJ	GR	Hp tu	Hpp/tu	Antrum przed					Trzon przed					Dno przed					Antrum po					Trzon po					Dno po				
						zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	A	zn	m	Hp
1	MM	20	Bad	+	+	2	2	0	0	2	2	2	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
2	MK	29	Bad	+	-	2	1	0	0	2	1	1	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	RS	21	Bad	+	-	1	1	1	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	KM	31	Bad	+	-	1	1	1	0	2	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	AS	25	Bad	+	-	2	1	0	0	2	2	2	1	0	0	2	0	1	0	1	2	1	0	0	1	2	1	1	0	0	2	0	1	0	0
6	DS.	22	Bad	+	+	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
7	ŁZ	22	Bad	+	-	2	1	0	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	MG	20	Bad	+	-	1	2	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
9	PL	23	Bad	+	-	2	1	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	JP	19	Bad	++	-	3	1	2	0	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
11	KR	21	Bad	+++	-	3	2	1	0	1	3	2	3	0	1	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
12	GC	22	Bad	+	-	2	1	0	0	2	2	1	0	0	1	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
13	TK	26	Bad	+	+	2	2	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
14	PA	17,5	Bad	+	-	2	2	1	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
15	PK	19	Bad	+	-	3	2	1	1	2	2	0	0	0	0	3	2	1	0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0
16	PK	27	Bad	+	+	2	2	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	MP	19	Bad	+	+	3	1	0	1	2	3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0
18	MK	22	Bad	+	+	2	1	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	RP	20,5	Bad	+	+	2	2	0	0	2	2	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
20	SK	21	Bad	+	-	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
21	SW	24	Bad	+	-	3	2	2	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	2	0	0	1	2	0	0	0	2	1	0	0	0
22	RP	23	Bad	+	-	1	2	1	0	1	2	2	1	0	0	2	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
23	ŁJ	19	Bad	+	-	2	2	0	1	1	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
24	PŻ	20	Bad	+	-	2	2	1	0	2	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0
25	MM	23	Bad	+	-	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	MP	20	Bad	+	-	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
27	AP	24	Bad	+	-	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
28	PL	22	Bad	+	-	2	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
29	MK	22	Bad	+	-	2	2	1	0	2	2	2	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0
30	AG	23	Bad	+	-	2	2	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
31	PM	20	Bad	+	-	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 8. Zestawienie indywidualnych wartości stopnia zmian histopatologicznych w błonie śluzowej żołądka w grupie badanej przed (D0) i po leczeniu (D1)

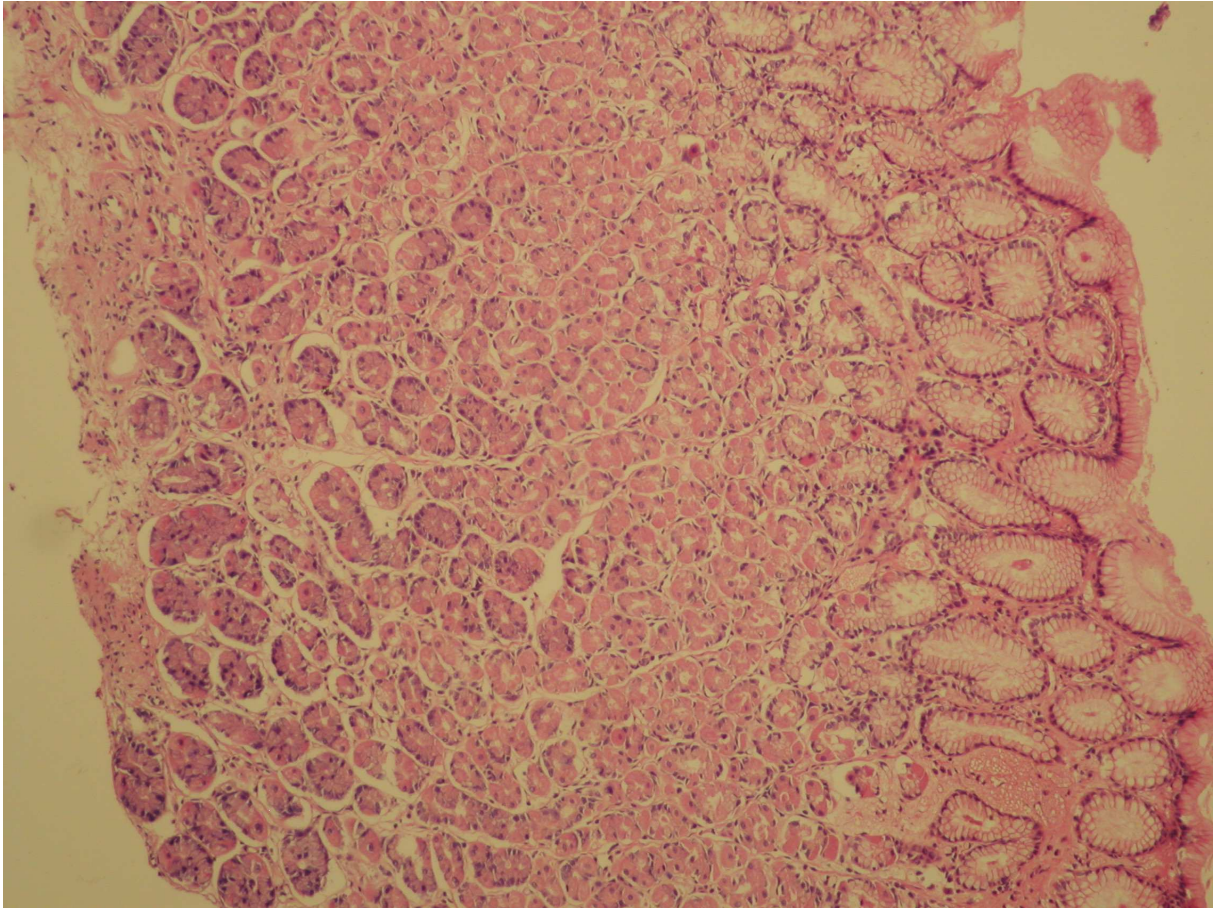
Ip	IN	BMJ	Gr	Hp tu	Hpp/tu	Antrum przed					Trzon przed					Dno przed					Antrum po					Trzon po					Dno po				
						zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	a	zn	m	Hp	zp	A	zn	m	Hp
1	JD	24	Kon	+	+	2	1	1	0	2	2	2	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0
2	PW	23	Kon	+	-	3	2	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
3	AR	21	Kon	+	-	2	1	0	0	2	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
4	AW	22	Kon	+	+	2	2	1	0	2	3	1	1	0	0	2	0	1	0	0	1	1	1	1	1	2	1	1	0	0	2	0	1	0	0
5	HM	30	Kon	+	+	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
6	TD	22	Kon	+	+	2	1	1	0	1	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0
7	DW	23	Kon	+	+	2	2	0	0	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
8	DO	19	Kon	+	-	2	3	1	0	2	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
9	BK	29	Kon	+	+	2	1	0	0	1	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	GP	29	Kon	+	+	1	2	1	0	1	2	2	1	0	0	2	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0
11	ŁL	26	Kon	+	-	2	2	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
12	KS	18,5	Kon	+	-	2	1	0	0	0	2	2	1	0	0	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
13	KR	21	Kon	+	-	2	2	1	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
14	ML	21	Kon	+	+	2	2	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
15	SS	21	Kon	+	+	2	1	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
16	WG	20	Kon	+	-	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	DP	25	Kon	+	-	3	2	1	0	1	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
18	SM	19	Kon	+	-	2	2	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
19	MM	27,5	Kon	+	-	2	1	0	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
20	BP	26	Kon	+	-	2	2	1	1	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0
21	KK	25	Kon	+	-	2	2	0	0	1	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
22	AJ	27	Kon	+	-	2	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
23	JK	24	Kon	+	-	2	2	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
24	ŁŚ	21	Kon	+	-	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
25	TM	23	Kon	+	+	2	2	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
26	MM	23	Kon	+	+	2	1	1	0	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	AK	25	Kon	+	+	1	2	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
28	ŁM	22	Kon	+	-	2	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
29	ŁT	24	Kon	+	-	2	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab.9. Zestawienie indywidualnych wartości stopnia zmian histopatologicznych w błonie śluzowej żołądka w grupie kontrolnej przed (D0) i po leczeniu (D1)

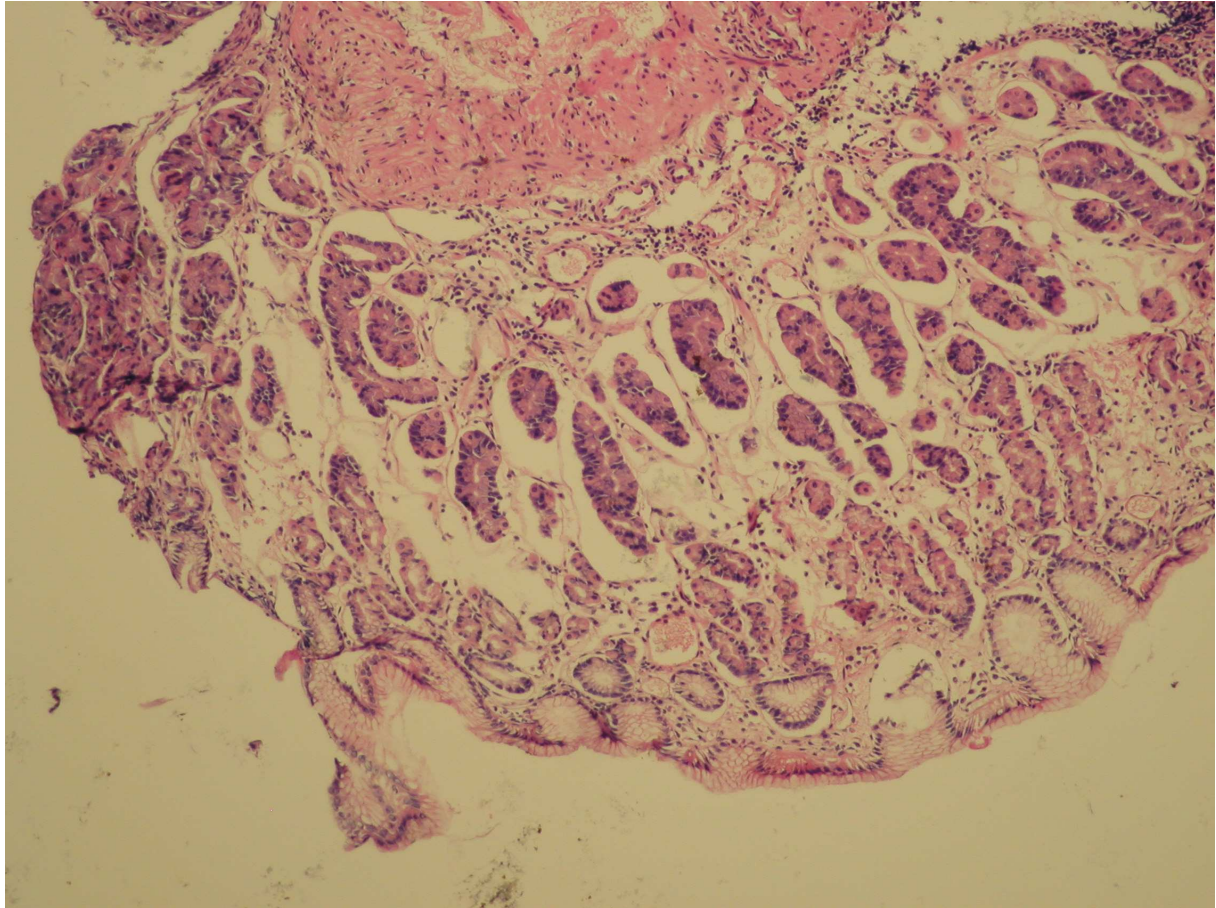
Ip	IN	BM J	GR	Hp tu	Hpp/tu	IL przed leczeniem			IL po leczeniu		
						IL 1	IL 6	TNF	IL 1	IL 6	TNF
1	MM	20	Bad	+	+						
2	MK	29	Bad	+	-						
3	RS	21	Bad	+	-						
4	KM	31	Bad	+	-						
5	AS	25	Bad	+	-	<5.00	3.1	<4.00			
6	DS.	22	Bad	+	+						
7	ŁZ	22	Bad	+	-						
8	MG	20	Bad	+	-	<5.00	<2.00	<4.00	<5.00	<2.00	<4.00
9	PL	23	Bad	+	-	<5.00	3.7	8.0			
10	JP	19	Bad	++	-						
11	KR	21	Bad	+++	-	6.4	<2.00	<4.00			
12	GC	22	Bad	+	-	<5.00	<2.00	<4.00			
13	TK	26	Bad	+	+						
14	PA	18	Bad	+	-	<5.00	3.3	33.5	<5.00	<2.00	<4.00
15	PK	19	Bad	+	-	<5.00	71.9	5.2			
16	PK	27	Bad	+	+	<5.00	<2.00	<4.00			
17	MP	19	Bad	+	+	<5.00	<2.00	7.9			
18	MK	22	Bad	+	+		<2.00	<4.00	<5.00	<2.00	<4.00
19	RP	21	Bad	+	+	<5.00	7.5	5.3			
20	SK	21	Bad	+	-						
21	SW	24	Bad	+	-						
22	RP	23	Bad	+	-						
23	ŁJ	19	Bad	+	-	<5.00	<2.00	<4.00			
24	PŻ	20	Bad	+	-	<5.00	6.3	<4.00			
25	MM	23	Bad	+	-	<5.00	5.5	<4.00			
26	MP	20	Bad	+	-	<5.00	14.2	<4.00			
27	AP	24	Bad	+	-	<5.00	5.0	4.8			
28	PL	22	Bad	+	-	<5.00	<2.00	<4.00			
29	MK	22	Bad	+	-	<5.00	4.4	23.3			
30	AG	23	Bad	+	-	<5.00	<2.00	<4.00			
31	PM	20	Bad	+	-	<5.00	4.5	<4.00			

Tab.10. Zestawienie indywidualnych wyników stężeń badanych cytokin w grupie badanej przed (D0) i po leczeniu (D1)

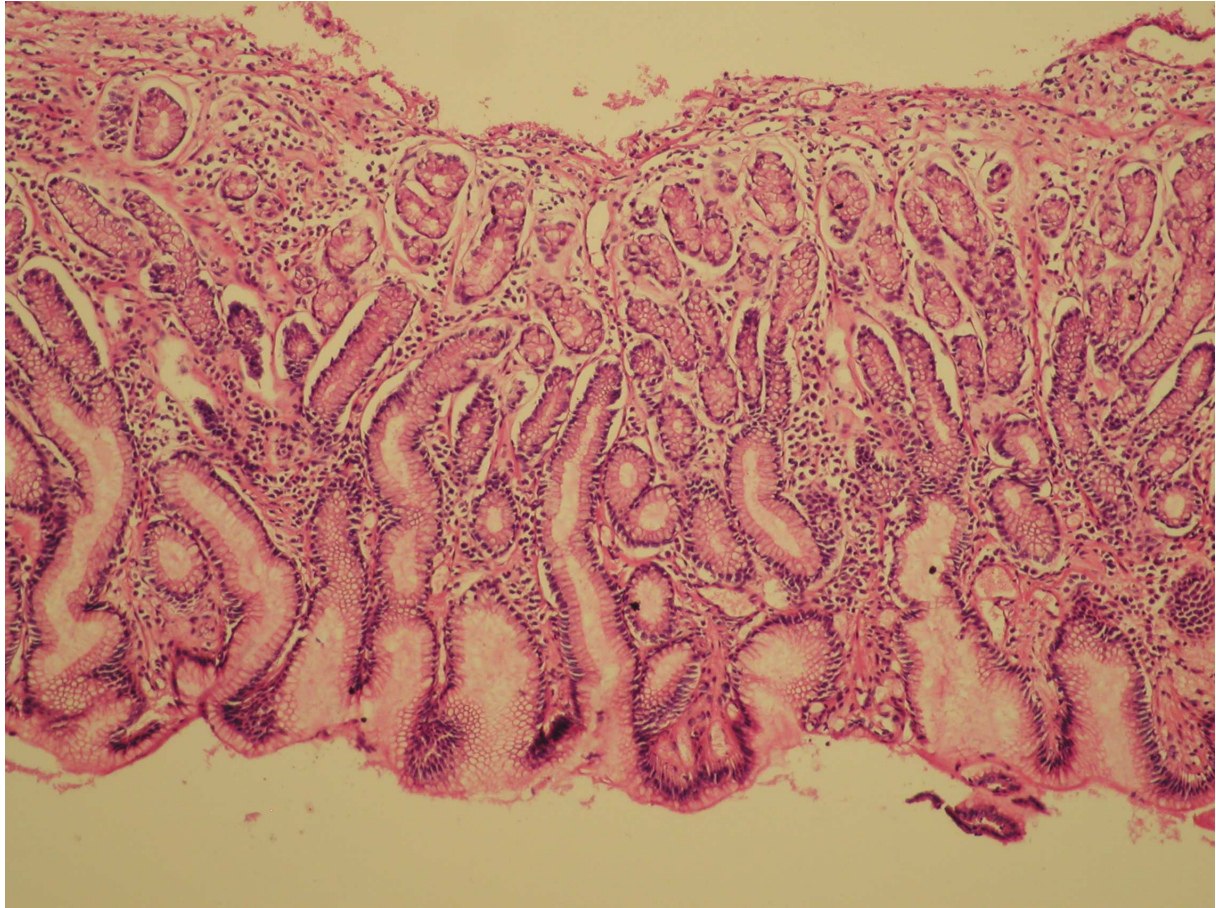
Uwaga: Wyjaśnienia dotyczące analizy wyników z tab.10 podane są w tekście pracy na s.58.



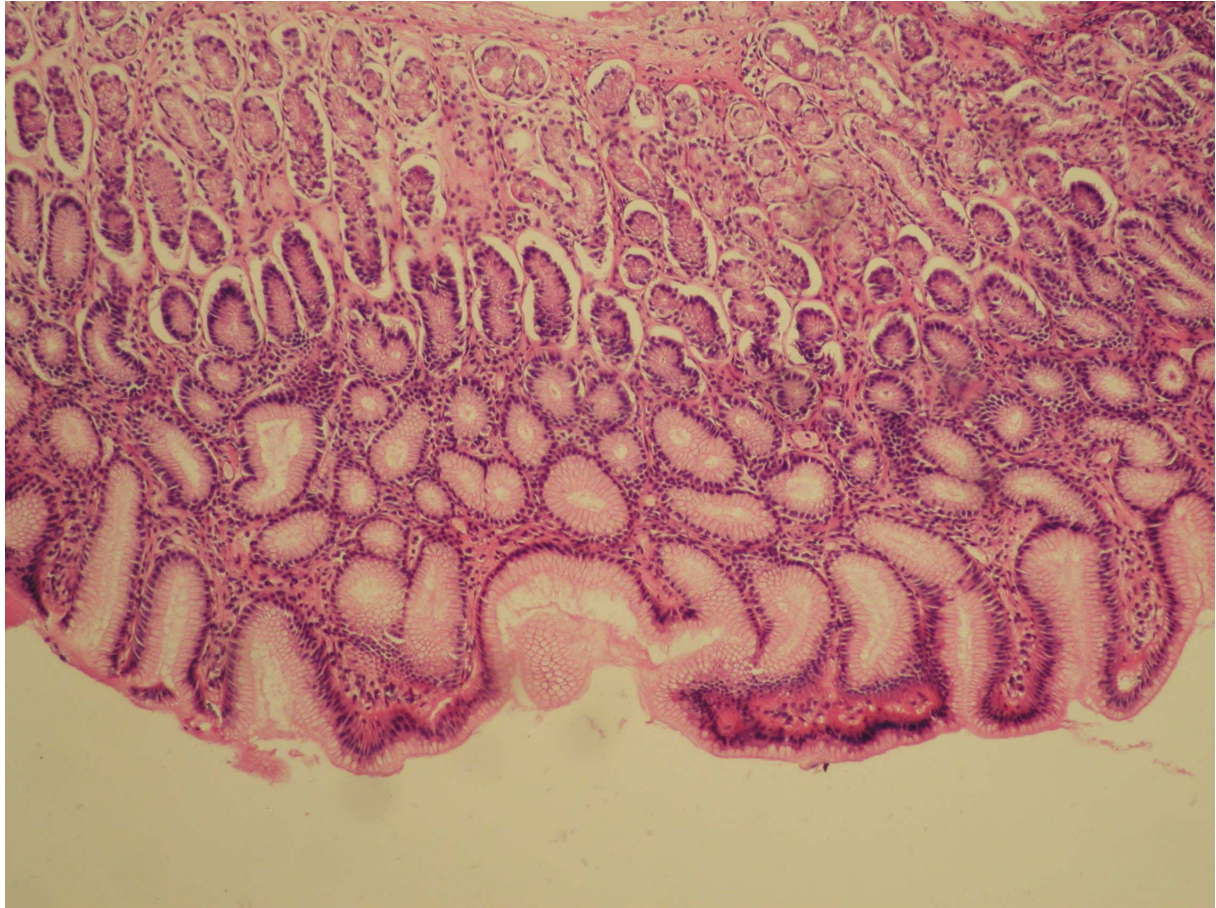
Fot. 1. Prawidłowa błona śluzowa żołądka. Barwienie H&E. Powiększenie 70x.



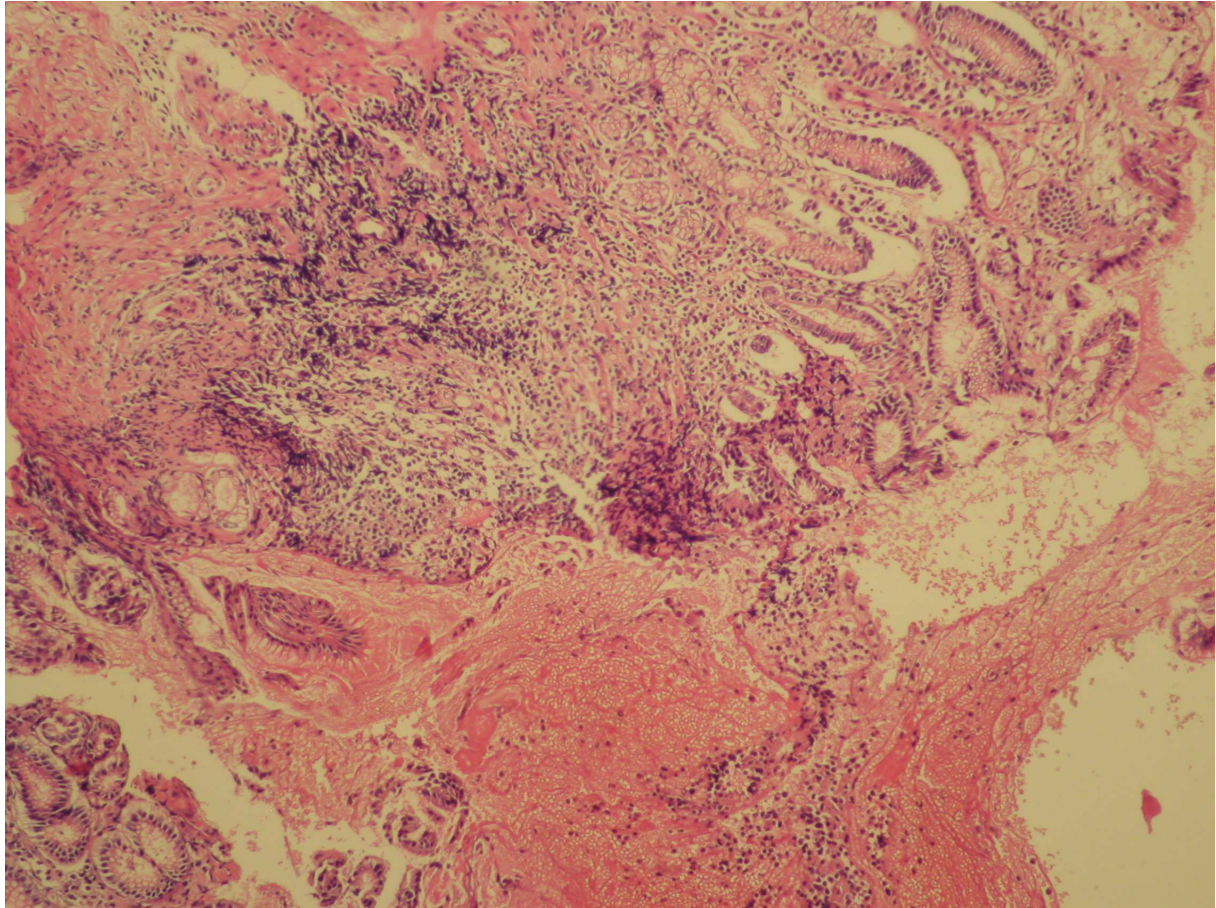
Fot. 2. Błona śluzowa żołądka z cechami obrzęku podścieliska i niewielkim odczynem zapalnym w warstwie powierzchniowej (w klasyfikacji Sydney – 1 stopień). Barwienie H&E. Powiększenie 70x.



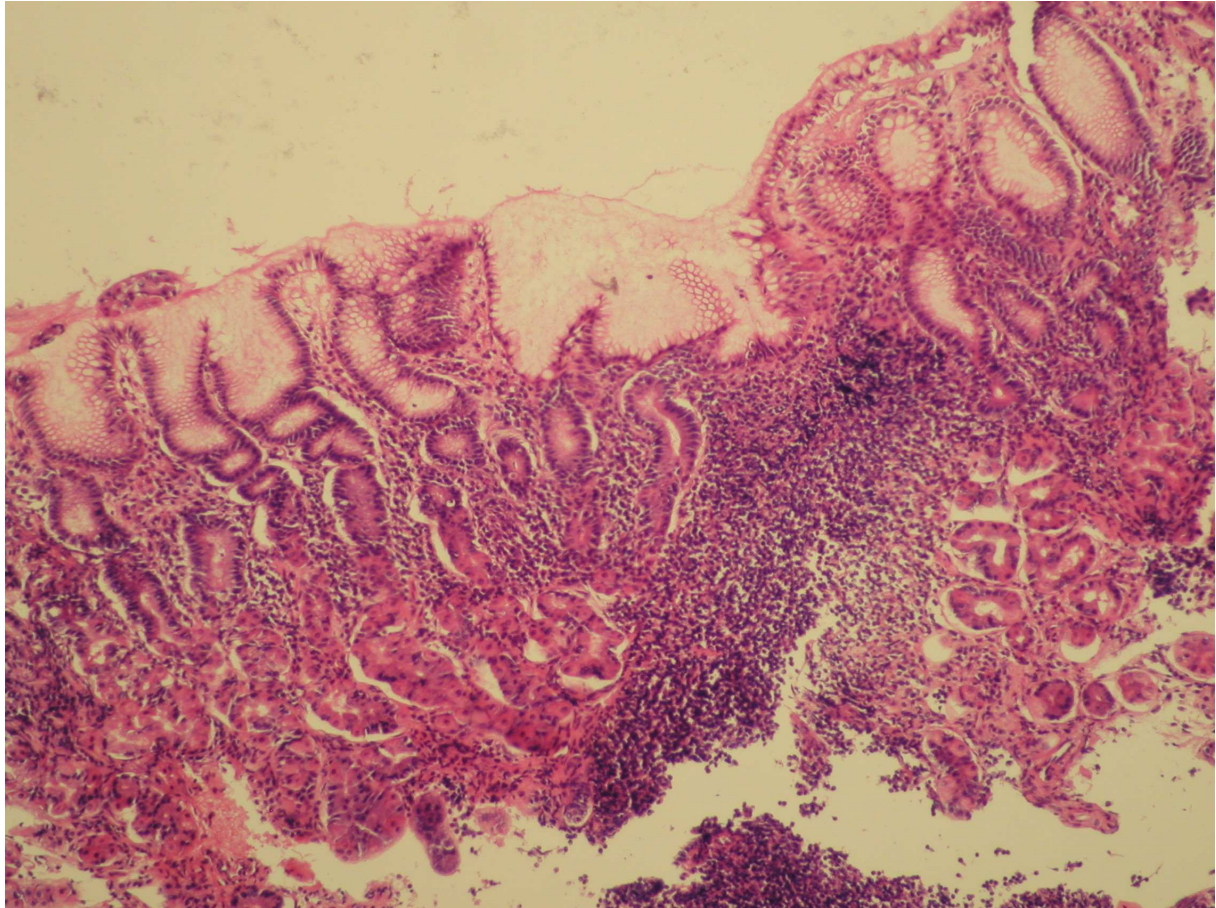
Fot. 3. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka o miernym nasileniu (w klasyfikacji Sydney – 2 stopień). Barwienie H&E. Powiększenie 70x.



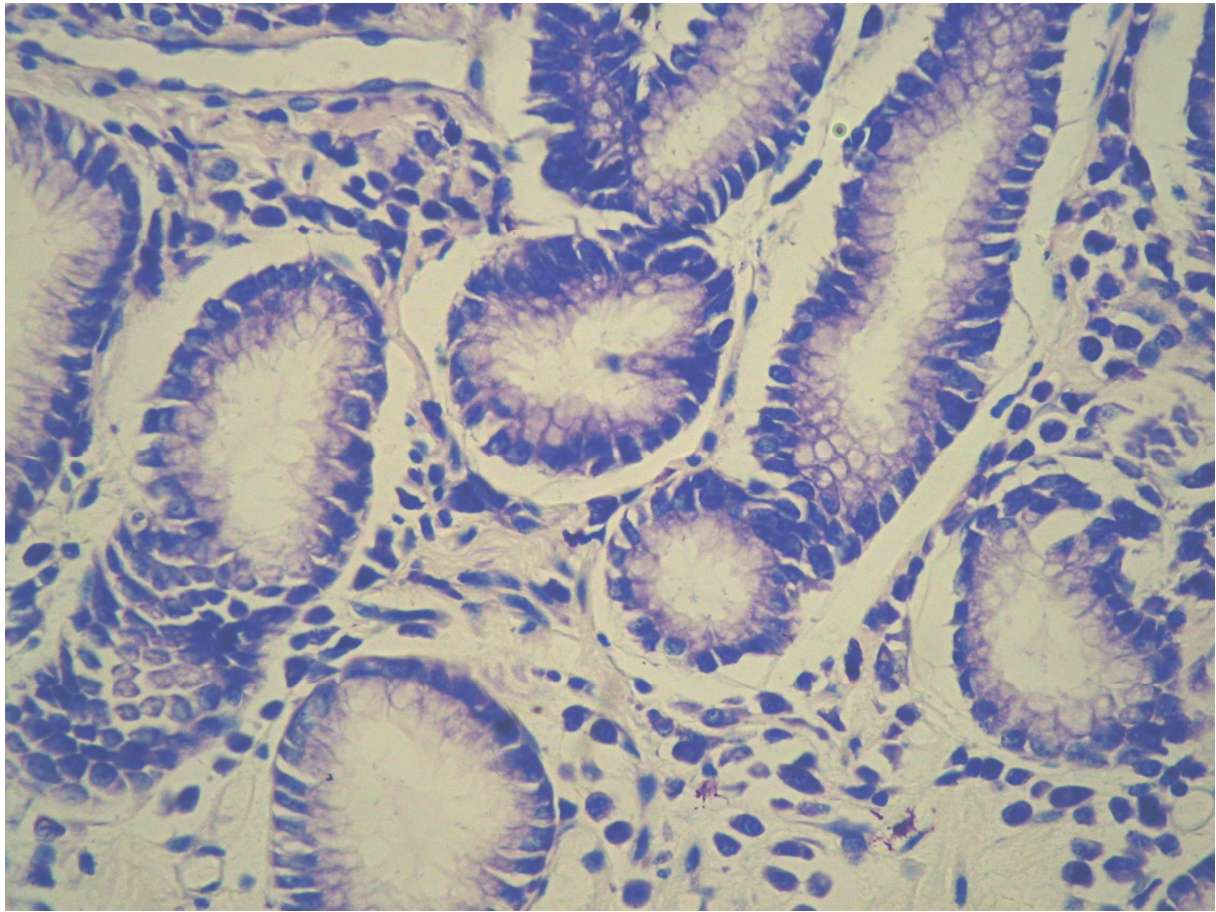
Fot. 4. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka o miernym nasileniu (w klasyfikacji Sydney – 2 stopień). Barwienie H&E. Powiększenie 70x.



**Fot. 5 .Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka z obecnością nadżerki.
Znacznego stopnia nasilenie zmian zapalnych
(w klasyfikacji Sydney – 3 stopień). Barwienie H&E. Powiększenie 70x.**



Fot. 6. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka. Zmiany o dużym nasileniu (w klasyfikacji Sydney –3 stopień). Barwienie H&E. Powiększenie 70x.



Fot. 7. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka z wykładnikami infekcji *H. pylori*. Barwienie metodą Giemzy. Powiększenie 280x.