Εθνικό και Καποδιστριακό
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Διευθυντής: Καθηγητής Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

Υπεύθυνος για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας:

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Α. ΣΟΥΓΙΟΥΛΤΖΗΣ

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΕ ΔΥΣΠΕΠΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ ΖΗΣΑΚΗ

ΑΘΗΝΑ

2018

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Δυσπεψία
   1α. Ορισμός Δυσπεψίας
   1β. Παθοφυσιολογία
   1γ. Διάγνωση-Αντιμετώπιση του ασθενούς με δυσπεπτικά ενοχλήματα
2. Ελικοβακτηρδίο του πυλωρού
   2α. Λίγα λόγια για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
   2β. Παθογένεια
   2γ. Λοιμογόνοι παράγοντες του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
   2δ. Παράγοντες του ξενιστή που επηρρεάζουν την φλεγμονή κατά την λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
   2ε. Ανοσιακή απάντηση κατά την λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού
   2στ. Διάγνωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
   2ζ. Οδηγίες εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού
3. Σχέση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με δυσπεπτικά ενοχλήματα-Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της μελέτης
2. Υλικά και Μέθοδοι
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της παρούσας προοπτικής έρευνας ήταν η μελέτη της συχνότητας της λοίμωξης από *Helicobacter pylori (H. pylori)* σε δυσπεπτικούς ασθενείς. Το *H. pylori* είναι γνωστό παθογόνο που αποικίζει τον γαστρικό βλεννογόνο του μισού παγκόσμιου πληθυσμού περίπου και μπορεί να οδηγήσει σε γαστρίτιδα, έλκος ή ακόμα και κακοήθεια. Ο χώρος διεξαγωγής της ήταν το Γαστρεντερολογικό Τμήμα της Παθολογικής Φυσιολογίας του ΓΝΑ Λαϊκό, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ενώ το δείγμα ήταν ασθενείς οι οποίοι προσέρχονταν στο τακτικό εξωτερικό Γαστρεντερολογικό Ιατρείο αιτιώμενοι δυσπεπτικά ενοχλήματα και οι οποίοι ελέγχονταν για λοίμωξη από *H. pylori* σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Τα αποτελέσματα της υπάρχουσας μελέτης τόσο για την συχνότητα λοίμωξης από *H. pylori* σε δυσπεπτικούς ασθενείς όσο και για τα ποσοστά εκρίζωσης της σύγχρονης θεραπείας συγκρίθηκαν εν συνεχεία με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΔΥΣΠΕΨΙΑ

1α. ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΥΣΠΕΨΙΑΣ

Οι περιγραφές συμπτωμάτων ανωτέρου πεπτικού ξεκινούν χιλιάδες χρόνια πίσω. Τον 18^{ο} αιώνα πρωτοεισήχθη ο όρος δυσπεψία περιγράφοντας αδρά στομαχικές διαταραχές[1]. Πλέον περίπου το 20% του παγκόσμιου πληθυσμού περιγράφει συμπτώματα δυσπεψίας[2]. Το προφίλ του ασθενούς με δυσπεψία είναι συνήθως γυναίκα, καπνίστρια και ασθενείς υπό αγωγή με ΜΣΑΦ[2], [3] . Οι ασθενείς με δυσπεψία δεν παρουσιάζουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής, ωστόσο παρουσιάζουν συχνά μειωμένη ποιότητα ζωής με σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές επεκτάσεις[4] [5].

Αρχικά με τον όρο δυσπεψία περιγραφόταν οποιοδήποτε σύμπτωμα από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Με την εισαγωγή των κριτηρίων της Ρώμης IV για την δυσπεψία αποκλείστηκαν συμπτώματα με ξεκάθαρη αναφορά σε γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ) όπως ο οπισθοστερνικός καύσος και οι όξινες αναγωγές[6, 7]. Με τον κλινικό ορισμό της δυσπεψίας εννοούμε την κυρίαρχη επιγαστραλγία, η οποία επιμένει άνω του ενός μηνός. Αυτή η επιγαστραλγία μπορεί να συνοδεύεται από οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα όπως ο πρόωρος κορεσμός, η ναυτία, ο έμετος, ή ακόμη και ο οπισθοστερνικός καύσος δεδομένου ότι η επιγαστραλγία είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα[3]. Από την άλλη πλευρά με τον όρο λειτουργική δυσπεψία περιγράφουμε τους ασθενείς με συμπτωματολογία δυσπεψίας στους οποίους ωστόσο η ενδοσκόπηση και οι υπόλοιπες διαγνωστικές δοκιμασίες έχουν αποκλείσει οργανικό αίτιο[3].

1β. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ασθενούς με δυσπεπτικά ενοχλήματα παίζει η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου και ενώ για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση, στα πλαίσια της λειτουργικής δυσπεψίας τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί.

Πέντε βασικές θεωρίες επικρατούν ως προς την παθοφυσιολογία της δυσπεψίας[8].

- **ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

  Η διαταραχή στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ), φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην συμπτωματολογία του ασθενούς με δυσπεπτικά ενοχλήματα. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα 25-40% των ασθενών οι οποίοι προσέρχονται αιτιώμενοι δυσπεπτικά ενοχλήματα παρουσιάζουν καθυστερημένη γαστρική κένωση και συχνά εμφανίζουν μεταγευματικό κορεσμό, ναυτία και εμέτους[9].

  Η διαταραχή του migrating motor complex - MMC, θεωρείται ως το επικρατέστερο αίτιο καθυστερημένης γαστρικής κένωσης ενώ υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την διαταραχή του MMC[10]. Επιπρόσθετα, πιθανολογείται ότι συναισθηματικοί και ψυχολογικοί παράγοντες συμμετέχουν στην καθυστερημένη γαστρική κένωση μέσω μείωσης της δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού[11].

- **ΣΠΛΑΧΝΙΚΗ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ**

  Η διαταραχή στην σπλαχνική αισθητικότητα θεωρείται επίσης ένας σημαντικός μηχανισμός δυσπεπτικών ενοχλημάτων[8]. Μελέτες υποστηρίζουν ότι ασθενείς με δυσπεψία παρουσιάζουν χαμηλότερο αισθητηριακό ουδό κατά την διάταση του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου[12].

- **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΞΥΤΗΤΑΣ**

  Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι αν και η έκκριση γαστρικού οξέος είναι φυσιολογική παραμένει παθολογική η κάθαρσή του από το στόμαχο και το δωδεκακαδάκτυλο ασθενών με δυσπεπτικά ενοχλήματα[13].

- **ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ**

  Καθοριστικό για την συσχέτιση ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και της δυσπεψίας ήταν η ανάδειξη της ανακούφισης των δυσπεπτικών ενοχλημάτων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή εκρίζωσης συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν μόνο αντιεκκριτική αγωγή[14] [15].

- **ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

  Ψυχοκοινωνικά στρεσογόνα ερεθίσματα επηρεάζουν την συμπτωματολογία ασθενών με δυσπεψία ενώ οι ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα και σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν καταθλιπτική συνδρομή[16] [17].

- **ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ**

  Πρόσφατα, έχουν μελετηθεί τα τροφικά αλλεργιογόνα τα οποία θεωρείται ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία τόσο του ευερεθίστου εντέρου όσο και της δυσπεψίας[18]. Ο ρόλος τους, ενισχύεται από την παρουσία ηωσινόφιλων στον γαστρικό βλεννογόνο ασθενών με δυσπεψία αλλά χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση[19].

1γ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΥΣΠΕΠΤΙΚΑ ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι ασθενείς με δυσπεψία ηλικίας άνω των 60 ετών πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση προς αποκλεισμό νεοπλασίας ανώτερου πεπτικού[3](Εικόνα 1). Ο γαστρικός καρκίνος είναι η τρίτη αιτία θανάτου από κακοήθεια παγκοσμίως με 1.000.000 περιστατικά ετησίως και συχνά παρουσιάζεται με δυσπεπτικά ενοχλήματα. Η ενδοσκόπηση μπορεί να εντοπίσει σημεία πρώιμου γαστρικού καρκίνου και συστήνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κακοήθεια[20]. Παράλληλα, η ενδοσκόπηση μπορεί να οδηγήσει στην διάγνωση καρκίνου γαστροοισοφαγικής συμβολής ιδιαίτερα σε Δυτικές χώρες. Δεδομένου ότι η ενδοσκόπηση είναι ακριβή και επεμβατική μέθοδος με μικρό μεν αλλά υπαρκτό κίνδυνο επιπλοκών οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν εναλλακτικές μεθόδους διερεύνησης δυσπεψίας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για κακοήθεια[21]. Ωστόσο ο κίνδυνος κακοήθειας αυξάνει με την ηλικία και οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού για ασθενείς ηλικίας άνω των 60, ηλικιακό όριο το οποίο πλησιάζει το κατώφλι κόστους-ώφελους[22]. Ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου παρουσιάζει αύξηση σε συγκεκριμένες χώρες όπως στην νότια Αμερική και στην Ανατολική Ασία. Βάση των ανωτέρω γίνεται σαφές ότι το ηλικιακό όριο των 60 ετών μπορεί να είναι μικρότερο σε ανθρώπους που κατάγονται από τις χώρες αυτές. Ένας επιπλέον παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη είναι και το φύλλο του ασθενούς καθώς οι άρρενες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου συγκριτικά με θήλεις[3].

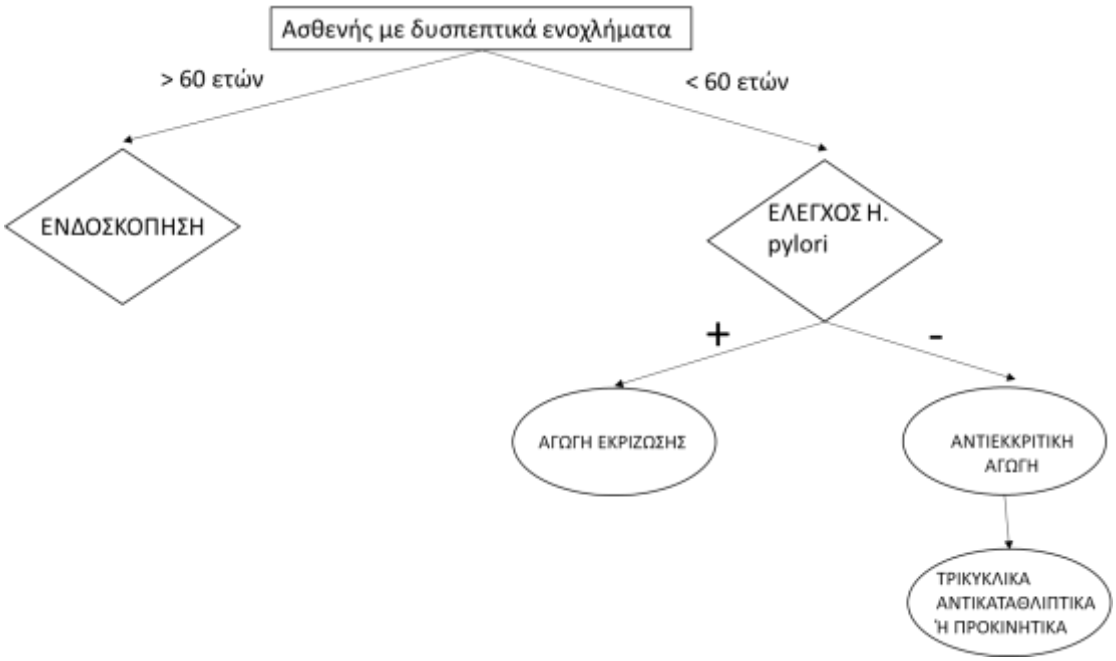
Κατόπιν των ανωτέρω, καθίσταται σαφές ότι δεν συστήνεται η γαστροσκόπηση για την διερεύνηση της δυσπεψίας σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών[3]. Αν και οι προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες πρότειναν την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών που παρουσίαζαν ωστόσο συμπτώματα συναγερμού (π.χ. απώλεια σωματικού βάρους, αναιμία, δυσφαγία, εμμένοντες έμετοι), πλέον αυτό δεν προτείνεται. Αρχικά μία συστηματική μετανάλυση η οποία ανασκοπεί 46.000 δυσπεπτικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού, καταλήγει ότι τα συμπτώματα συναγερμού έχουν

περιορισμένη αξία ενώ είχαν και περιορισμένη χρηστικότητα στην διάγνωση παθολογίας ανωτέρου πεπτικού[23] [24]. Συγκεκριμένα συμπτώματα όπως η απώλεια σωματικού βάρους, αναιμία ή δυσφαγία είχαν ειδικότητα και ευαισθησία περίπου 66% και θετική συσχέτιση 2.74 (95% Cl=1.47-5.24), το οποίο σημαίνει ότι εάν ένας ασθενής με δυσπεψία έχει ένα σύμπτωμα συναγερμού τότε έχει διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο να έχει υποκείμενη κακοήθεια πεπτικού. Ωστόσο εάν ο ασθενής είναι κάτω των 60 ετών ο κίνδυνος κακοήθειας είναι εξαιρετικά χαμηλός και ακόμα και με σύμπτωμα συναγερμού ο κίνδυνος είναι πάλι <1%. Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι τα συμπτώματα συναγερμού έχουν χαμηλή θετική προγνωστική αξία και συνεπώς είναι περιορισμένης αξίας στον διαχωρισμό ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε γαστροσκόπηση[25] [26] . Επιπρόσθετα ο παγκρεατικός καρκίνος μπορεί να παρουσιαστεί ως επιγαστραλγία και πρέπει να αποκλειστεί σε ασθενείς άνω των 60 ετών, οι οποίοι προσέρχονται με πρόσφατης έναρξης δυσπεψία, συνδυάζοντας την ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με μία απεικονιστική μέθοδο όπως το υπερηχογράφημα κοιλίας. Σε ασθενείς κάτω των 60 ετών ο παγκρεατικός καρκίνος είναι πιο σπάνιος και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε συνολικά >57.000 δυσπεπτικών ασθενών ανέδειξε ότι <0.01% αυτών είχαν παγκρεατικό καρκίνο[23]. Είναι προφανές ωστόσο ότι σε εξεσημασμένη απώλεια σωματικού βάρους ή σε ταχέως εξελισσόμενη δυσφαγία ακόμα και σε ηλικία κάτω των 60 ετών, συστήνεται διερεύνηση δυσπεψίας με γαστροσκόπηση. Παράλληλα το οικογενειακό ιστορικό παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για ενδοσκοπική διερεύνηση δυσπεψίας σε ασθενείς.

Σε ασθενείς κάτω των 60 ετών, με δυσπεπτικά ενοχλήματα, οι οποίοι δεν θα υποβληθούν σε γαστροσκόπηση, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την διερεύνηση με μη επεμβατική δοκιμασία για διάγνωση του *Helicobacter pylori* και εφόσον βρεθούν θετικοί θα πρέπει να λάβουν αγωγή εκρίζωσης[3] (Εικόνα 1). Είναι αξιοσημείωτο ότι έξι μελέτες σε συνολικά 2.399 ασθενείς με αδιάγνωστη δυσπεψία συνέκριναν την μη επεμβατική μέθοδο ανίχνευσης του *Helicobacter pylori* και θεραπείας του (test and treat) με ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού[27] [28] [29] [30] [31] [32]. Οι περισσότερες μελέτες παρακολούθησαν τους ασθενείς τους για χρονικό διάστημα ενός έτους και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά στην συμπτωματολογία τους στο τέλος της παρακολούθησης ανάμεσα στις δυο ομάδες ασθενών (74% και 78% των ασθενών με δοκιμασία ανίχνευσης ελικοβακτηριδίου και

ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση συνέχισαν να έχουν δυσπεπτικά ενοχλήματα).

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών, οι οποίοι βρέθηκαν αρνητικοί για λοίμωξη από *Helicobacter pylori* ή παραμένουν συμπτωματικοί μετά από εκρίζωση του μικροβίου, μπορούν να αντιμετωπιστούν εμπειρικά με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI's) και εφόσον παραμένουν συμπτωματικοί υπό PPI's να χορηγούνται προκινητικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσπεψίας[3]. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα οι οποίοι διαγιγνώσκονται με λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* πρέπει να λαμβάνουν αγωγή εκρίζωσης[3] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1 : Σχηματικός αλγόριθμος της αντιμετώπισης ασθενούς με δυσπεπτικά ενοχλήματα

2. ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

2α. ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Το *Helicobacter pylori* είναι ένα Gram αρνητικό, μικροαερόφιλο, σπειροειδές βακτήριο το οποίο αποικίζει ειδικά τον γαστρικό βλεννογόνο, περίπου του μισού παγκόσμιου πληθυσμού. Συνήθως μεταδίδεται κατά την παιδική ηλικία και παρουσιάζει συχνά ενδοοικογενειακή μετάδοση[33]. Πρόκειται για ισόβια λοίμωξη του γαστρικού βλεννογόνου του ξενιστή εφόσον δεν αντιμετωπιστεί[34]. Ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από το *Helicobacter pylori* μπορεί να οδηγήσει σε γαστρίτιδα έτη μετά την αρχική λοίμωξη, αλλά ο ξενιστής να παραμείνει ασυμπτωματικός ή να εξελιχθεί σε ατροφική γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, γαστρικό αδενοκαρκίνωμα ή λέμφωμα (lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue-MALT) [35].

Αξίζει να σημειωθεί ότι το 80% των πεπτικών ελκών οφείλονται στο *Helicobacter pylori*, ενώ το υπόλοιπο σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και εάν το παθογόνο είναι το αίτιο η αγωγή εκρίζωσης επουλώνει τα έλκη και προφυλάσσει από υποτροπές. Επιπρόσθετα το παθογόνο προκαλεί γαστρικό αδενοκαρκίνωμα καθώς και MALT στομάχου τα οποία λεμφώματα, εφόσον είναι χαμηλής κακοηθείας ιώνται μετά την αγωγή εκρίζωσης. Παράλληλα το *Helicobacter pylori* παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, οισοφάγο Barrett και αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου[36]. Τέλος, το παθογόνο έχει θεωρηθεί αίτιο

εξωγαστρικών εκδηλώσεων όπως η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, δερματικές παθήσεις, καρδιαγγειακά και άλλα νοσήματα[37] [38].

2β. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Ο αποικισμός από *Helicobacter pylori* γίνεται συνήθως κατά την παιδική ηλικία και η λοίμωξη παραμένει ισόβια εφόσον δεν αντιμετωπιστεί[36]. Στις σπάνιες περιπτώσεις όπου η λοίμωξη γίνεται στην ενήλικο ζωή, μπορεί να προκαλέσει έκδηλη γαστρίτιδα, υποχλωρυδρία και ναυτία[39] [40]. Η επιμονή της λοίμωξης παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια. Χαρακτηριστικά το πεπτικό έλκος εμφανίζεται σε μέση ή μεγάλη ενήλικη ζωή, μετά από πολλά έτη λοίμωξης και το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα συμβαίνει αργότερα στην ενήλικο ζωή μετά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα φλεγμονής και επιθηλιακής βλάβης[36].

Το *Helicobacter pylori* καταφέρνει να διαφεύγει των μηχανισμών άμυνας του ξενιστή εγκαθιστώντας μια ισόβια λοίμωξη και συνήθως χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου[41]. Σημαντικοί παράγοντες για τον αποικισμό από το παθογόνο είναι η κινητικότητα του μικροβίου, η ικανότητα αντίληψης του περιβάλλοντος, η χημειοταξία, η πρόσληψη σιδήρου και η ικανότητα ανάπτυξης σε όξινο περιβάλλον[42] [43] [36]. Ενδεικτικά της σημασίας της αντοχής σε όξινο περιβάλλον είναι ότι περισσότερα από 300 γονίδια του μικροβίου ρυθμίζονται από οξέα ή επηρεάζονται από αυτά[44]. Το σημαντικότερο από αυτά κωδικοποιεί την ουρεάση η οποία υδρολύει την ουρία σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση του pH και συνεπώς η αλκαλοποίηση του περιβάλλοντος, το οποίο επιτρέπει την επιβίωση και περαιτέρω ανάπτυξη του παθογόνου. Η είσοδος της ουρίας στο κυτταρόπλασμα ρυθμίζεται από ένα μοναδικό κανάλι ουρίας το οποίο επιτρέπει προσαρμογή σε όξινο περιβάλλον[45]. Η ελικοβακτηριδιακή ουρεάση αποτελεί την βάση για την ταχεία δοκιμασία ανίχνευσης του παθογόνου σε ιστικό παρασκεύασμα καθώς και την δοκιμασία ανίχνευσης με φασματοσκοπία-urea breath test (UBT) [36].

Το ελικοβακτηρίδιο αποικίζει μόνο την γαστρική βλέννα και συνεπώς δεν μπορεί να αποικίζει το δωδεκαδάκτυλο ή τον οισοφάγο εκτός αν αυτά έχουν υποστεί γαστρική μεταπλασία. Τα μικρόβια ανιχνεύονται πάνω από βλεννοπαραγωγά κύτταρα και όχι στο βάθος των γαστρικών αδενίων[36]. Η συγκεκριμένη εντόπισή τους σχετίζεται με την έκφραση του Trefoil factor 1 από τα επιθηλιακά κύτταρα με τον οποίο το παθογόνο συνδέεται ισχυρά και ειδικά[46]. Άλλοι παράγοντες που ερμηνεύουν πιθανά την απουσία του *Helicobacter pylori* από τα γαστρικά αδένια είναι και η παρουσία των ογκοκατασταλτικών γλυκανών Ο και των β-defensins[47]. Τα μικρόβια κατανέμονται κατά την γαστρική βλέννη ακολουθώντας το πρανές του pH. Εάν το πρανές αυτό διαταραχθεί τότε το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να εξαπλωθεί και να προσκολληθεί στον γαστρικό βλεννογόνο. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των μικροβίων προσκολλάται στον γαστρικό βλεννογόνο και διεγείρει την έκφραση γονιδίων και λοιμογόνων παραγόντων[48]. Το ελικοβακτηρίδιο εισάγεται στο κύτταρο ξενιστή και επιβιώνει των μηχανισμών άμυνας.

Όλα τα στελέχη του ελικοβακτηριδίου επάγουν μία σημαντική ανοσιακή απάντηση με διήθηση από ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα και παραγωγή αντισωμάτων. Η φλεγμονώδης αντίδραση που επάγεται από την λοίμωξη με το παθογόνο είναι σημαντική για την παθογένεια αλλά αναποτέλεσματική για την κάθαρση του μικροβίου[36]. Πολλαπλές πρωτεΐνες του μικροβίου όπως η ουρεάση και η βακτηριοφερριτίνη HP-NAP (*Helicobacter pylori* neutrophil activating protein) συμμετέχουν στην φλεγμονώδη αντίδραση[49] [50]. Ωστόσο η φλεγμονή είναι εντονότερη και η νόσος από το παθογόνο πιθανότερη εάν φέρει συγκεκριμένους λοιμογόνους παράγοντες.

Συγκεκριμένα, το *Helicobacter pylori* έχει ελαχιστοποιήσει την έκταση της φλεγμονώδους απάντησης και παράλληλα έχει αναπτύξει μηχανισμούς διαφυγής. Χαρακτηριστικά έχει εξελίξει τους λιποπολυσακχαρίτες και τις φλατζελίνες του ώστε να περιορίσει την αναγνώριση από το σύστημα φυσικής ανοσίας του ξενιστή και ειδικότερα τους υποδοχείς toll like receptors (TLR4 και TLR5 αντίστοιχα) [51] [52]. Παράλληλα έχει εξελιχθεί ώστε να επηρεάζει τις αντιδράσεις του ξενιστή και το παθογόνο αναστέλλει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου από μακροφάγα και μειώνει την έκφραση υποδοχέων χυμοκινών στα ουδετερόφιλα[53]. Επίσης, το παθογόνο έχει την ικανότητα να μπλοκάρει παράγωγα κυττάρων ανοσίας τα οποία στοχεύουν στην εξόντωση του μικροβίου, όπως η methionine sulfoxide reductase, η οποία

αντιμετωπίζει το βακτηριακό οξειδωτικό στρες[54]. Τέλος, επηρεάζει την επίκτητη ανοσιακή απάντηση ούτως ώστε να καταστήσει αναποτελεσματική την εξόντωση του.

Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του μικροβίου είναι η γενετική του ποικιλότητα η οποία οφείλεται στην ικανότητα για οριζόντια ανταλλαγή γενετικού υλικού μεταξύ των στελεχών[55]. Τα στελέχη έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται στον στόμαχο του ξενιστή μέσω ανταλλαγής, απώλειας και απόκτησης γενετικού υλικού[56]. Αυτή η γενετική ποικιλομορφία επιτρέπει την προσαρμογή σε διαφορετικά περιβάλλοντα και διαφορετικούς ξενιστές[57].

2γ. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Όλα τα στελέχη εγκαθιστούν ισόβια λοίμωξη και προκαλούν γαστρική φλεγμονή. Ωστόσο μόνο το 15% των λοιμώξεων οδηγεί σε πεπτικό έλκος και σε ακόμη μικρότερη συχνότητα 0,5-0,2% προκαλούν γαστρικό αδενοκαρκίνωμα. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε νόσο από το *Helicobacter pylori* είναι α. οι λοιμογόνοι παράγοντες του μικροβίου β. ο τύπος και η έκταση της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή στην λοίμωξη και γ. εξωγενείς παράγοντες όπως το κάπνισμα και η δίαιτα[36].

- **ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ**

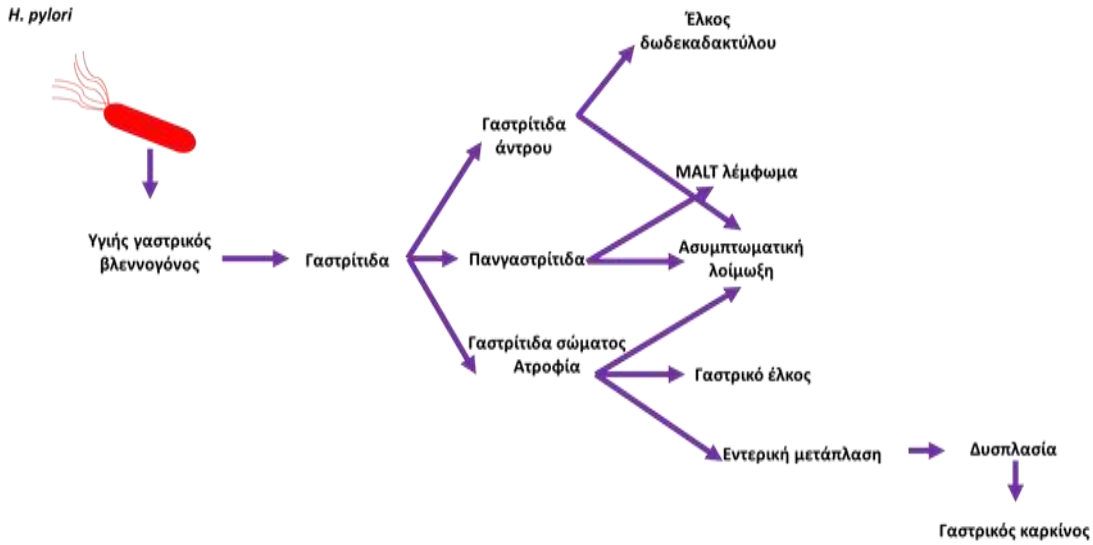
  Το *H. pylori* είναι το κυριότερο και συχνότερο αίτιο λοιμώδους γαστρίτιδας. Οι ασθενείς αναπτύσσουν αρχικά οξεία γαστρίτιδα, κατά την οποία παρατηρείται υποχλωρυδρία και διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου από πολυμορφοπύρηνα. Η οξεία *H. pylori* γαστρίτιδα δεν προκαλεί σοβαρή συμπτωματολογία και σπανίως διαγιγνώσκεται. Η πλειονότητα όμως των ασθενών μεταπίπτει σε χρόνια γαστρίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από διήθηση του γαστρικού βλεννογόνου με μονοπύρηνα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα ενώ τα πολυμορφοπύρηνα παραμένουν. Τα λεμφοζίδια θεωρούνται χαρακτηριστικά της λοίμωξης από το παθογόνο [36]. Η χρόνια *H. pylori* γαστρίτιδα, ανάλογα με την έκταση προσβολής του γαστρικού βλεννογόνου, διακρίνεται σε: 1. πανγαστρίτιδα 2. γαστρίτιδα άντρου και 3.

γαστρίτιδα σώματος. Η διάχυτη γαστρίτιδα άντρου οδηγεί σε φυσιολογική ή αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος,σχετίζεται με ήπια ή καθόλου γαστρική ατροφία και οδηγεί σε δωδεκαδακτυλικό έλκος. Αντίστοιχα, η πανγαστρίτιδα και η γαστρίτιδα σώματος χαρακτηρίζονται από ατροφία των γαστρικών αδένων με συνοδό αποτέλεσμα την ύπο- ή αχλωρυδρία και την αντιδραστική υπεργαστριναιμία και σχετίζονται με την ανάπτυξη γαστρικού έλκους και γαστρικού καρκίνου.

Η ατροφική γαστρίτιδα χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση του γαστρικού βλεννογόνου η οποία συνδυάζεται με απώλεια-καταστροφή των γαστρικών αδενίων και μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος και πεψινογόνου. Η ιστολογική βαρύτητα της ατροφίας καθώς και η θέση στην οποία έχει εγκατασταθεί παίζουν σημαντικό ρόλο για την πρόγνωση. Συγκεκριμένα, ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ατροφία και σε μεγάλη έκταση στο άντρο και σώμα του στομάχου, θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου[36].

Καθώς εξελίσσεται η γαστρική ατροφία, σταδιακά αναπτύσσεται εντερική μετάπλαση, η οποία χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του γαστρικού επιθηλίου από εντερικού τύπου επιθήλιο. Χαρακτηριστικά, διακρίνουμε τις ακόλουθες κατηγορίες εντερικής μετάπλασης : 1. Τύπου Ι, ο οποίος ονομάζεται πλήρης ή τύπου λεπτού εντέρου και 2. Τύπου ΙΙ και ΙΙΙ, οι οποίοι ονομάζονται ατελής ή τύπου παχέος εντέρου. Η παρουσία ατελούς εντερικής μετάπλασης (τύπος ΙΙΙ) έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και σύμφωνα με κάποιους ερευνητές η ατελής εντερική μετάπλαση είναι ισοδύναμη ήπιας δυσπλασίας.

Περιβαλλοντικοί (διατροφικοί) και γενετικοί παράγοντες επιδρούν στην εξέλιξη της εντερικής μετάπλασης και δυσπλασίας σε γαστρικό καρκίνο. Συμπερασματικά, η *H. pylori* σχετιζόμενη γαστρική καρκινογένεση είναι μια σταδιακή διαδικασία και έχει σχηματικά περιγραφεί από τον Correa (χρόνια γαστρίτιδα → ατροφία → εντερική μετάπλαση → δυσπλασία → γαστρικός καρκίνος) (Εικόνα 2) .



Εικόνα 2: Φυσική ιστορία της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Η πλειονότητα των αποικισμένων ασθενών παραμένει ασυμπτωματική. Στους ασθενείς στους οποίους αναπτύσσεται χρόνια γαστρίτιδα μπορούμε να διακρίνουμε την γαστρίτιδα άντρου στην οποία δεν παρατηρείται συνήθως ατροφία βλεννογόνου, έχει σχετισθεί με αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος και οδηγεί συνήθως σε έλκος δωδεκαδακτύλου. Παράλληλα, η χρόνια γαστρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε γαστρίτιδα σώματος, στην οποία παρατηρείται ατροφία γαστρικού βλεννογόνου και μειωμένη έκκριση οξέος, ενώ έχει σχετισθεί με γαστρικό έλκος. Η ατροφία ως προκαρκινωματώδης κατάσταση μπορεί υπό την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και σε γενετικά προδιατεθειμένους ασθενείς να οδηγήσει σε εντερική μετάπλαση, δυσπλασία και εν συνεχεία σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών σε κακοήθεια.

- **ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ**

  Με τον όρο πεπτικό έλκος εννοούμε την λύση της συνέχειας του βλεννογόνου του ανώτερου πεπτικού σωλήνα η οποία εκτείνεται έως την υποβλεννογόνια στιβάδα. Στην κλινική πράξη η μέγιστη διάμετρος της βλάβης για να θεωρηθεί έλκος πρέπει να είναι τουλάχιστον 5 mm, ενώ μικρότερες επιπολής βλάβες ονομάζονται διαβρώσεις. Η εντόπιση μπορεί να ποικίλλει από έλκος του κατώτερου οισοφάγου, έλκος του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και σπανιότερα της απόφυσης Meckel. Ωστόσο, έχει επικρατήσει με τον όρο πεπτικό έλκος να εννοούμε το έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου [58].

  Το πεπτικό έλκος είναι συχνή πάθηση. Υπολογίζεται ότι 5-10% του γενικού πληθυσμού θα αναπτύξει πεπτικό έλκος κατά την διάρκεια της ζωής του ενώ η επίπτωση υπολογίζεται σε 0,1-0,3% ανά έτος [59].

  Το έλκος δημιουργείται λόγω ανισορροπίας των «επιθετικών» και των «αμυντικών» παραγόντων του γαστρικού βλεννογόνου όταν τελικά υπερισχύουν οι «επιθετικές» δυνάμεις (Πίνακας 1). Στις «επιθετικές» δυνάμεις περιλαμβάνονται ως επί το πλείστον το υδροχλωρικό οξύ και η πεψίνη, ενώ στις «αμυντικές» δυνάμεις περιλαμβάνονται η βλέννη, τα διττανθρακικά, οι προσταγλανδίνες, οι στερρές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου και η επαρκής αιμάτωση του βλεννογόνου [58]. Κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες τόσο για το γαστρικό έλκος όσο και για το έλκος δωδεκαδακτύλου είναι η λοίμωξη από *H. pylori* και η χρήση ΜΣΑΦ ή ασπιρίνης [60].

Πίνακας 1: Επιθετικοί και αμυντικοί παράγοντες στην παθοφυσιολογία του πεπτικού έλκους

ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΜΥΝΑΣ
H. pylori	Προσταγλανδίνες

ΜΣΑΦ	Αιμάτωση γαστρικού βλεννογόνου
Γαστρικό οξύ	Γαστρική βλέννη
Πεψίνη	HCO3
	Αναγέννηση επιθηλιακού φραγμού
	Συνδέσεις επιθηλιακών κυττάρων

Η λοίμωξη από το *H. pylori* μπορεί να οδηγήσει σε: α. έλκος δωδεκαδακτύλου και β. γαστρικό έλκος που έχουν διαφορές στην παθοφυσιολογία. Όσον αφορά στο έλκος δωδεκαδακτύλου, παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με γαστρίτιδα άντρου και σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η υπερέκκριση οξέος. Συνοπτικά, φαίνεται ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο οδηγεί σε αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκκρισης της γαστρίνης και τελικά σε υπερέκκριση οξέος. Συγκεκριμένα, η ικανότητα του παθογόνου να παράγει αμμωνία, μέσω της ουρεάσης, προκειμένου να προστατευτεί από το όξινο γαστρικό περιβάλλον, οδηγεί σε αλκαλοποίηση του επιθηλίου και των αδενίων του άντρου με αποτέλεσμα τα D κύτταρα των αδενίων να μην αντιλαμβάνονται το πραγματικό pH. Πρωτοπαθής δυσλειτουργία φαίνεται ότι είναι η μειωμένη έκκριση σωματοστατίνης με συνέπεια την δευτεροπαθή αύξηση στην έκκριση γαστρίνης και τελικά την αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του σώματος. Παράλληλα, στους ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου παρατηρείται μειωμένη έκκριση διττανθρακικών στον βολβό η οποία, σε συνδυασμό με την γαστρική υπερέκκριση οξέος, συμβάλλει στην γαστρική μεταπλασία του βλεννογόνου του βολβού. Το μεταπλασθέν επιθήλιο μπορεί να αποικισθεί από το ελικοβακτηρίδιο. Πιστεύεται ότι ο φλεγμαίνων δωδεκαδακτυλικός βλεννογόνος γίνεται περισσότερο ευπαθής στους επιθετικούς παράγοντες (γαστρικό οξύ και πεψίνη) με επακόλουθο το έλκος [58].

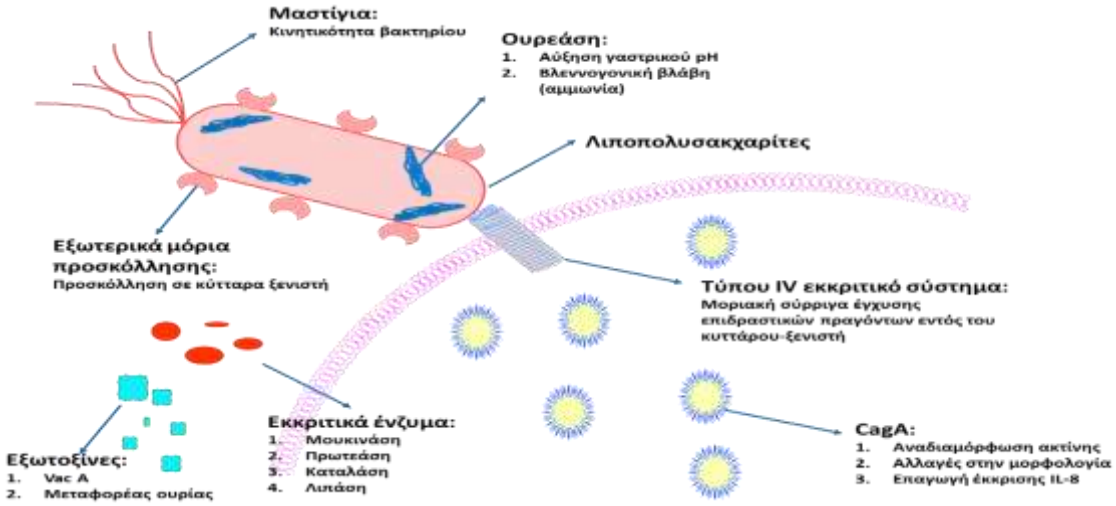
Αν και οι παραπάνω μηχανισμοί εξηγούν την δημιουργία του έλκους δωδεκαδακτύλου από το *H. pylori*, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι μόνο το 10-15% των μολυσμένων ατόμων αναπτύσσουν έλκος. Φαίνεται λοιπόν πως επιπλέον παράγοντες επηρεάζουν την *H. pylori* σχετιζόμενη ελκογένεση [58].

Λοιμογόνοι παράγοντες του μικροβίου όπως η CagA και η vacA (σχετίζονται με εντονότερη φλεγμονή) και το γονίδιο dupA (duodenal ulcer promoting gene) (συχνότερο στο 12δακτυλικό έλκος) καθώς και πολυμορφισμοί κυτταροκινών, ιδιαίτερα τηςIL-1β (ισχυρός αναστολέας της έκκρισης του γαστρικού οξέος) παίζουν σημαντικό ρόλο [36]. Επίδραση έχουν επίσης παράγοντες του περιβάλλοντος όπως οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα και διάφορα φάρμακα, εκτός των ΜΣΑΦ και της ασπιρίνης [36].

Σε αντίθεση με το έλκος δωδεκαδακτύλου, το γαστρικό έλκος που σχετίζεται με το *H. pylori* παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με πανγαστρίτιδα, γαστρική ατροφία και υποχλωρυδρία και θεωρείται ότι οι ανοσοπαθογενετικοί μηχανισμοί που συνοδεύουν την λοίμωξη συμμετέχουν κυρίως στην δημιουργία του. Όπως αναφέρθηκε, στην *H. pylori* λοίμωξη επιστρατεύονται ουδετερόφιλα και μακροφάγα στον γαστρικό βλεννογόνο, διεγείρεται η έκκριση λευκοτριενών και οξειδωτικών ριζών (ROS) με συνέπεια την μείωση των αμυντικών μηχανισμών του γαστρικού βλεννογόνου. Ταυτόχρονα εκκρίνονται ουσίες που προδιαθέτουν στον σχηματισμό έλκους, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και στοιχεία του συμπληρώματος ενώ φαίνεται ότι αναστέλλεται η δράση παραγόντων που βοηθούν στην επούλωση του έλκους όπως ο EGF (Epidermal Growth Factor) και ο TGFα [58].

2δ. ΛΟΙΜΟΓΟΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Οι λοιμογόνοι παράγοντες του παθογόνου μπορούν να βλάψουν άμεσα τα επιθηλιακά στελέχη του ξενιστή ή να τα διεγείρουν ώστε να παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, επάγοντας φλεγμονή (Εικόνα 3). Παθογόνα που οδηγούν σε αυξημένη φλεγμονή αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης από το *Helicobacter pylori*. Το είδος της νόσου που θα αναπτυχθεί εξαρτάται από την έκταση, τον τύπο και την κατανομή της φλεγμονής στον στόμαχο. Οι παράγοντες που καθορίζουν την κατανομή της φλεγμονής στον στόμαχο παραμένουν υπό διερεύνηση ακόμη, ωστόσο φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή καθώς και παράγοντες ξενιστή και στελέχους [36]. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι ασθενείς με έλκος δωδεκαδακτύλου λόγω ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν γαστρικό αδενοκαρκίνωμα αργότερα στην ζωή τους, το οποίο αποτελεί σημαντική ένδειξη ότι η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη προδιαθέτει τον ξενιστή σε μία ή διαφορετική νόσο αλλά συνήθως όχι δύο [61].



Εικόνα 3 : Σχηματική απεικόνιση του ελικοβακτηριδίου, των κυριοτέρων λοιμογόνων παραγόντων και της επίδρασης τους στην φυσική ιστορία της λοίμωξης

- **CYTOTOXIN – ASSOCIATED GENE PATHOGENICITY ISLAND- CagPAI**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι λοιμογόνοι παράγοντες του μικροβίου παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εγκατάσταση φλεγμονής και την παθογένεια από την λοίμωξη. Εκ των λοιμογόνων παραγόντων, σημαντική θέση κατέχουν το cytotoxin-associated gene pathogenicity island (CagPAI) και το cytotoxin associated gene (Cag) [36]. Τα PAIs είναι μεγάλα τμήματα του DNA των βακτηρίων τα οποία τα κατατάσσουν ως παθογόνα. Συγκεκριμένα το cagPAI περιέχει 30 γονίδια, αποκτήθηκε από το ελικοβακτηρίδιο παλιά κατά την εξέλιξή του από άγνωστη έως τώρα πηγή και εισήχθη σε glutamate racemase gene [62]. Τα στελέχη μπορεί να κατέχουν ολόκληρο το CagPAI (Cag+) είτε να απουσιάζει (Cag-) ενώ μπορεί ακόμα να έχουν μέρη του και τα τελευταία στελέχη παρουσιάζουν φαινότυπο Cag- [63]. Η κατανομή στελεχών Cag+, Cag- ποικίλλει από χώρα σε χώρα αλλά σε κάθε χώρα τα Cag+ στελέχη υπερτερούν από τα Cag- ενώ σε χώρες όπως στην Κίνα και την Ιαπωνία τα Cag+ στελέχη έχουν σαφέστατη επικράτηση. Ένα από τα γονίδια του

CagPAI, το γνωστό CagA χρησιμοποιείται ως δείκτης ύπαρξης του CagPAI ενώ τα CagA+ θεωρούνται πιο λοιμογόνα και έχουν συσχετισθεί περισσότερο με πεπτικό έλκος και γαστρικό αδενοκαρκίνωμα συγκριτικά με τα CagA- τα οποία σπάνια έως ποτέ οδηγούν σε νόσο [64] [65].

Γονίδια εντός του CagPAI κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες σχηματίζουν ένα είδος μοριακής σύριγγας, το τύπου IV εκκριτικό σύστημα (T4SS), το οποίο χρησιμοποιείται για την μεταφορά βακτηριακών προϊόντων απευθείας στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή ενώ παράλληλα δίνεται η δυνατότητα στο παθογόνο να «καταλαμβάνει» και να ελέγχει τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του κυττάρου-ξενιστή (Εικόνα 3) [62]. Η πρωτεΐνη CagA μεταφέρεται μέσω της μοριακής σύριγγας στο επιθηλιακό κύτταρο όπου φωσφορυλιώνεται από τις κινάσες Src του κυττάρου ξενιστή και διεγείρει τα μονοπάτια σηματοδότησης του κυττάρου [66]. Η πιο χαρακτηριστική επίδραση είναι στον κυτταροσκελετό καθώς το κύτταρο επιμηκύνεται και αποκτά το χαρακτηριστικό σχήμα δίκην κολίμπρι «hummingbird phenotype». Αυτές οι αλλαγές στον κυτταροσκελετό ίσως είναι σημαντικές προκειμένου να επιτευχθούν ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μικροβίου με το κύτταρο-ξενιστή [67]. Συγκεκριμένα το hummingbird phenotype εξαρτάται από την ενεργοποίηση του ογκογονιδίου c-Met του υποδοχέα του hepatocyte growth factor [68]. Επιπρόσθετα το CagA+ διεγείρει τους μεταγραφικούς παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται σε πολλαπλές κυτταρικές δραστηριότητες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός μέσω της ενεργοποίησης του c-Fos και c-Jun [69]. Το CagA + μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση, ωστόσο η ενεργοποίηση του CagA αναστέλλει την κινάση Src, η οποία την φωσφορυλιώνει δημιουργώντας έτσι μία αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση [70]. Τα CagA+ στελέχη σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αλλά δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αν είναι προ ή αντι-αποπτωτικά [36]. Μία διαταραγμένη ισσοροπία υπέρ της απόπτωσης μπορεί να επηρρεάσει την αποκατάσταση του επιθηλίου και την επούλωση του έλκους ενώ ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός από την άλλη πλευρά μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση. Μία επιπλέον λειτουργία του CagA ανεξαρτήτως φωσφορυλίωσης είναι η διαταραχή των στερρών συνδέσεων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την απώλεια του επιθηλιακού φραγμού [71].

Αν και τα περισσότερα στελέχη εκφράζουν την πρωτεΐνη CagA, η πρωτεΐνη ωστόσο παρουσιάζει δομικές αλλαγές μεταξύ των στελεχών. Αρχικά η πρωτεΐνη μπορεί να

έχει από καμία έως πέντε θέσεις τυροσινικής φωσφορυλίωσης και έχει φανεί ότι περισσότερες θέσεις φωσφορυλίωσης οδηγούν σε περισσότερες και πιο έκδηλες αλλαγές του κυτταροσκελετού [72]. Στελέχη με περισσότερες θέσεις φωσφορυλίωσης έχουν απομονωθεί κυρίως από ασθενείς με προκαρκινικές αλλοιώσεις (όπως η ατροφία και η εντερική μετάπλαση) καθώς και ασθενείς με γαστρικό καρκίνο [72]. Επιπλέον τα στελέχη CagA+ από ανατολική Ασία φέρουν διαφορετικές θέσεις πρόσδεσης για την πρωτεΐνη SHP-2 και συνδέονται μαζί της πιο εύκολα προάγοντας περισσότερες αλλαγές κυτταροσκελετού. Αυτά τα στελέχη σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής και ατροφίας και απομονώνονται συνήθως από ασθενείς με γαστρικό καρκίνο [73].

Τα Cag+ στελέχη διεγείρουν την έκκριση υψηλών επιπέδων IL-8 , η οποία αποτελεί την κύρια χυμοκίνη προσέλκυσης ουδετεροφίλων. Αυτή η ικανότητα των Cag+ στελεχών οφείλεται στην παρουσία του CagPAI και του συστήματος μοριακής σύριγγας αλλά είναι ανεξάρτητο της μεταφοράς και φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης CagA [74]. Συγκεκριμένα, η μοριακή σύριγγα T4SS επιτρέπει σε διαλυτά βακτηριακά στοιχεία και ειδικότερα στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος του παθογόνου που αποτελείται από πεπτιδογλυκάνες, τα γνωστά διπεπτίδια muramyl, να εισέλθουν στο κύτταρο ξενιστή και εν συνεχεία αναγνωρίζονται από το σύστημα Nod1. Η αναγνώριση τους από το Nod1 διεγείρει την ενερκοποίηση του NF-κB και την μεταφορά του εντός του πυρήνα το οποίο οδηγεί σε μεταγραφή πολλαπλών γονιδίων που εκφράζουν IL-8, human defensin 2, αντιαποπτωτικούς παράγοντες και μεταλλοπρωτεϊνάσες 7 και 9 [75].

Συμπερασματικά το CagPAI είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση νόσου στα πλαίσια λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, ωστόσο δεν έχουν συσχετισθεί με νόσο όλα τα Cag+ στελέχη. Η μοριακή σύριγγα T4SS επάγει φλεγμονή ανεξαρτήτως CagA ενώ τα στελέχη που εκφράζουν ενεργή μορφή CagA είναι πιο λοιμογόνα και σχετίζονται με προκαρκινικές αλλοιώσεις και κακοήθεια [36].

- **VACUOLATING CYTOTOXIN-VacA**

Ένας επιπλέον σημαντικός λοιμογόνος παράγοντας του ελικοβακτηριδίου είναι η vacuolating cytotoxin. Σε αντίθεση με το CagPAI, το γονίδιο που εκφράζει την κυτταροτοξίνη, το vacA, υπάρχει σε όλα τα στελέχη. Παρά το γεγονός ότι το vacA

υπάρχει σε όλα τα στελέχη, παρουσιάζει ωστόσο μεγάλο πολυμορφισμό κυρίως στα μεσαία τμήματά του και στα τμήματα σηματοδότησης [76]. Τα κύρια τμήματα σηματοδότησης είναι τα s1 και s2 ενώ τα μεσαία τμήματα είναι m1 και m2. Το γονίδιο vacA μπορεί να παρουσιάζει κάθε δυνατό συνδυασμό σε μεσαία και τμήματα σηματοδότησης αν και ο συνδυασμός s2/m1 είναι σπάνιος [76] [77]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο τύπος s2 vacA είναι ουσιαστικά μη τοξικός ενώ από τα στελέχη s1, τα στελέχη s1/m1 είναι περισσότερο τοξικά συγκριτικά με τα s1/m2 [78]. Μπορούμε συνεπώς εύκολα να αντιληφθούμε ότι τα στελέχη s2 είναι λιγότερο λοιμογόνα και σχετίζονται λιγότερο με νόσο [76]. Από την άλλη πλευρά, αν και τα στελέχη s1/m1 είναι εξίσου συχνά με τα s1/m2 και έχουν επίσης σχετισθεί με νόσο από *Helicobacter pylori*, τα στελέχη αυτά παρουσιάζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενής με γαστρικό καρκίνο [79]. Είναι μάλιστα ενδεικτικό ότι στην Ιαπωνία, τα στελέχη s1/m1 είναι τα επικρατέστερα συμβάλλοντας στην αυξημένη επίπτωση του γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Είναι δε χαρακτηριστικό ότι στην Ιαπωνία στις σπάνιες περιπτώσεις μη τοξικών στελεχών πρόκειται για μεταλλάξη απενεργοποίησης του τύπου s1/m1 και όχι για άλλα στελέχη [80].

Το γονίδιο vacA μεταφράζεται σε προτοξίνη η οποία υπόκειται σε N- και C- τελική διάσπαση. Η ώριμη πλέον τοξίνη που εκκρίνεται αποτελείται από δυο υπομονάδες [81]. Και οι δυο υπομονάδες είναι απαραίτητες για την δραστηριότητα της τοξίνης ενώ επιπλέον η υπομονάδα p58 ρυθμίζει την σύνδεση της τοξίνης στα επιθηλιακά κύτταρα. Συγκεκριμένα η τοξίνη VacA μπορεί να μεταφερθεί στο επιθηλιακό κύτταρο είτε με μηχανισμό έκκρισης ή με απευθείας επαφή. Η τοξίνη έχει την ικανότητα να συνδέεται σε πολλούς υποδοχείς του επιθηλιακού κυττάρου: 1. Receptor protein tyrosine phosphatase (RPTR) β και α 2. τον epidermal growth factor receptor (EGFR) και 3. μία γλυκοσιλφωσφατιδυλινοσιτόλη (GPI) [82] [83]. Η VacA εισάγεται ουσιαστικά με ενδοκύτωση για την οποία σημαντικό ρόλο παίζει η ενεργοποίηση της VacA από το γαστρικό οξύ [84].

Μια από τις σημαντικότερες δράσεις της VacA είναι ο σχηματισμός κενοτοπίων (Εικόνα 3). Συγκεκριμένα η VacA σχηματίζει εξαμερείς πόρους που είναι εκλεκτικοί για ανιόντα και μικρά ουδέτερα μόρια όπως η ουρία [85]. Όταν οι επιφανειακοί πόροι ενδοκυτταρώνονται, επεξεργάζονται από τμήματα του ενδοσώματος, υπόκεινται σε ώσμωση και τελικά σχηματίζονται μεγάλα οξεωτικά κενοτόπια. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η παρακυττάρια διαπερατότητα και η πιθανή απόκτηση θρεπτικών

συστατικών από το παθογόνο [86]. Επιπρόσθετος ρόλος της VacA είναι η επαγωγή της απόπτωσης μέσω σχηματισμού πόρων στα μιτοχόνδρια και απελευθέρωσης κυτοχρώματος c. Φαίνεται επίσης ότι η τοξίνη παρεμβαίνει σε κυτταρικούς μηχανισμούς καθώς διεγείρει την p38 και τις κινάσεις ERK1/2 MAPK [87] [88] [89].

Παρότι η τοξίνη δεν απαιτείται για έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα, ωστόσο μπορεί να διεγείρει την έκκριση κυτταροκινών από άλλα κύτταρα όπως τα μαστοκύτταρα [90]. Η δράση της τοξίνης, όμως που είναι πιο αξιοσημείωτη, είναι αυτή της ανοσοκαταστολής. Συγκεκριμένα, η VacA αλληλεπιδρά με την αντιγονοπαρουσίαση και μπορεί εκλεκτικά να αναστείλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων [91].

Μερικοί τύποι vacA είναι μη τοξικοί και σχετίζονται λιγότερο συχνά με νόσο. Ο τύπος s2 έχει ένα κοντό Ν τελικό άκρο το οποίο καταστέλλει την ικανότητα για κενοτόπια, οδηγεί σε λιγότερο αποτελεσματικούς πόρους και δεν προκαλεί απόπτωση [92] [93]. Το στέλεχος s1/m1 είναι πλήρως ενεργό αλλά το στέλεχος s1/m2 προσδένεται και σχηματίζει κενοτόπια σε μικρό αριθμό επιθηλιακών κυττάρων λόγω δομικών αλλαγών στην υπομονάδα πρόσδεσης η οποία εντοπίζεται στην m περιοχή [36].

Είναι αξιοσημείωτο ότι το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να εξελιχθεί μέσω ανασυνδυασμού, αλλάζοντας έτσι την τοξικότητά του, γεγονός το οποίο του επιτρέπει να προσαρμόζεται στο περιβάλλον του ξενιστή.

- **BLOOD GROUP ANTIGEN BINDING ADHESION**

Σημαντικός λοιμογόνος παράγοντας του *Helicobacter pylori* είναι η ικανότητα προσκόλλησης στα επιθηλιακά κύτταρα και οι blood group antigen binding adhesion. Παρότι οι περισσότεροι μικροοργανισμοί του ελικοβακτηριδίου βρίσκονται ελεύθεροι στην γαστρική βλέννη, μόλις ένα μικρό ποσοστό αυτών καταφέρνει να προσδεθεί στα επιθηλιακά κύτταρα του ξενιστή [36]. Η προσκόλληση γίνεται εν μέρει τουλάχιστον μέσω σύνδεσης σε αντιγόνα ομάδων αίματος – blood group antigens, τα οποία εκφράζονται σε επιθηλιακά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, με σημαντικότερα εκ των αντιγόνων τα αντιγόνα Lewis b [94]. Η έκφραση αντιγόνων Lewis b στο στομάχι σχετίζεται με μεγαλύτερο φορτίο *Helicobacter pylori*. Αξίζει

εδώ να σημειωθεί ότι έχει διαπιστωθεί ότι σε στομάχια ασθενών που δεν εκφράζονται αντιγόνα Lewis b, αλλά Lewis x και Lewis a πάλι παρατηρείται αυξημένη πυκνότητα *Helicobacter pylori* αλλά σε μικρότερο βαθμό. Η σύνδεση των αντιγόνων Lewis b γίνεται μέσω του blood group antigen binding adhensin BabA [95]. Στελέχη τα οποία διαθέτουν το γονίδιο babA2, το οποίο κωδικοποιεί ενεργό BabA, σχετίζονται με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξημένη επιθηλιακή φλεγμονή και αυξημένο κίνδυνο δωδεκαδακτυλικού έλκους, γαστρικής ατροφίας, εντερικής μετάπλασης και γαστρικού αδενοκαρκινώματος [96]. Η σύνδεση Lewis b μπορεί να αλλάξει μέσω πολλαπλών μεταλλάξεων. Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πρόσδεση του παθογόνου έχει εξελιχθεί ώστε να προσαρμόζεται σε συγκεκριμένους πληθυσμούς. Μάλιστα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς της νοτίου Αμερικής με ομάδα αίματος Ο, τα στελέχη του *Helicobacter pylori* έχουν εξελίξει την BabA ώστε να συνδέεται περισσότερο με αντιγόνα ομάδας αίματος Ο [57].

- **OUTER INFLAMMATORY PROTEIN A**

Ένας ακόμη σημαντικός λοιμογόνος παράγοντας του μικροβίου είναι η outer inflammatory protein A (OipA). Η OipA είναι μεμβρανική πρωτεΐνη του ελικοβακτηριδίου η οποία διεγείρει την έκκριση IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα (Εικόνα 3) [97]. Η OipA είναι παρούσα σε όλα τα στελέχη αλλά φέρει ποικίλες επαναλήψεις δινουκλεοτιδίων στην 5΄περιοχή της, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ενεργό ή μη πρωτεΐνη λόγω ενός κοινού συστήματος μεταλλάξεων προσαρμογής γνωστό ως «slipped strand mispairing» [97]. Η έκφραση ενεργού πρωτεΐνης σχετίζεται με αυξημένο μικορβιακό φορτίο, αυξημένα επίπεδα IL-8, αυξημένη λευκοκυτταρική διήθηση και δωδεκαδακτυλικό έλκος αλλά όχι με γαστρική ατροφία.

- **IceA1**

Τέλος επιπρόσθετοι λοιμογόνοι παράγοντες είναι οι induced by contact with epithelium gene A και οι μεθυλάσες του *Helicobacter pylori*. Η επαφή του μικροβίου με τα επιθηλιακά κύτταρα επάγει την μεταγραφή του induced by contact with epithelium gene A-iceA1, η παρουσία του οποίου έχει σχετισθεί με δωδεκαδακτυλικό

έλκος και γαστρικό αδενοκαρκίνωμα [98]. Ο ρόλος του γονιδίου iceA1 δεν έχει διευκρινιστεί καθώς δεν εκφράζει κάποια λειτουργική πρωτεΐνη και είναι ομόλογο με γονίδια περιοριστικών ενδονουκλεασών σε άλλα βακτήρια. Οι περιοριστικές ενδονουκλεάσες δρουν ως μηχανισμοί άμυνας έναντι μικροβίων που διασπούν το ξένο γενετικό υλικό και δεν σχετίζονται συνήθως με παθογένεια νόσων. Ίσως λοιπόν οι συσχετισμοί νόσων και iceA γονιδίων να είναι απλά τυχαίο εύρημα. Ωστόσο, μία εναλλακτική άποψη είναι ότι η έκφραση της μεθυλάσης bpy1M, η οποία συνήθως συνοδεύει το iceA1 να παίζει κάποιο ρόλο στο φαινόμενο αυτό. Είναι γνωστό ότι οι μεθυλάσες παίζουν σημαντικό ρόλο στην λοιμογονικότητα της Salmonella typhimurium. Στο *Helicobacter pylori,* η παρουσία του iceA1 οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του συγγενούς γονιδίου μεθυλάσης bpyIM [99]. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την διευκρίνιση του ρόλου της μεθυλίωσης στην λοιμογόνο δραστηριότητα του *Helicobacter pylori.*

2δ. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΠΟΥ ΕΠΗΡΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Οι πολυμορφισμοί στα γονίδια κυτταροκινών του ξενιστή επηρεάζουν την παραγωγή κυτταροκινών μετά την αλληλεπίδραση με το παθογόνο. Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο IL-1β και το ανταγωνιστικό γονίδιο του υποδοχέα IL-1 (IL-1RN) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη έκκριση IL-1b στο γαστρικό βλεννογόνο ξενιστών που έχουν αποικιστεί με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και συνεπώς αυξημένα επίπεδα φλεγμονής [100]. Οι πολυμορφισμοί κυτταροκινών φαίνεται επίσης ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για γαστρική ατροφία, αχλωρυδρία, εντερική μετάπλαση καθώς και γαστρικό αδενοκαρκίνωμα χωρίς ωστόσο να είναι γνωστή ακόμα η σχέση τους με το δωδεκαδακτυλικό έλκος [100] [101].

Επιπρόσθετα πολυμορφισμοί του Tumor Necrosis Factor α (TNFα), σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα επηρεάζουν τα επίπεδα του TNFα στον ξενιστή κατά την λοίμωξη και ίσως επηρεάζουν επίσης την φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου και τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου [102].

Παράλληλα, πολυμορφισμοί που ρυθμίζουν την έκκριση της ανοσοκατασταλτικής κυτταροκίνης IL-10, μπορεί να οδηγήσουν σε αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου του ξενιστή από περισσότερο λοιμογόνα στελέχη του *H. pylori* και να αυξήσουν επίσης τον κίνδυνο της γαστρικής καρκινογένεσης. Δεδομένου ότι οι IL-1β, TNF-α και το ίδιο το μικρόβιο επάγουν την έκκριση IL-8, πολυμορφισμοί οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένη έκκριση IL-8 έχουν επίσης συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου ιδιαίτερα σε Ιάπωνες [103].

Πολλαπλοί πολυμορφισμοί κυτταροκινών αυξάνουν τα επίπεδα της φλεγμονής στον γαστρικό βλεννογόνο του ξενιστή κατά την λοίμωξη από *H. pylori* και συνεπώς τον κίνδυνο ατροφίας, εντερικής μετάπλασης και κακοήθειας, ενώ τα πιο λοιμογόνα στελέχη του μικροβίου ενισχύουν ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο αυτό. Συνεπώς ασθενείς με πολλαπλούς πολυμορφισμούς κυτταροκινών και τα πιο λοιμογόνα στελέχη του παθογόνου μπορεί να παρουσιάζουν έως και πενηνταπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο στομάχου συγκριτικά με ξενιστές χωρίς τα ανωτέρω χαρακτηριστικά [36].

2ε. ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Η φλεγμονή η οποία επάγει το ελικοβακτηρίδιο, παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια όλων των νόσων που σχετίζονται με το μικρόβιο και φαίνεται να αυξάνεται σε ξενιστές με πολυμορφισμούς κυτταροκινών και λοιμογόνα στελέχη του παθογόνου συγκεκριμένα CagA(+) και αυτά που φέρουν OipA. Σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή παίζουν τα T helper κύτταρα (Th), τα οποία με την σειρά τους καθορίζουν τον τύπο της ανοσιακής απάντησης και την παραγωγή κυτταροκινών [36].

Το *H. pylori* κατά τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου του ξενιστή επάγει τόσο την Th1 ανοσιακή απάντηση όσο και την Th2 ανοσιακή απάντηση με επικρατέστερη ωστόσο την Th1 μέσω αλληλεπίδρασης με τα δενδριτικά κύτταρα και επάγει την παραγωγή της IL-12 με την βοήθεια κυρίως του cagPAI [104]. Η επικράτηση της Th1 ανοσιακής απάντησης θα ήταν καταστροφική για το παθογόνο

καθώς θα οδηγούσε στην μείωση του φορτίου του, παρά ταύτα το παθογόνο είναι ικανό να διαφεύγει αυτής της αντίδρασης με την βοήθεια έκφρασης των αντιγόνων Lewis. Τα στελέχη που εκφράζουν αντιγόνα Lewis προσδένονται στα δενδριτικά κύτταρα και αναστέλλουν την ανάπτυξη των Th1 κυττάρων.

Επιπρόσθετα το *H. pylori* ενεργοποιεί την Cox2 κυκλοοξυγενάση στα μονοπύρηνα και επίσης μειώνει την πολικότητα των Th1 κυττάρων, ενώ παράλληλα τα Τ ρυθμιστικά (T regulatory-Tregs) κύτταρα καταστέλλουν επίσης την Th1 ανοσιακή απάντηση [36].

Συμπερασματικά, η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού οδηγεί σε ενεργοποίηση της φυσικής και της επίκτητης ανοσιακής απάντησης συσσωρεύοντας τόσο ουδετερόφιλα και μακροφάγα όσο και ειδικά Τ και Β λεμφοκύτταρα στον γαστρικό βλεννογόνο. Αποτέλεσμα είναι η παραγωγή οξειδωτικών ριζών όπως ROS (reactine oxygen species) και NO (nitrogen oxide), που οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και βλεννογονική βλάβη. Η επίκτητη ανοσιακή απάντηση έναντι του *H. pylori* επιτελείται κυρίως μέσω των Th1 και Th17 λεμφοκυττάρων τα οποία εκκρίνουν INFγ (Interferon-γ) και IL-17 [36].

Θα πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι παράγοντες του μικροβίου (NapA, καταλάση) προστατεύουν το παθογόνο από το επαγόμενο οξειδωτικό στρες ενώ παράλληλα συμβάλλουν στην ανοσοδιαφυγή, επηρεάζοντας την απόπτωση, τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των Τ- λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα, το βακτήριο με την βοήθεια των δενδριτικών κυττάρων επάγει την ενεργοποίηση των T-regulatory (Treg) κυττάρων, τα οποία με την σειρά τους αναστέλλουν την Th1/Th17 ανοσιακή απάντηση.

2στ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Έλεγχος για λοίμωξη από *H. pylori* πρέπει να διενεργείται στα πλαίσια διερεύνησης δυσπεψίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη), σε διεγνωσμένο πεπτικό έλκος (δωδεκαδακτύλου ή/και στομάχου), σε MALT λέμφωμα, σε πρώιμο γαστρικό καρκίνο και σε συγγενείς α΄ βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο (Πίνακας 2).

Πίνακας 2: Ενδείξεις ελέγχου για *H. pylori* λοίμωξη
Ενεργό πεπτικό έλκος
Ιστορικό πεπτικού έλκους
Λέμφωμα MALT στομάχου
Σε πρώιμο γαστρικό καρκίνο
Σε αδιερεύνητη δυσπεψία
Χρήση ΜΣΑΦ
Σιδηροπενική αναιμία ή ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με γαστρικό καρκίνο

Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί ότι η λοίμωξη από *H. pylori* έχει σχετισθεί και με εξωγαστρικές εκδηλώσεις, μεταξύ των οποίων η σιδηροπενική αναιμία και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, οι οποίες είναι τεκμηριωμένες με ερευνητικά δεδομένα και είναι περιπτώσεις στις οποίες το παθογόνο πρέπει να αναζητάται και να θεραπεύεται.

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευση του ελικοβακτηριδίου διαχωρίζονται σε ενδοσκοπικές και μη. Στις μη ενδοσκοπικές περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι του παθογόνου στον ορό, η ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα και η δοκιμασία ουρίας (ureabreathtest)(πίνακας 3).Στις ενδοσκοπικές δοκιμασίες περιλαμβάνονται η ιστολογική τεκμηρίωση της λοίμωξης, η δοκιμασία ουρεάσης, η καλλιέργεια και η PCR (polymerase chain reaction)(πίνακας 4).

Πίνακας 3: Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης *H. pylori* λοίμωξης

Μέθοδος διάγνωσης	Τι μετράμε	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Επανέλεγχος μετά θεραπεία?	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ορολογική μέθοδος με ELISA	IgG	75-93%	80-96 %	Όχι	Εύκολη Φθηνή	Μειωμένη θετική προγνωστική αξία αν ο επιπολασμός είναι μικρός Δεν μπορεί να αξιολογήσει εκρίζωση
Εξέταση κοπράνων HpSA	*H.Pylori* antigens	95-98%	92-95%	Όχι	Ταυτοποιεί ενεργό λοίμωξη Δεν επηρεάζεται από επιπολασμό Αξιολογεί εκρίζωση	Επηρεάζεται από χρήση PPI'sκαι αντιβιοτικά
Urea Breath Test	Αντίδραση ουρεάσης	95-100%	95%	Ναι	Ταυτοποιεί ενεργό λοίμωξη Δεν επηρεάζεται από επιπολασμό Αξιολογεί εκρίζωση	Φασματογραφία μάζας Επηρρεάζεται από χρήση PPI'sκαι αντιβιοτικών Μικρή δόση ακτινοβολίας
Elisa ούρων	IgG	70-96%	77-85%	Όχι		
Elisa σιέλου	IgG	82-91%	71-85%	Όχι		

Πίνακας 4: Επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης *H. pylori* λοίμωξης

Μέθοδος διάγνωσης	Τι μετράμε	Ευαισθησία	Ειδικότητα	Επανέλεγχος μετά θεραπεία?	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Χρώση ιστοτεμαχίων γαστρικού βλεννογόνου (τροποποιημένη Giemsa)	Ιστολογική ταυτοποίηση του μικροοργανισμού (Giemsa, Warthin-Starry)	82%-95%	99%-100%	Ναι	Goldstandard εξέταση Προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για γαστρικό βλεννογόνο	Ακριβή Υποκειμενική ερμηνεία Επηρρεάζεται από χρήση PPI'sκαι αντιβιοτικών
Rapid Urease Test (CLO-Test)	Δοκιμασία ουρεάσης σε γαστρική βιοψία	70%-80%	100%	Ναί	Άμεσα αποτελέσματα Φθηνή χωρίς ερμηνεία βιοψιών	Επηρρεάζεται από χρήση φαρμάκων καταστολής οξέος
Καλλιέργεια	Παρουσία του μικροβίου. Ευαισθησία στα αντιβιοτικά	70%-80%	100%	Ναί	Επιτρέπει την διενέργεια τεστ ευαισθησίας	Δύσκολο πρωτόκολλο Ακριβή
PCR	DNA H. pylori	~100% (γαστρικός βλεννογόνος)	~100% (γαστρικός βλεννογόνος)	Ναί	Προσφέρει δυνατότητα ελέγχου αντοχής σε αντιβιοτικά	Ακριβή Ψευδώς θετικά δείγματα από αποικισμό είτε του δείγματος είτε του ενδοσκοπίου Ψευδώς αρνητικά δείγματα λόγω κατά τόπους αποικισμού γαστρικού βλεννογόνου

2ζ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΡΙΖΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Η ανάπτυξη αντοχής του *H. pylori* σε διάφορα αντιβιοτικά οδήγησε στην ανάγκη συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών για την αγωγή εκρίζωσής του – Maastricht V (2017) σύμφωνα με τις οποίες η ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα θεωρείται λοιμώδης νόσος ανεξαρτήτως συμπτωμάτων και επιπλοκών και σε ασθενείς με αδιερεύνητη δυσπεψία πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα λοίμωξης από το *H. pylori* και να θεραπεύεται [105].

Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα αποτελεί ξεχωριστή νόσο και σε μερικούς ασθενείς προκαλεί δυσπεπτικά ενοχλήματα . Η αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου οδηγεί σε μακροχρόνια ανακούφιση των δυσπεπτικών ενοχλημάτων σε 10% των ασθενών συγκριτικά με ασθενεί που έλαβαν απλά αντιεκκριτική αγωγή. Τονίζεται δε, ότι θα πρέπει πάντα να αποκλείεται η ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα προτού τεθεί η διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας [105].

Σε χώρες με υψηλή αντοχή του παθογόνου σε κλαριθρομυκίνη >15% όπως η Ελλάδα, συστήνεται η αγωγή με τετραπλό σχήμα ήτοι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη, μετρονιδαζόλη και η διάρκεια αγωγής είναι 10-14 ημέρες [105].

Επί αποτυχίας του τετραπλού σχήματος εκρίζωσης συστήνεται αγωγή με φλουοροκινολόνη ως αγωγή $2^{ης}$ γραμμής. Επί αποτυχίας και της $2^{ης}$ γραμμής αγωγής εκρίζωσης συστήνεται καλλιέργεια με έλεγχο ευαισθησίας προκειμένου να δοθεί στοχευμένη αγωγή εκρίζωσης [105].

3. ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΔΥΣΠΕΠΤΙΚΑ ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ-ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Σχέση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με δυσπεπτικά ενοχλήματα-Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού πρέπει να αναζητάται σε όλες τις περιπτώσεις αδιερεύνητης δυσπεψίας και να εκριζώνεται. Μάλιστα πρέπει να αποκλείεται πάντα η λοίμωξη από το παθογόνο προτού καταλήξουμε στην διάγνωση της λειτουργικής δυσπεψίας [105].

Σημαντικό ρόλο επίσης από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ήταν η ανακούφιση των συμπτωμάτων δυσπεψίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου έναντι αυτών που έλαβαν placebo ή αντιεκκριτική αγωγή σε ποσοστό έως και 10% και number needed to treat –NNT=14 [14]. Είναι δε χαρακτηριστικό ότι το συμπτωματικό όφελος παρουσιάζοταν έως και 6 μήνες μετά την αγωγή εκρίζωσης, χρονικό διάστημα που υφίεται η ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα. Τέλος είναι γνωστό ότι το παθογόνο είναι αίτιο δυσπεπτικών ενοχλημάτων και ελικοβακτηριδιακής γαστρίτιδας και αποτελεί οργανική νόσο και όχι λειτουργική [105].

Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει την συχνότητα λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα. Χαρακτηριστικά αναφέρονται ποσοστά ~36% στην Ουγκάντα, ~36% στην Πολωνία, 71% στην Κένυα , 41% σε Ινδία και 44% σε Ηνωμένο Βασίλειο [106] [107] [108]. Είναι προφανές ότι σημαντικό ρόλο στην μελετούμενη συχνότητα παίζει η συνολική συχνότητα λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στον συνολικό πληθυσμό κάτι το οποίο ποικίλλει από χώρα και σε χώρα με μεγαλύτερα ποσοστά να παρατηρούνται σε αναπτυσσόμενες και υποανάπτυκτες χώρες. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι αν και το παθογόνο αποικίζει πλέον τον γαστρικό βλεννογόνο του μισού παγκόσμιου πληθυσμού, φαίνεται να παρατηρείται μείωση στην συχνότητα του καθώς παρουσιάζεται βελτίωση την συνθηκών διαβίωσης συμβατή με την τεχνολογική και οικονομική ανάπτυξη της εκάστοτε χώρας.

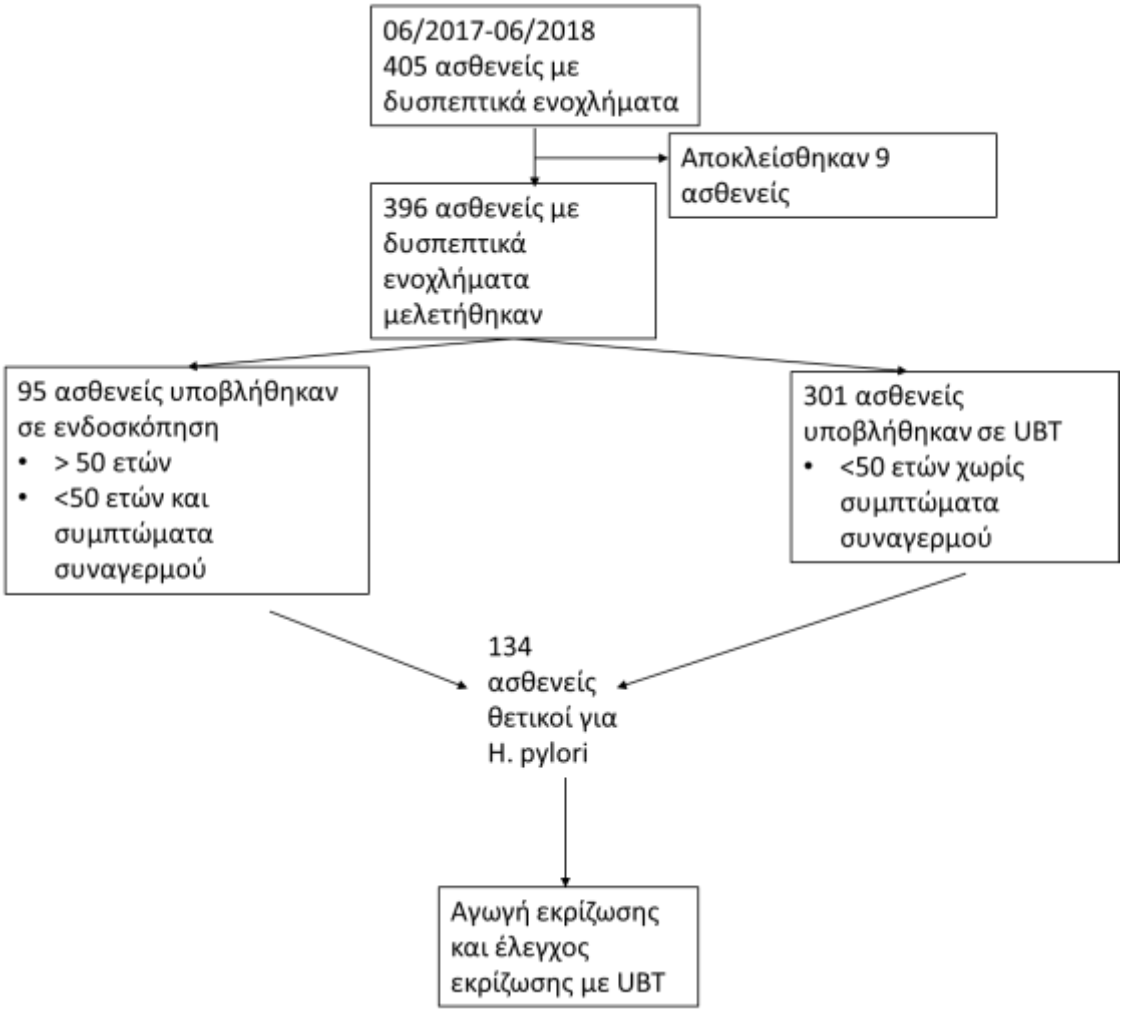
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας προοπτικής έρευνας ήταν η συχνότητα λοίμωξης του *H.pylori* σε ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα καθώς και η επίδραση της σύγχρονης θεραπείας εκρίζωσης.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σε διάστημα ενός έτους (6/2017-06/2018) μελετήθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν στο ΕΙ Γαστρεντερολογικό αιτιώμενοι δυσπεπτικά ενοχλήματα. Στα πλαίσια διερεύνησης της δυσπεψίας αρχικά προηγούταν εργαστηριακός έλεγχος καθώς και απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρων-παγκρέατος. Εν συνεχεία συστήνοταν οι ασθενείς ηλικίας άνω των 50 και οι ασθενείς κάτω των 50 με alarm συμπτώματα να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού και έλεγχο λοίμωξης από *H.pylori* ιστολογικά με χρώση Giemsa, ενώ οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 50 ετών χωρίς alarm συμπτώματα να υποβληθούν σε έλεγχο για λοίμωξη από *H.pylori* με Urea Breath Test – UBT. Τόσο στην ομάδα ασθενών που ελέγχθηκαν με ενδοσκόπηση όσο και στην ομάδα ασθενών που ελέγχθηκε με UBT, εφόσον υπήρχε πρόσφατη λήψη αντιεκκριτικών φαρμάκων ή αντιβιοτικών, συστήνοταν διακοπή και αναμονή ελέγχου 20 μέρες μετά την τελευταία λήψη του αντιεκκριτικού ή αντιβιοτικού. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές κατηγορίες 1. 16-30 ετών 2. 31-50 ετών και 3. >51 ετών. Εφόσον διαπιστώνοταν λοίμωξη από *H.pylori* δίδοταν αγωγή με μετρονιδαζόλη, αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη και εσομεπραζόλη για 10 ημέρες και έλεγχος εκρίζωσης με UBT μετά μηνός από την ολοκλήρωση της αγωγής (Εικόνα 4). Επί αποτυχίας εκρίζωσης δίδοταν αγωγή με λεβοφλοξασίνη, αμοξυκιλλίνη και εσομεπραζόλη για 10 ημέρες και εκ νέου επανέλεγχος μετά μηνός από την ολοκλήρωση της αγωγής με UBT. Επί αποτυχίας και του προωθημένου σχήματος συστήνοταν ενδοσκόπηση και λήψη ιστολογικού παρασκευάσματος για καλλιέργεια-PCR και έλεγχο αντίστασης στα αντιβιοτικά .



Εικόνα 4: Σχεδιασμός μελέτης-Σχηματική απεικόνιση

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

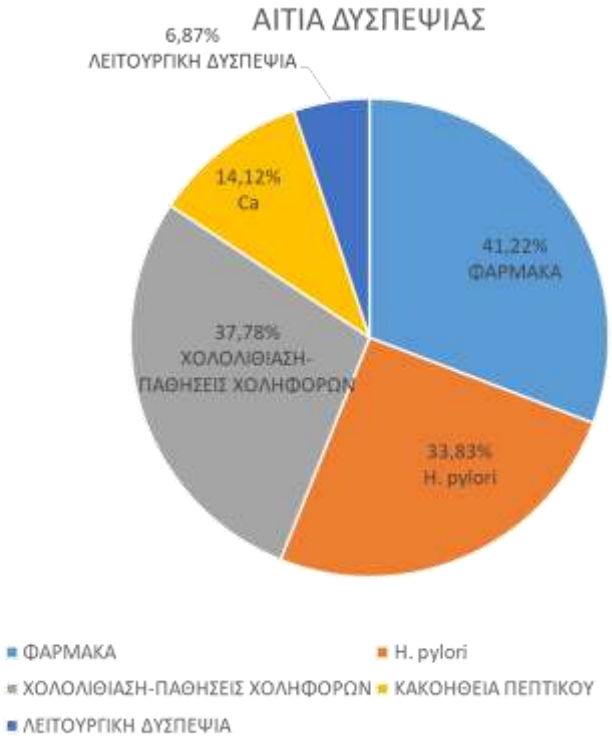
Σε διάστημα ενός έτους 405 ασθενείς προσήλθαν στο Γαστρεντερολογικό Ιατρείο του Γαστρεντερολογικού Τμήματος της Παθολογικής Φυσιολογίας του ΓΝΑ Λαϊκό. Από τους 405 ασθενείς που εξετάσθηκαν για αδιερεύνητη δυσπεψία, 9 ασθενείς αποκλείστηκαν από την μελέτη καθώς είτε δεν προσήλθαν εκ νέου στο γαστρεντερολογικό ιατρείο είτε αποφάσισαν να μην ελεγχθούν για λοίμωξη από *H.pylori* και να λάβουν τυφλή αγωγή με αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Από τους 396 ασθενείς οι οποίοι τελικά μελετήθηκαν, 95 ασθενείς ελέγχθησαν για λοίμωξη από *H.pylori* με ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού και χρώση Giemsa ιστολογικού παρασκευάσματος (89 ηλικίας άνω των 50 ετών και 6 ηλικίας κάτω των 50 ετών με συμπτώματα συναγερμού) και 301 ασθενείς ελέγχθησαν με UBT. Σε σύνολο 396 εξετασθέντων ασθενών οι 134 ασθενείς (33,83%) βρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη από *H.pylori*. Συγκεκριμένα στην $1^{η}$ ηλικιακή ομάδα 15-30 ετών εξετάσθηκαν συνολικά 129 ασθενείς εκ των οποίων οι 30 ασθενείς (25,21%) βρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη από *H.pylori*. Στην $2^{η}$ ηλικιακή ομάδα 31-50 ετών εξετάσθηκαν συνολικά 188 ασθενείς εκ των οποίων οι 63 (33,51%) διαπιστώθηκαν ότι ήταν θετικοί για λοίμωξη από *H.pylori.* Τέλος στην ηλικιακή ομάδα 51ετών και άνω μελετήθηκαν συνολικά 89 ασθενείς εκ των οποίων οι 41 (46,06%) βρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο (Πίνακας 5). Βάσει των ανωτέρω παρατηρείται μία αύξηση της συχνότητας λοίμωξης από *H.pylori,* ανάλογη με την αύξηση της ηλικίας.

Μελέτη της συχνότητας λοίμωξης από *H.pylori* βάσει φύλου ανέδειξε ότι σε σύνολο 396 ασθενών οι 234 ασθενείς ήταν θήλεα και οι 162 άρρενες. Εκ των 234 θηλέων ασθενών οι 61 ασθενείς- ποσοστό 26,06% ήταν θετικές για λοίμωξη από *H.pylori* ενώ σε σύνολο 162 αρρένων ασθενών οι 73 ασθενείς ήταν θετικοί για λοίμωξη από το παθογόνο, δηλαδή ποσοστό 45.06% (Πίνακας 6).

Από τους 396 ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα οι 134 ασθενείς βρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ενώ οι 262 (ποσοστό 66,16%) αρνητικοί. Από τους 262 ασθενείς στους 108 ασθενείς (ποσοστό 41,22%) τα δυσπεπτικά ενοχλήματα αποδόθηκαν σε χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων βλαπτικών για τον γαστρικό βλεννογόνο και κυρίως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

(ΜΣΑΦ) και ασπιρίνη, στους 99 (ποσοστό 37,78%) αποδόθηκαν σε χολολιθιασική νόσο και καλοήθεις παθήσεις χοληφόρων, σε 37 ασθενείς (ποσοστό 14,12%) σε υποκείμενη κακοήθεια (στομάχου-παγκρέατος-ήπατος-χοληφόρων) και τέλος σε 18 ασθενείς (ποσοστό 6,87) η συμπτωματολογία αποδόθηκε σε λειτουργική δυσπεψία (Εικόνα 5).

Στους ασθενείς οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη από *H.pylori* εδόθη αγωγή με κλαριθρομυκίνη 500mg δις ημερησίως, αμοξυκιλλίνη 1gr δις ημερησίως, μετρονιδαζόλη 500mg δις ημερησίως και εσομεπραζόλη 40mg δις ημερησίως για 10 ημέρες συνολικά. Εν συνεχεία γίνοταν έλεγχος εκρίζωσης με UBT ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση πεπτικού και διαπιστώνοταν πεπτικό έλκος η αγωγή με εσομεπραζόλη συνεχίζοταν συνολικά για ένα μήνα και ο έλεγχος εκρίζωσης γίνοταν με επαναληπτική ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού για έλεγχο επούλωσης του έλκους. Από τους 134 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή πρώτης γραμμής για εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου οι 122 ασθενείς (ποσοστό 91.04%) εκρίζωσαν ενώ οι 12 (ποσοστό 8.96%) απέτυχαν να εκριζώσουν. Στους 12 ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εκριζώσουν με τετραπλό σχήμα εκρίζωσης, εδόθη αγωγή $2^{ης}$ γραμμής με λεβοφλοξασίνη 500mg δις ημερησίως, αμοξυκιλλίνη 1gr δις ημερησίως και εσομερπαζόλη 40mg δις ημερησίως για 10 ημέρες και εν συνεχεία ελέγθησαν για εκρίζωση του παθογόνου ένα μήνα μετά την ολοκλήρωση της αγωγής με UBT. Από τους 12 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή $2^{ης}$ γραμμής οι 9 (ποσοστό 75%) εκρίζωσε με το νεότερο σχήμα, ο 1 υπεβλήθη σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού και καλλιέργεια-PCR και έλεγχο αντίστασης του παθογόνου στα αντιβιοτικά και οι υπόλοιποι 2 αρνήθηκαν οποιαδήποτε άλλη διερεύνηση (Πίνακας 7).



Εικόνα 5 : Ποσοστιαία αναλογία αιτίων δυσπεπτικών ενοχλημάτων

Πίνακας 5: Συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε δυσπεπτικούς ασθενείς βάσει ηλικιακής ομάδας			
	Σύνολο δυσπεπτικών ασθενών	(+) *H. pylori*	Ποσοστό
15-30 ετών	129	30	25,21%
31-50 ετών	188	63	33,51%
>51 ετών	89	41	46,06%

Πίνακας 6: Συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε δυσπεπτικούς ασθενείς βάσει φύλου			
	Σύνολο δυσπεπτικών ασθενών	*(+) H. pylori*	Ποσοστό
Θήλεα	234	61	26,06%
Άρρενες	162	73	45,06%

Πίνακας 7: Ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης βάσει σχήματος αγωγής			
	Σύνολο ασθενών	Εκρίζωση	Ποσοστό
Αμοξυκιλλινη-Μετρονιδαζόλη-Κλαριθρομυκίνη-Εσομεπραζόλη	134	122	91,04%
Λεβοφλοξασίνη-Αμοξυκιλλίνη-Εσομεπραζόλη	12	9	75%

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βάσει των ανωτέρω αποτελεσμάτων γίνεται σαφές ότι από τα αίτια δυσπεψίας σημαντική θέση κατέχουν τα φάρμακα και ιδιαίτερα τα ΜΣΑΦ σε ποσοστό 41.22% ενώ η λοίμωξη από *H. pylori* συμμετέχει στα αίτια δυσπεψίας με ποσοστό 33,83% των ασθενών.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτουν διαφορετικά ποσοστά λοίμωξης από *H. pylori* σε ασθενείς με δυσπεψία. Χαρακτηριστικά επισημαίνονται ποσοστό ~36% στην Ουγκάντα, ~36% στην Πολωνία, 71% στην Κένυα , 41% σε Ινδία και 44% σε Ηνωμένο Βασίλειο. Παράλληλα αξίζει να σημειωθεί η παρατηρούμενη αύξηση στην συχνότητα της λοίμωξης με την αύξηση της ηλικίας καθώς και στο αντρικό φύλο.
Ενώ από τον έλεγχο εκρίζωσης προκύπτουν σημαντικά αποτελέσματα εκρίζωσης του παθογόνου με το τετραπλό σχήμα σε ποσοστό 91% περίπου, ποσοστό συμβατό με την έως τώρα βιβλιογραφία για την εκρίζωση στην Ελλάδα με τεραπλό σχήμα χωρίς βισμούθιο [109].

Περισσότερες μελέτες πρέπει να γίνουν προς διερεύνηση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου με τα νεότερα αντιβιοτικά σχήματα και περαιτέρω διερεύνηση της δυσπεψίας με έλεγχο λοίμωξης από *H. pylori* . Είναι δε σημαντικό να τονισθεί ότι σε αρκετές μελέτες ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία παρουσίασαν βελτίωση των συμπτωμάτων μετά την λήψη αγωγή εκρίζωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baron, J.H., F. Watson, and A. Sonnenberg, *Three centuries of stomach symptoms in Scotland.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. **24**(5): p. 821-9.
2. Ford, A.C., et al., *Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis.* Gut, 2015. **64**(7): p. 1049-57.
3. Moayyedi, P.M., et al., *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia.* Am J Gastroenterol, 2017. **112**(7): p. 988-1013.
4. Ford, A.C., et al., *Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study.* Gut, 2007. **56**(3): p. 321-7.
5. Lacy, B.E., et al., *Functional dyspepsia: the economic impact to patients.* Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(2): p. 170-7.
6. Stanghellini, V., et al., *Gastroduodenal Disorders.* Gastroenterology, 2016. **150**(6): p. 1380-92.
7. Tack, J., et al., *Functional gastroduodenal disorders.* Gastroenterology, 2006. **130**(5): p. 1466-79.
8. Voiosu, T.A., et al., *Functional dyspepsia today.* Maedica (Buchar), 2013. **8**(1): p. 68-74.
9. Maes, B.D., et al., *Gastric emptying rate of solids in patients with nonulcer dyspepsia.* Dig Dis Sci, 1997. **42**(6): p. 1158-62.
10. Testoni, P.A., et al., *Higher prevalence of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients who do not have gastric phase III of the migrating motor complex.* Scand J Gastroenterol, 1996. **31**(11): p. 1063-8.
11. Troncon, L.E., et al., *Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy.* Gut, 1995. **37**(1): p. 17-22.
12. Mearin, F., et al., *Does Helicobacter pylori infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia?* Gut, 1995. **37**(1): p. 47-51.

13. Bratten, J. and M.P. Jones, *Prolonged recording of duodenal acid exposure in patients with functional dyspepsia and controls using a radiotelemetry pH monitoring system.* J Clin Gastroenterol, 2009. **43**(6): p. 527-33.
14. Moayyedi, P., et al., *Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD002096.
15. Loyd, R.A. and D.A. McClellan, *Update on the evaluation and management of functional dyspepsia.* Am Fam Physician, 2011. **83**(5): p. 547-52.
16. Lee, H.J., et al., *Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome.* Gen Hosp Psychiatry, 2010. **32**(5): p. 499-502.
17. Budavari, A.I. and K.W. Olden, *Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders.* Gastroenterol Clin North Am, 2003. **32**(2): p. 477-506.
18. Zuo, X.L., et al., *Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.* Clin Exp Allergy, 2007. **37**(6): p. 823-30.
19. Friesen, C.A., et al., *Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia.* Clin Pediatr (Phila), 2006. **45**(2): p. 143-7.
20. Spahos, T., et al., *Endoscopy waiting times and impact of the two week wait scheme on diagnosis and outcome of upper gastrointestinal cancer.* Postgrad Med J, 2005. **81**(961): p. 728-30.
21. Quine, M.A., et al., *Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing, and sedation methods.* Gut, 1995. **36**(3): p. 462-7.
22. Barton, P.M., et al., *A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States.* Med Decis Making, 2008. **28**(1): p. 44-55.
23. Vakil, N., et al., *Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis.* Gastroenterology, 2006. **131**(2): p. 390-401; quiz 659-60.
24. Moayyedi, P., et al., *Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia?* JAMA, 2006. **295**(13): p. 1566-76.

25. Collins, G.S. and D.G. Altman, *Identifying patients with undetected gastro-oesophageal cancer in primary care: External validation of QCancer(R) (Gastro-Oesophageal).* Eur J Cancer, 2013. **49**(5): p. 1040-8.
26. Stapley, S., et al., *The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records.* Br J Cancer, 2013. **108**(1): p. 25-31.
27. Heaney, A., et al., *A prospective randomised trial of a "test and treat" policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic.* Gut, 1999. **45**(2): p. 186-90.
28. Lassen, A.T., et al., *Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial.* Lancet, 2000. **356**(9228): p. 455-60.
29. McColl, K.E., et al., *Randomised trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H pylori testing alone in the management of dyspepsia.* BMJ, 2002. **324**(7344): p. 999-1002.
30. Arents, N.L., et al., *Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy.* Arch Intern Med, 2003. **163**(13): p. 1606-12.
31. Mahadeva, S., et al., *Cost-effectiveness of and satisfaction with a Helicobacter pylori "test and treat" strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia.* Gut, 2008. **57**(9): p. 1214-20.
32. Duggan, A.E., et al., *Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care.* Aliment Pharmacol Ther, 2009. **29**(1): p. 55-68.
33. Ricci, V., M. Romano, and P. Boquet, *Molecular cross-talk between Helicobacter pylori and human gastric mucosa.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(11): p. 1383-99.
34. Everhart, J.E., *Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am, 2000. **29**(3): p. 559-78.
35. Zarrilli, R., V. Ricci, and M. Romano, *Molecular response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori-induced cell damage.* Cell Microbiol, 1999. **1**(2): p. 93-9.

36. Atherton, J.C., *The pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastro-duodenal diseases.* Annu Rev Pathol, 2006. **1**: p. 63-96.
37. Franchini, M. and D. Veneri, *Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura: an update.* Helicobacter, 2004. **9**(4): p. 342-6.
38. Pellicano, R., et al., *Helicobacter pylori and coronary heart disease: which directions for future studies?* Crit Rev Microbiol, 2003. **29**(4): p. 351-9.
39. Morris, A. and G. Nicholson, *Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH.* Am J Gastroenterol, 1987. **82**(3): p. 192-9.
40. Graham, D.Y., et al., *Iatrogenic Campylobacter pylori infection is a cause of epidemic achlorhydria.* Am J Gastroenterol, 1988. **83**(9): p. 974-80.
41. Blaser, M.J. and J.C. Atherton, *Helicobacter pylori persistence: biology and disease.* J Clin Invest, 2004. **113**(3): p. 321-33.
42. Kavermann, H., et al., *Identification and characterization of Helicobacter pylori genes essential for gastric colonization.* J Exp Med, 2003. **197**(7): p. 813-22.
43. Terry, K., et al., *Chemotaxis plays multiple roles during Helicobacter pylori animal infection.* Infect Immun, 2005. **73**(2): p. 803-11.
44. Wen, Y., et al., *Acid-adaptive genes of Helicobacter pylori.* Infect Immun, 2003. **71**(10): p. 5921-39.
45. Weeks, D.L., et al., *A H+-gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonization.* Science, 2000. **287**(5452): p. 482-5.
46. Clyne, M., et al., *Helicobacter pylori interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(19): p. 7409-14.
47. Kawakubo, M., et al., *Natural antibiotic function of a human gastric mucin against Helicobacter pylori infection.* Science, 2004. **305**(5686): p. 1003-6.
48. Kim, N., et al., *Genes of Helicobacter pylori regulated by attachment to AGS cells.* Infect Immun, 2004. **72**(4): p. 2358-68.
49. Harris, P.R., et al., *Recombinant Helicobacter pylori urease activates primary mucosal macrophages.* J Infect Dis, 1998. **178**(5): p. 1516-20.
50. Tonello, F., et al., *The Helicobacter pylori neutrophil-activating protein is an iron-binding protein with dodecameric structure.* Mol Microbiol, 1999. **34**(2): p. 238-46.

51. Smith, M.F., Jr., et al., *Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for Helicobacter pylori-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells.* J Biol Chem, 2003. **278**(35): p. 32552-60.
52. Gewirtz, A.T., et al., *Helicobacter pylori flagellin evades toll-like receptor 5-mediated innate immunity.* J Infect Dis, 2004. **189**(10): p. 1914-20.
53. Schmausser, B., et al., *Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in Helicobacter pylori infection.* Clin Exp Immunol, 2004. **136**(3): p. 521-6.
54. Alamuri, P. and R.J. Maier, *Methionine sulphoxide reductase is an important antioxidant enzyme in the gastric pathogen Helicobacter pylori.* Mol Microbiol, 2004. **53**(5): p. 1397-406.
55. Suerbaum, S., et al., *Free recombination within Helicobacter pylori.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(21): p. 12619-24.
56. Israel, D.A., et al., *Helicobacter pylori genetic diversity within the gastric niche of a single human host.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(25): p. 14625-30.
57. Aspholm-Hurtig, M., et al., *Functional adaptation of BabA, the H. pylori ABO blood group antigen binding adhesin.* Science, 2004. **305**(5683): p. 519-22.
58. Lanas, A. and F.K.L. Chan, *Peptic ulcer disease.* Lancet, 2017. **390**(10094): p. 613-624.
59. Rosenstock, S.J. and T. Jorgensen, *Prevalence and incidence of peptic ulcer disease in a Danish County--a prospective cohort study.* Gut, 1995. **36**(6): p. 819-24.
60. Zhang, B.B., et al., *Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis.* Mol Biol Rep, 2014. **41**(11): p. 7241-54.
61. Hansson, L.E., et al., *The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease.* N Engl J Med, 1996. **335**(4): p. 242-9.
62. Censini, S., et al., *cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(25): p. 14648-53.
63. Nilsson, C., et al., *Correlation between cag pathogenicity island composition and Helicobacter pylori-associated gastroduodenal disease.* Infect Immun, 2003. **71**(11): p. 6573-81.

64. Nomura, A.M., et al., *Relation between Helicobacter pylori cagA status and risk of peptic ulcer disease.* Am J Epidemiol, 2002. **155**(11): p. 1054-9.
65. Blaser, M.J., et al., *Infection with Helicobacter pylori strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach.* Cancer Res, 1995. **55**(10): p. 2111-5.
66. Stein, M., et al., *c-Src/Lyn kinases activate Helicobacter pylori CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs.* Mol Microbiol, 2002. **43**(4): p. 971-80.
67. Segal, E.D., et al., *Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by Helicobacter pylori.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(25): p. 14559-64.
68. Churin, Y., et al., *Helicobacter pylori CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response.* J Cell Biol, 2003. **161**(2): p. 249-55.
69. Meyer-ter-Vehn, T., et al., *Helicobacter pylori activates mitogen-activated protein kinase cascades and induces expression of the proto-oncogenes c-fos and c-jun.* J Biol Chem, 2000. **275**(21): p. 16064-72.
70. Tsutsumi, R., et al., *Attenuation of Helicobacter pylori CagA x SHP-2 signaling by interaction between CagA and C-terminal Src kinase.* J Biol Chem, 2003. **278**(6): p. 3664-70.
71. Amieva, M.R., et al., *Disruption of the epithelial apical-junctional complex by Helicobacter pylori CagA.* Science, 2003. **300**(5624): p. 1430-4.
72. Argent, R.H., et al., *Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of Helicobacter pylori.* Gastroenterology, 2004. **127**(2): p. 514-23.
73. Azuma, T., et al., *Association between diversity in the Src homology 2 domain--containing tyrosine phosphatase binding site of Helicobacter pylori CagA protein and gastric atrophy and cancer.* J Infect Dis, 2004. **189**(5): p. 820-7.
74. Fischer, W., et al., *Systematic mutagenesis of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8.* Mol Microbiol, 2001. **42**(5): p. 1337-48.
75. Mori, N., et al., *Helicobacter pylori induces matrix metalloproteinase-9 through activation of nuclear factor kappaB.* Gastroenterology, 2003. **124**(4): p. 983-92.

76. Atherton, J.C., et al., *Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration.* J Biol Chem, 1995. **270**(30): p. 17771-7.
77. Letley, D.P., et al., *Allelic diversity of the Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin gene in South Africa: rarity of the vacA s1a genotype and natural occurrence of an s2/m1 allele.* J Clin Microbiol, 1999. **37**(4): p. 1203-5.
78. Letley, D.P., et al., *Determinants of non-toxicity in the gastric pathogen Helicobacter pylori.* J Biol Chem, 2003. **278**(29): p. 26734-41.
79. Kidd, M., et al., *Heterogeneity in the Helicobacter pylori vacA and cagA genes: association with gastroduodenal disease in South Africa?* Gut, 1999. **45**(4): p. 499-502.
80. Ito, Y., et al., *Full-length sequence analysis of the vacA gene from cytotoxic and noncytotoxic Helicobacter pylori.* J Infect Dis, 1998. **178**(5): p. 1391-8.
81. Telford, J.L., et al., *Gene structure of the Helicobacter pylori cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease.* J Exp Med, 1994. **179**(5): p. 1653-58.
82. Yahiro, K., et al., *Activation of Helicobacter pylori VacA toxin by alkaline or acid conditions increases its binding to a 250-kDa receptor protein-tyrosine phosphatase beta.* J Biol Chem, 1999. **274**(51): p. 36693-9.
83. Schraw, W., et al., *Association of Helicobacter pylori vacuolating toxin (VacA) with lipid rafts.* J Biol Chem, 2002. **277**(37): p. 34642-50.
84. Ricci, V., et al., *Extracellular pH modulates Helicobacter pylori-induced vacuolation and VacA toxin internalization in human gastric epithelial cells.* Biochem Biophys Res Commun, 2002. **292**(1): p. 167-74.
85. Czajkowsky, D.M., et al., *The vacuolating toxin from Helicobacter pylori forms hexameric pores in lipid bilayers at low pH.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(5): p. 2001-6.
86. Papini, E., et al., *Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by Helicobacter pylori vacuolating toxin.* J Clin Invest, 1998. **102**(4): p. 813-20.
87. Kuck, D., et al., *Vacuolating cytotoxin of Helicobacter pylori induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS.* Infect Immun, 2001. **69**(8): p. 5080-7.

88. Galmiche, A., et al., *The N-terminal 34 kDa fragment of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release.* EMBO J, 2000. **19**(23): p. 6361-70.
89. Nakayama, M., et al., *Helicobacter pylori VacA activates the p38/activating transcription factor 2-mediated signal pathway in AZ-521 cells.* J Biol Chem, 2004. **279**(8): p. 7024-8.
90. de Bernard, M., et al., *The Helicobacter pylori VacA cytotoxin activates RBL-2H3 cells by inducing cytosolic calcium oscillations.* Cell Microbiol, 2005. **7**(2): p. 191-8.
91. Gebert, B., et al., *Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation.* Science, 2003. **301**(5636): p. 1099-102.
92. Cover, T.L., et al., *Induction of gastric epithelial cell apoptosis by Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin.* Cancer Res, 2003. **63**(5): p. 951-7.
93. McClain, M.S., et al., *A 12-amino-acid segment, present in type s2 but not type s1 Helicobacter pylori VacA proteins, abolishes cytotoxin activity and alters membrane channel formation.* J Bacteriol, 2001. **183**(22): p. 6499-508.
94. Boren, T., et al., *Attachment of Helicobacter pylori to human gastric epithelium mediated by blood group antigens.* Science, 1993. **262**(5141): p. 1892-5.
95. Ilver, D., et al., *Helicobacter pylori adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging.* Science, 1998. **279**(5349): p. 373-7.
96. Gerhard, M., et al., *Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(22): p. 12778-83.
97. Yamaoka, Y., D.H. Kwon, and D.Y. Graham, *A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of Helicobacter pylori.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(13): p. 7533-8.
98. Peek, R.M., Jr., et al., *Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome.* Proc Assoc Am Physicians, 1998. **110**(6): p. 531-44.
99. Xu, Q. and M.J. Blaser, *Promoters of the CATG-specific methyltransferase gene hpyIM differ between iceA1 and iceA2 Helicobacter pylori strains.* J Bacteriol, 2001. **183**(13): p. 3875-84.

100. Furuta, T., et al., *Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan.* Gastroenterology, 2002. **123**(1): p. 92-105.
101. El-Omar, E.M., et al., *Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer.* Nature, 2000. **404**(6776): p. 398-402.
102. Machado, J.C., et al., *A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma.* Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 364-71.
103. Ohyauchi, M., et al., *The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of Helicobacter pylori related gastric diseases in the Japanese population.* Gut, 2005. **54**(3): p. 330-5.
104. Bamford, K.B., et al., *Lymphocytes in the human gastric mucosa during Helicobacter pylori have a T helper cell 1 phenotype.* Gastroenterology, 1998. **114**(3): p. 482-92.
105. Malfertheiner, P., et al., *Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report.* Gut, 2017. **66**(1): p. 6-30.
106. Shmuely, H., et al., *Dyspepsia symptoms and Helicobacter pylori infection, Nakuru, Kenya.* Emerg Infect Dis, 2003. **9**(9): p. 1103-7.
107. Oling, M., et al., *Prevalence of Helicobacter pylori in dyspeptic patients at a tertiary hospital in a low resource setting.* BMC Res Notes, 2015. **8**: p. 256.
108. Tacikowski, T., et al., *Current prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with dyspepsia treated in Warsaw, Poland.* Prz Gastroenterol, 2017. **12**(2): p. 135-139.
109. Georgopoulos, S., et al., *Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing "concomitant" therapy as first-line Helicobacter pylori eradication regimen in Greece.* Helicobacter, 2012. **17**(1): p. 49-53.