

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

ЈЗУ УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ДИГЕСТИВНА ХИРУРГИЈА



СОВРЕМЕН ПРИСТАП ВО ТРЕТМАНОТ НА УРГЕНТНИОТ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

- докторска дисертација -

Кандидат:

Горан Беговиќ

Ментор:

Проф. д-р Ненад Јоксимовиќ

Скопје, 2017 година

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД

1.1. ПЕПТИЧНА УЛКУСНА БОЛЕСТ

1.1.1. Општи податоци	20
1.1.2. Историски податоци	24
1.1.3. Патофизиологија на пептичната улкусна болест	34
1.1.3.1. Регулација на гастрична секреција на киселина	35

1.2. ГАСТРИЧНИ ПРОТЕКТИВНИ ФАКТОРИ – ГАСТРИЧНА МУКОЗНА БАРИЕРА

1.2.1. Историски податоци	37
1.2.2. Локални механизми на гастричната мукозна одбрана	39
1.2.2.1. Преепителна мукус-бикарбонат-фосфолипидна бариера	39
1.2.2.2. Епителна бариера	41
1.2.2.3. Субепителни компоненти (микроциркулација и сензорна инервација)	42
1.2.2.3.1. Мукозен проток на крв	43
1.2.2.3.2. Сензорна инервација	43
1.2.2.3.3. Неврохормонални механизми	44
1.2.2.3.4. Мукозно клеточно обновување	44

1.3. ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС – ГАСТРИЧНИ АГРЕСИВНИ ФАКТОРИ

1.3.1. <i>Helicobacter pylori</i>	45
1.3.1.1. Историски податоци	45
1.3.1.2. Хеликобактер пилори и пептична улкусна болест	49
1.3.1.3. Механизми и фактори на колонизација	51
1.3.1.4. Микробиолошки карактеристики	53
1.3.1.4.1. Морфолошки карактеристики	53
1.3.1.4.2. Геном, плазмиди и разновидност на соеви	54
1.3.1.4.3. Дишење и метаболизам	55
1.3.1.4.4. Клеточен ѕид, надворешна мембрана и липополисахариди	55

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

1.3.1.4.5. Нутритивни потреби	56
1.3.1.5. Фактори на вирулентност	57
1.3.1.5.1. Остров на cag патогеност (cag pathogenicity island – cag PAI)	58
1.3.1.5.2. Cag A	59
1.3.1.5.3. Vac A	61
1.3.1.5.4. Флагели и уреаза	62
1.3.1.5.5. BabA и SabA	62
1.3.1.5.6. Други протеини на надворешната мембрана	62
1.3.2. Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)	63
1.3.2.1. Историски податоци	63
1.3.2.2. НСАИЛ и пептичен улкус	65
1.3.3. Ретки етиолошки фактори за развој на гастродуоденален улкус	68
1.3.4. Фактори на ризик за развој на гастродуоденален улкус	69
1.4. ИДИОПАТСКИ ПЕПТИЧНИ УЛКУСИ – ИПУ (НЕ-ХЕЛИКО НЕ-НСАИЛ УЛКУСИ)	
1.5. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ ПРИ УРГЕНТЕН ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС	
1.5.1. Клинички карактеристики	70
1.5.2. Лабораториски параметри	70
1.5.3. Imaging и други техники	71
1.5.4. Тестови за дијагноза на <i>Helicobacter pylori</i>	72
1.5.4.1. Инвазивни методи за откривање на инфекција со <i>Helicobacter pylori</i>	73
1.5.4.1.1. Хистологија	73
1.5.4.1.2. Култура	75
1.5.4.1.3. Брз уреаза тест (RUT – Rapid urease test; CLO test - Campylobacter like organism test)	75
1.5.4.1.4. Полимераза верижна реакција (Polymerase chain reaction – PCR)	76
1.5.4.1.5. Флуоресцентна in situ хибридизација	77
1.5.4.2. Неинвазивни методи за откривање инфекција со <i>Helicobacter pylori</i>	77
1.5.4.2.1. Тест на антитела во крв (blood antibody test) – серолошки тест	77
1.5.4.2.2. Уреа издишен тест (Urea breath test - UBT)	79

1.5.4.2.3. Тест на антиген на <i>Helicobacter pylori</i> во столица (Stool antigen test–SAT; Feces antigen test - FAT)	80
1.6. ТРЕТМАН НА УРГЕНТНИОТ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС ВО БОЛНИЧКИ УСЛОВИ	
1.6.1. Животоспасувачка постапка – минимална контрола на штетата (minimal damage control)	81
1.6.1.1. Конзервативен третман	81
1.6.1.1.1. Третман на крвавечки гастродуоденален улкус	82
1.6.1.1.1.1. Медикаментозен третман	82
1.6.1.1.1.2. Ендоскопски третман	84
1.6.1.1.1.2.1. Историски податоци	88
1.6.1.1.1.2.2. Инјекциона терапија	88
1.6.1.1.1.2.3. Термичка терапија	89
1.6.1.1.1.2.4. Механичка терапија	90
1.6.1.1.1.2.5. Контрола на активно крвањење или лезии со висок ризик	90
1.6.1.1.1.2.6. Третман на крвавечки гастродуоденален улкус со адхерентен коагулум	91
1.6.1.1.1.2.7. Третман на перзистентно и рекурентно крвањење по иницијална хемостаза	91
1.6.1.1.1.2.8. Планирана повторна ендоскопија (Second look endoscopy)	92
1.6.1.1.1.3. Транскатетерна ангиографска емболизација	92
1.6.1.1.2. Третман на покриена перфорација	92
1.6.1.2. Оперативен третман	93
1.6.1.2.1. Оперативен третман на перфориран гастродуоденален улкус	95
1.6.1.2.2. Оперативен третман на крвавечки гастродуоденален улкус	96
1.7. РИЗИК СКОРИНГ СИСТЕМИ	
1.7.1. Ризик скоринг системи за перфориран гастродуоденален улкус	96
1.7.2. Ризик скоринг системи за крвавечки гастродуоденален улкус	97

1.8. ТРЕТМАН НА УРГЕНТНИОТ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС ПО БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ	
1.8.1. Лекување на инфекцијата	98
1.8.2. Лекување на улкусната лезија	100
1.8.3. Хигиено-диететски режим, корекција на терапијата со НСАИЛ и отстранување на факторите на ризик	100
1.9. СЛЕДЕЊЕ НА ЕФИКАСНОСТА НА ТЕРАПИЈАТА	
1.9.1. Контролни прегледи	101
2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО	103
3. ЦЕЛИ	
3.1. ПРИМАРНА ЦЕЛ	104
3.2. СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ	104
3.3. ХИПОТЕЗИ	104
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	
4.1. ДИЗАЈН НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	105
4.2. ИСПИТАНИЦИ	
4.2.1. Критериуми за селекција	105
4.2.1.1. Инклузиони критериуми	105
4.2.1.2. Ексклузиони критериуми	106
4.3. ПОСТАПКИ ВРЗ ИСПИТАНИЦИТЕ ПРИ БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ - ХОСПИТАЛЕН ПРОТОКОЛ	
4.3.1. Анкетен прашалник	106
4.3.2. Серолошко испитување на IgG антитела кон <i>Helicobacter pylori</i>	107
4.3.3. Горна гастроинтестинална ендоскопија	107
4.3.4. Imaging техники кај перфориран улкус	107
4.3.5. Лабораториски испитувања	108
4.4. ПОСТАПКИ ВРЗ ИСПИТАНИЦИТЕ ПО БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ - ТЕРАПЕВТСКИ И КОНТРОЛЕН ПРОТОКОЛ	

4.4.1. Терапевтски протокол	108
4.4.1.1. <i>Helicobacter pylori</i> позитивни пациенти	108
4.4.1.2. Пациенти кои претходно употребувале или употребуваат НСАИЛ и/или аспирин и се <i>Helicobacter pylori</i> негативни пациенти	108
4.4.1.3. Пациенти кои претходно употребувале или употребуваат НСАИЛ и/или аспирин и се <i>Helicobacter pylori</i> позитивни пациенти	108
4.4.1.4. Идиопатски гастродуоденални улкуси (не- <i>Helico</i> не-НСАИЛ)	109
4.4.2. Контролен протокол	109
4.4.2.1. Дијагностички тестови за утврдување на ефикасност на ерадикациона терапија	109
4.4.2.1.1. Хистопатолошко испитување	110
4.4.2.1.2. Микробиолошко и културелно испитување	110
4.4.2.1.3. Уреа издишен тест (Urea breath test – UBT)	110
4.4.2.1.4. Тест на антиген на <i>Helicobacter pylori</i> во столица (Stool antigen test - SAT; Fecal antigen test - FAT)	111
4.4.2.2. Горна гастроинтестинална ендоскопија за утврдување на ефикасноста на ацидосупресивната терапија	112
4.4.3. Проценка на резултатите	112
4.4.3.1. Успешна прва линија на третман	112
4.4.3.2. Неуспешна прва линија на третман	113
4.4.3.3. Успешна втора линија на третман	113
4.4.3.4. Успешност на ерадикациона терапија базирана на серолошки тест по една или две години од третманот	113
4.4.3.5. Ефикасност на третманот на улкусната лезија	113
4.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ	113
5. РЕЗУЛТАТИ	
5.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ	115
5.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според полова застапеност	115
5.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според возрасни групи	116

5.2. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА УЛКУСНАТА ЛЕЗИЈА	117
5.3. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ ПОСТАПКИ ПРИ ПРИЕМОТ ВО БОЛНИЦА	119
5.3.1. Дескриптивна анализа на испитаниците според лабораториските наоди на хемоглобин, леукоцити, С-реактивен протеин и амилази при приемот во болница	120
5.3.2. Дескриптивна анализа на испитаниците со крвавечки улкус според Forrest класификација: оперирани vs неоперирани	124
5.3.3. Дескриптивна анализа на испитаниците со перфориран улкус според РТГ нативната снимка, ЕХО и КТ наодот на абдоменот при приемот во болница	126
5.3.3.1. Дескриптивна анализа на испитаниците со перфориран улкус според наодот на РТГ нативната снимка на абдоменот	126
5.3.3.2. Анализа на испитаниците со перфориран улкус според ехо и КТ наод на абдомен со контраст	127
5.3.3.3. Корелација на РТГ наодот на нативна снимка на абдомен со ехотомографскиот наод на абдомен и РТГ наодот на нативна снимка со КТ наодот со контраст..	127
5.4. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ТРЕТМАНОТ И ДОЛЖИНАТА НА БОЛНИЧКИОТ ПРЕСТОЈ	129
5.4.1. Дескриптивна анализа на примерокот според видот на третманот	129
5.4.2. Дескриптивна анализа на испитаниците со крвавечки улкус според надомест на крвни деривати	130
5.4.3. Дескриптивна анализа на испитаниците со перфориран улкус според времето поминато од почетокот на болеста до почетокот на оперативниот третман	132
5.4.4. Дескриптивна анализа на испитаниците со перфориран улкус според оперативниот наод	133
5.4.5. Дескриптивна анализа на примерокот според третманот, возраста и должината на болничкиот престој	134

5.5. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЕТИОЛОШКИТЕ И ФАКТОРИТЕ НА РИЗИК ЗА РАЗВОЈ НА ПЕПТИЧНАТА УЛКУСНА БОЛЕСТ	136
5.5.1. Дескриптивна анализа на примерокот според серолошки тест за присуство на IgG антитела против <i>H. pylori</i>	137
5.5.2. Дескриптивна анализа на примерокот според употреба на НСАИЛ	139
5.5.3. Дескриптивна анализа на не-Хелико не-НСАИЛ улкуси	141
5.5.4. Дескриптивна анализа на испитаниците според пушење цигари	142
5.5.5. Дескриптивна анализа на испитаниците според консумирање алкохол	143
5.5.6. Дескриптивна анализа на испитаниците според крвна група	145
5.6. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД НАОДИТЕ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ ТЕСТОВИ И ЕФИКАСНОСТА НА ЕРАДИКАЦИОНИОТ ТРЕТМАН	
5.6.1. Карактеристики на примерокот според ефикасноста на првата линија третман..	146
5.6.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на хистопатолошкиот тест по 1 линија третман	146
5.6.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на микробиолошкиот тест по 1 линија третман	148
5.6.1.3. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на уреа издишниот тест по 1 линија третман	149
5.6.1.4. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман	150
5.6.1.5. Корелација на наодите на хистопатолошкиот, микробиолошкиот и уреа издишниот тест по 1 линија третман	151
5.6.1.6. Корелација помеѓу наодите на уреа издишниот тест, фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман	153
5.6.1.7. Дескриптивна анализа на примерокот според ефикасноста на 1 линија третман	154
5.6.2. Карактеристики на примерокот според ефикасноста на втората линија третман	155
5.6.3. Дескриптивна анализа на ефикасноста на 1 и 2 линија третман според наодите на серолошкиот тест по една и по две години од ерадикациониот третман	157

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

5.6.3.1. Дескриптивна анализа на наодите на серолошкиот тест по една година од ерадикациониот третман	157
5.6.3.2. Дескриптивна анализа на наодите на серолошкиот тест по една и по две години од ерадикациониот третман	158
5.7. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА НА ПОСТХОСПИТАЛНИОТ ТРЕТМАН	
5.7.1. Дескриптивна анализа на ефикасноста на ацидосупресивната терапија	161
5.7.2. Дескриптивна анализа на ефикасноста според ерадикациониот третман и излекувањето на улкусната лезија	162
5.7.3. Дескриптивна анализа на ефикасноста според етиолошкиот фактор	163
6. ДИСКУСИЈА	164
7. ЗАКЛУЧОЦИ	181
8. РЕФЕРЕНЦИ	183

АПСТРАКТ

Вовед:

Една од најчестите итности во гастроинтестиналната патологија е ургентниот гастродуоденален улкус. Во овој ентитет се опфатени компликациите на пептичната улкусна болест (ПУБ) коишто непосредно го загрозуваат животот на болниот, како што се перфорациите и крвавењата. Поради сериозноста и ургентноста на болеста првенствена цел при овие состојби е примена на животоспасувачка интервенција, односно наједноставна постапка со којашто ќе се отстрани факторот што непосредно го загрозува животот.

По животоспасувачкиот третман и откритието дека третманот на инфекцијата со *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) може да ја елиминира рекурентноста кај најголемиот број гастродуоденални улкуси, согласно современите ставови, неопходно е лекување на пептичната улкусна болест, кое зависно од етиолошкиот фактор се состои од ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*, престанок на користење на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) или аспирин и администрација на инхибитори на протонска пумпа.

По примената ерадикациона терапија задолжително е да се потврди ефикасноста на третманот, односно искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori*. Исто така, потребно е да се потврди ефектот на ацидосупресивната терапија, односно санацијата на улкусната лезија.

Цели:

Врз основа на анализираниите и евалуирани параметри да се одреди алгоритам на постапки – препораки за излекување на пептичната улкусна болест, којашто по болничкиот третман останува неизлечена.

Материјал и методи:

Се работи за проспективна, рандомизирана студија којашто опфаќа група од 65 испитаници на возраст од 15 до 85-годишна возраст со ургентен гастродуоденален улкус, перфорација и крвавење, кај кои е применет алгоритамот на терапевски и дијагностички постапки по животоспасувачката хоспитална интервенција со цел да се излекува пептичната улкусна болест.

Испитуваната група е поделена на две подгрупи - подгрупа А, испитаници со перфориран гастродуоденален улкус – 33 испитаници, и подгрупа Б, испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус – 32 испитаници. Испитаниците од подгрупата А се лекувани на „Универзитетската клиника за дигестивна хирургија“ и „Универзитетската клиника за траума, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар“, а испитаниците од подгрупата Б се лекувани на „Универзитетската клиника за дигестивна хирургија“, „Универзитетската клиника за траума, ортопедија, анестезија, реанимација,

интензивно лекување и ургентен центар“ и „Универзитеската клиника за гастроентерохепатологија“.

Во рамките на истражувањето при болничкото лекување врз испитаниците е извршен серолошки тест за детекција на IgG антитела кон *H. pylori* во серум кај сите испитаници. За истражувањето е користен специјално дизајниран анкетен прашалник во кој од посебен интерес беа следните податоци: пол, возраст, користење на нестероидни анти-инфламаторни лекови и аспирин, пушење цигари, консумација на алкохол, претходен позитивен серолошки или друг тест на *H. pylori*, претходен третман на гастродуоденален улкус по шема за лекување на *H. pylori*, дали пациентот претходно бил опериран на желудник или дванаесетпалачно црево и кој вид операција.

По болничкото лекување врз испитаниците е применета ерадикациона и/или ацидосупресивна терапија, зависно од етиологијата. Кај *H. pylori* позитивните испитаници како прва линија на ерадикациона терапија е применувана тројна терапија со амоксицилин, кларитромицин и пантопразол. Втората линија на третман со левофлоксацин и флажил е применета кај пет испитаника, кај кои првата линија на третман е неуспешна.

За докажување на ефикасноста на ерадикационата терапија користени се хистопатолошки тест, микробиолошки тест, уреа издишен тест и тест на антиген на *H. pylori* во фецес. Кај 33 испитаници направен е серолошки тест по 1 година, а кај 9 испитаници по 2 години.

Кај 1 испитаник е применета ацидосупресивна терапија во тек на два месеци – НСАИЛ асоциран улкус без инфекција со *H. pylori*, а кај 6 испитаници ацидосупресивна терапија во тек на три месеци – идиопатски пептичен улкус.

За докажување на санација на улкусната лезија е применета горна гастроинтестинална ендоскопија.

Резултати:

Во примерокот 16,9% од испитаниците се од женскиот, а 83,1% од машкиот пол, од кои кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус 24,2% се од женскиот, а 75,8% од машкиот пол, а кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус 9,4% се од женскиот, а 90,6% од машкиот пол.

Резултатите од истражувањето укажуваат дека преваленцата на *H. pylori* кај ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија е на високо ниво од околу 90% и е приближно слична и во двете групи испитаници – и кај испитаниците со перфориран и кај испитаниците со крвавечки улкус (кај 89,2% од испитаниците во примерокот, кај 87,9% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус и кај 90,6% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус).

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Овие резултати укажуваат дека инфекцијата со *H. pylori* е главен етиолошки фактор за развој на ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија. Кај испитаниците со позитивен серолошки тест и во двете подгрупи почеста е локализацијата на дуоденум (кај 86,2% испитаници со перфориран улкус и кај 65,5% испитаници со крвавечки улкус). Локализацијата на желудник е почеста кај испитаниците со крвавечки улкус споредено со испитаниците со перфориран улкус, 34,5% наспроти 13,8%.

Скоро секој трет испитаник во примерокот употребувал НСАИЛ (32,3%), при што испитаниците со крвавечки улкус користеле НСАИЛ двојно повеќе (40,6%) од испитаниците со перфориран улкус (24,2%).

Идиопатските (не-Хеликобактер не-НСАИЛ) улкуси во примерокот се регистрираат кај 9,2% од испитаниците, притоа приближно исто се застапени кај испитаниците со крвавечки улкус, (9,4%) споредено со испитаниците со перфориран улкус (9,1%).

Од истражувањето се забележува дека половина од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус (50%) и нешто помалку од 3/4 (69,7%) од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус пушат цигари, додека испитаниците во двете подгрупи во приближно сличен процент консумираат алкохол (27,3% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус и 28,1% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус).

Резултатите од истражувањето укажуваат дека применетата прва линија терапевтски третман за ерадикација е со задоволителна стапка на ерадикација од 91,4% кај испитаниците во примерокот, при што првата линија третман е ефикасна кај 93,1% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус и кај 89,7% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус. Ова укажува дека тројната терапија со амоксицилин, кларитромицин и пантопразол (АКП) ја остварува препорачаната со „намера за лекување“ по протокол стапка на ерадикација од околу 90%, а според критериумите на Грем би ја оцениле како добра, односно градус Б.

Кај сите испитаници со втората линија на третман е постигната комплетна ерадикација на инфекцијата. Санација на улкусната лезија не е постигната кај 1 испитаник од примерокот со идиопатски улкус, кај кој контролниот ендоскопски наод е со активна улкусна лезија и субстеноза на пилорус.

Заклучоци:

1. Инфекцијата со *H. pylori* е со висока преваленца во етиологијата на ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија.

2. За време на интрахоспиталниот престој кај пациентите со ургентен гастродуоденален улкус да се утврди етиологијата на гастродуоденалниот улкус – серолошки тест за инфекција со *H. pylori* и анамнестички податок за користење на НСАИЛ.
3. Пациентите со крвавечки и перфориран гастродуоденален улкус по хоспиталниот третман и животоспасувачката интервенција, доколку се со серолошка потврда за инфекција со *H. pylori*, треба задолжително да примаат ерадикациона терапија.
4. Тројната терапија (амоксицилин, кларитромицин и пантопразол) во траење од 14 дена во истражувањето има задоволителна стапка на ерадикација (per protocol - PP) од околу 90%.
5. По примената терапија искоренувањето на инфекцијата задолжително да се докаже, со 2 различни теста, од кои еден задолжително да биде уреа издишен тест или тест на антиген на *H. pylori* во фецес (може и само еден од овие два теста во различен интервал од 4 до 8 недели).
6. Гастроскопски да се докаже санацијата на улкусната лезија по примената ацидосупресивна терапија.
7. Доколку наодот на РТГ нативната снимка на абдоменот не е во прилог на пнеумоперитонеум, а клиничките знаци укажуваат на перфорација на пептичен улкус, дополнително да се примени КТ преглед на абдомен со контраст или ехотомографски преглед на абдомен.

Клучни зборови:

Ургентен гастродуоденален улкус, *H. pylori*, нестероидни антиинфламаторни лекови.

ABSTRACT

Introduction:

Emergency gastroduodenal ulcer is one of the most common medical urgencies in the gastrointestinal pathology.

This entity covers the complications of the peptic ulcer disease (PUD) which directly threaten the life of the patient, such as the perforations and the bleedings.

Due to the seriousness and the urgency of the disease, the primary goal in these situations is application of life-preserving intervention, i.e. the simplest procedure that will remove the factor that is directly life-threatening.

After the life-saving treatment and the discovery that the treatment of the infection with *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) can eliminate recurrence in most of the gastroduodenal ulcers, in accordance with the contemporary doctrines, treatment of the PUD is necessary, which, depending on the etiological factor, involves eradication of the *H. pylori* infection, termination of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or aspirin, and administration of inhibitors with proton pump.

Following the applied eradication therapy, verification of the treatment efficiency, i.e. elimination of the *H. pylori* infection is compulsory. The effect of the acid-suppressive therapy, i.e. treatment of the ulcer lesion is also needed.

Goals:

On the basis of the analyzed and evaluated parameters, it is necessary to define the algorithm of the procedures – recommendations for curing the peptic ulcer disease, which was not cured after the hospital treatment.

Materials and methods:

This is a prospective and randomised study based on interviewees which covers a group of 65 persons at the age between 15 and 85, all with urgent gastroduodenal ulcer, perforation and bleeding, in which algorithm of therapeutic and diagnostic procedures were applied after the life-saving hospital intervention with the aim to cure the peptic ulcer disease.

The examined group was divided in two subgroups – subgroup A, patients with perforated gastroduodenal ulcer - 33 patients, and subgroup B, patients with bleeding ulcer – 32

The patients of subgroup A were treated at the University Clinic for Digestive Surgery and the University Clinic for Trauma Orthopedy Anesthesiology Intensive Care Urgent Centar and the patients of subgroup B were treated at the University Clinic for Digestive Surgery, University Clinic for Trauma Orthopedy Anesthesiology Intensive Care Urgent Centar and the University Clinic for Gastroenterohepatology.

As part of the research, during the hospital treatment, serological test for detection of IgG antibodies to *H. pylori* was performed in a serum for all patients. Specially designed questionnaire was used for the investigation in which the following questions were of particular interest: sex, age, usage of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin, smoking, consumption of alcohol, previous positive serological or other tests for *H.pylori*, previous treatment of gastroduodenal ulcer according to a scheme for curing of *H.pylori* infection, previous surgery of gaster or duodenum and what kind of surgery.

After hospital treatment, eradication and acid suppressive therapy was applied to the respondents depending on the etiology.

For *H.pylori* positive patients a triple therapy with amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole was applied as a first-line eradication therapy. The second-line treatment with levofloxacin and flagyl was applied to 5 patients in which the first-line treatment was not successful.

Histopathological test, microbiology test, urea breath test and antigen test in feces were used to confirm the efficacy of the eradication therapy.

For 33 respondents a serology test was performed after 1 year and for 9 respondents after 2 years.

Acid suppressive therapy was applied to 1 patient with NSAID associated ulcer without infection with *H. pylori* in the course of 2 months and to 6 patients with idiopathic peptic ulcer in the course of 3 months.

Upper gastrointestinal endoscopy was applied to confirm healing of the ulcer lesions.

Results:

In this sample, 16,9% of the respondents were female, and 83,1% were male, of whom with perforated gastroduodenal ulcer and 24,2% were female and 75,8% were male, and from the patients with bleeding gastroduodenal ulcer, 9,4% were female and 90,6% were male.

According to the localisation, in most cases the ulcer lesion is localised on the duodenum – 73,8%, and on the stomach with 26,2%. In 81,8% of the respondents with perforated ulcer it was localised on the duodenum and in 18,2% on the stomach. In 65,6% of the respondents with bleeding ulcer it was localised on the duodenum and in 34,4% on the stomach.

The results of the investigation show that the prevalence of *H.pylori* in urgent gastroduodenal ulcer in the Republic of Macedonia is on a high level of about 90% and is approximately similar in the two groups of respondents – both with perforated ulcer and bleeding ulcer (in 89,2% of the patients from the sample, among those with perforated ulcer in 87,9% and in 90,6% among the patients with bleeding ulcer).

These results indicate that the H. Pylori infection is the main etiological factor for the development of the urgent gastroduodenal ulcer in the Republic of Macedonia. Among the respondents with positive serological test, the localisation on the duodenum was more common among the both subgroups (in 86,2% of the patients with perforated ulcer and in 65,5% of the patients with bleeding ulcer.) Localisation on the stomach is more common among the respondents with bleeding ulcer compared with the respondents with perforated ulcer, 34,5% versus 13,8%.

Almost each third in the sample had used NSAIDs (32,3%); patients with bleeding ulcer had used NSAIDs double more (40,6%) than the patients with perforated ulcer (24,2%).

Idiopathic (non-Helicobacter, non-NSAIDs) ulcers in the sample were registered in 9,2% of the respondents, being approximately equally represented in respondents with bleeding ulcer 9,4% compared to the respondents with perforated ulcer 9,1%.

The research shows that one-half of the respondents with bleeding ulcer (50%) and little under $\frac{3}{4}$ of the respondents with perforated ulcer (69,7%) were smokers, while the respondents in both subgroups in a similar percentage have consumed alcohol (27,3% of those with perforated ulcer and 28,1% of those with bleeding ulcer).

The results of the investigation show that the applied first-line eradication therapeutic treatment is with satisfactory rate of eradication being 91,4% in the patient sample, so that the first-line treatment was efficient in 93,1% out of the respondents with bleeding gastroduodenal ulcer and 89,7% of the respondents with perforated gastroduodenal ulcer. This points out that the triple therapy with amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole (ACP) effectuates the recommended by protocol eradication rate of about 90% with “intention to treat”, and we should evaluate it as good according to Gream’s criteria that is grade B.

In all the respondents treated with the second-line treatment a complete eradication of the infection was achieved. Healing of the ulcer lesion was not achieved in 1 respondents from the sample with idiopathic ulcer, whose follow up endoscopic finding was with an active ulcer lesion and substenosis of pylorus.

Conclusions:

1. The H. pylori infection is with high prevalence in the etiology of the urgent gastroduodenal ulcer in the Republic of Macedonia.
2. It is necessary to confirm the etiology of the emergency gastroduodenal ulcer in the patients during their intra-hospital stay, by a serology test for H. pylori and anamnestic data for usage of NSAIDs.
3. It is necessary respondents with bleeding and perforated gastroduodenal ulcer to receive a compulsory eradication therapy, after the hospital treatment and life-saving intervention, if they have a serological confirmation for H.pylori infection.

4. The triple therapy (amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole) in the course of 14 days during the investigation has a satisfactory rate of eradication (per protocol – PP) of about 90%.
5. After the applied therapy it is compulsory to confirm the eradication of the infection by 2 different tests, one of which must be the urea breath test or the antigen test of H.pylori in feces (or one of these two tests in a different interval from 4 to 8 weeks).
6. The sanation of the ulcer lesion after the applied therapy should be proven with gastroscopy.
7. If the X-ray finding of abdomen counts against pneumoperitoneum and the clinical signs indicate perforation of the peptic ulcer, computer tomography of abdomen with contrast or ultrasound examination of abdomen should be additionally done.

Key words:

Urgent gastroduodenal ulcer, H. pylori, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

КРАТЕНКИ

ПУБ – пептична улкусна болест

НСАИЛ – нестероидни анти-инфламаторни лекови

ИПУБ – идиопатска пептична улкусна болест

ИПУ – идиопатски пептичен улкус

ППУ – перфориран пептичен улкус

ИПП – инхибитори на протонска пумпа

Х₂РА - хистамин 2-рецептор антагонисти

H. pylori - Helicobacter pylori

АКП - амоксицилин, кларитромицин и пантопразол

Hb – хемоглобин

Le – леукоцити

CRP – С- реактивен протеин

ЛПС – липополисахариди

ГИТ – гастроинтестинален тракт

ГИ – гастроинтестинален

ГД – гастродигестивно

ИНС – immunohistochemistry

DOV - DATA OVER BASE

АПК - аргон плазма коагулација

ЕХТ – ендоскопска хемостатска терапија

МОС - мултиорганска слабост

КТ – компјутеризирана томографија

ACG - American College of Gastroenterology

RCTs – Randomized controlled trials

ТАЕ – транскатетерна артериска емболизација

1. ВОВЕД

Една од најчестите итности во ГИТ е ургентниот гастродуоденален улкус. Во овој ентитет се опфатени компликациите на пептичната улкусна болест (ПУБ) коишто непосредно го загрозуваат животот на болниот, како што се перфорациите и крвавењата.

Поради сериозноста и ургентноста на болеста првенствена цел при овие состојби е примената на животоспасувачка интервенција. Во најголем број случаи овие пациенти по примарната животоспасувачка постапка (хируршка, ендоскопска и медикаментозна) не добиваат адекватна терапија за основното заболување, со цел на излекување на болеста.

1.1. ПЕПТИЧНА УЛКУСНА БОЛЕСТ

1.1.1. ОПШТИ ПОДАТОЦИ

Пептичната улкусна болест (ПУБ) е нарушување на интегритетот на мукозата со добро дефиниран дефект предизвикан од локално воспаление. Се дефинира како мукозна ерозија со облик на кратер, еднаква или поголема од 0,5 cm [1].

Спаѓа во група на заболувања кои се карактеризираат со присуство на улцерации во дел од гастроинтестиналниот тракт (ГИТ) изложен на киселина во доволна концентрација и времетраење [2] [3].

Пептичниот улкус на гастродуоденумот е последица на изложеноста на желудникот и дуоденумот на пепсин и желудечна киселина [4].

Зборот „пептичен“ потекнува од грчкиот збор „peptikos“, што значи дека е поврзан со дигестијата на храната [5].

Претставува широкораспространет здравствен проблем поради својот висок морбидитет, морталитет и економски трошоци. Проценки на трошоците поврзани со отсуство од работа, хоспитализација и амбулантско лекување (без трошоците за лекови) се 5,65 милијарди долари годишно во САД [6].

Се развива кога протективните механизми, како што се мукус и бикарбонати, се совладани од штетното дејство на пепсин и гастрична ацидна секреција. Развојот на пептичниот улкус без лекување се движи од резолуција до развој на компликации, како што се крвавење и перфорација, со потенцијал за значителен морбидитет и морталитет.

Во нормални услови слузницата на желудникот одржува рамнотежа помеѓу заштитните и агресивните фактори.

Кога агресивните фактори ја совладаат мукозната одбрана, интегритетот на гастричната слузница може да биде нарушен, што покрај другото резултира и со појава на пептичен улкус.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Мукозната одбрана се состои од комплексна мрежа на компоненти кои функционираат во заедништво една со друга. Оваа мрежа вклучува: 1) екстрамукозни компоненти како слуз, бикарбонати и површински активни фосфолипиди; 2) самата мукоза; 3) микроциркулацијата и аферентните сензорни неврони под епителот; 4) мукозен имунолошки систем; и 5) способност на слузницата за репарација.

Прифатено е дека етиологијата на пептичниот улкусот е мултифакториелна (инфективни агенси, егзогени и/или ендогени фактори).

Меѓу агресивните фактори, потврдено е дека инфекцијата со *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) е најважниот и најчестиот етиолошки фактор за гастродуоденална мукозна лезија, каква што е хроничниот гастритис и пептичниот улкус [7,8].

Инфекцијата со *H. pylori* е честа низ целиот свет. Повеќе од половина од светската популација е инфицирана со *H. pylori*, што во моментот го чини *H. pylori* најчест инфективен агенс кај населението во светот [9].

Инфициран поединец има проценет ризик од 10 до 20% да развие ПУБ во текот на животот, што е најмалку 3 до 4 пати повисок од неинфицираните пациенти. И дуоденалниот и гастричниот улкус се тесно поврзани со инфекција со *H. pylori*.

H. pylori инфекција може да се дијагностицира кај 90 до 100% од пациентите со дуоденален улкус и 60 до 100% кај пациентите со улкус на желудникот [10].

Дистрибуцијата е многу променлива по однос на географската распространетост, етничката припадност, возраста и социоекономските фактори [11].

Висока е во земјите во развој со преваленца од 80% до 90%, а помалку присутна во развиениот свет со преваленца од 40% до 60%.

Во целина, постои тренд на намалување на распространетоста на *H. pylori* во многу делови на светот во последниве години [12].

Луѓето се главен резервоар на инфекција со *H. pylori*. Примарен резервоар е желудникот, особено неговиот антрум. Поголемиот дел од инфекциите се јавуваат во текот на детството, во првите неколку години, и доколку не се лекуваат имаат тенденција да перзистираат [13].

Се чини дека се намалуваат со подобрување на хигиенските навики. За општата популација, најверојатно, начинот на пренесување е преку директен контакт од човек на човек, или преку оро-орален пат (преку повратена маса или можеби плунка) или преку феко-орален пат [14].

Начинот на пренесување од човек на човек е поддржан од повисоката инциденца на инфекција кај деца во градинки и кај возрасни во групни колективитети, како и присутна инфекција со *H. pylori* во семејства. Поддршка на овој концепт е откривање на ДНК на

H. pylori во повратена маса, плунка, дентален плак, гастричен сок и измет. Преносот преку вода, веројатно се должи на фекална контаминација. Може да биде важен извор на инфекција, особено во делови од светот во кои непочистената вода е честа појава.

Случаите на ПУБ, каде што не е верифициран *H. pylori*, се во врска со употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи аспирин, а се проценува дека од 15% до 35% од сите улкусни компликации се резултат на нивна употреба [15].

НСАИЛ, аспирин и инфекција со *H. pylori* се независни фактори на ризик за појава на компликации на пептичен улкус [16].

Иако инфекцијата со *H. pylori* и НСАИЛ или аспирин се различни етиолошки фактори и предизвикуваат оштетувања на мукозата на желудникот преку различни механизми, тие можат да делуваат и преку заеднички механизми, кои вклучуваат некои клучни молекуларни промени при настанување на оштетувањето на желудечната мукоза.

Генерално, при истовремено присутна инфекција со *H. pylori* и употреба на НСАИЛ или аспирин и зголемен вкупен ризик за гастродуоденална лезија, секогаш се препорачува искоренување на инфекцијата [17].

Покрај овие најчести етиолошки фактори, како фактори кои придонесуваат за ова заболување се сметаат пушењето, алкохолот, одредени инфективни и други заболувања (инфекции со цитомегаловирус, туберкулоза, Кронова болест, цироза, саркоидоза, хронична бубрежна инсуфициенција, миелопролиферативни заболувања), употреба на кортикостероиди, зрачна терапија на абдоминалната регија и др.

Појава на улкуси е можна и при одредени хиперацидни состојби (Zollinger–Elison синдром, антрална Г-клеточна хиперплазија, мастоцитоза и базофилна леукемија) и т.н. стрес улкуси при екстензивни изгореници (Curling улкус), при трауми на централниот нервен систем (Cushing улкус), потоа акутни заболувања, мултиорганска слабост, механичка вентилација.

Пептична улкусна болест без јасна причина, како што е инфекција со *H. pylori*, користење на НСАИЛ/аспирин или хипергастринемија, се нарекува идиопатска пептична улкусна болест (ИПУБ), а улкусите кај тие случаи се нарекуваат не-Хелико не-НСАИЛ улкуси или идиопатски улкуси.

Терапевтски, вакцинацијата е веројатно единствената стратегија, којашто ќе направи одлучувачка разлика во преваленцата и инциденцата на *H. pylori* низ целиот свет. Целта е преку предизвикување имунолошки реакции со помош на вакцина, да се создаде хуморален или клеточен имунитет, и да се постигне долготрајна заштита против инфекција со *H. pylori*. Вакцините во моментов се тестираат на животински модели [18].

Вакцините обично се составени од убиени или атенуирани организми или поединици на организми или ДНК кодирачки антигенски протеини на патогени [19].

Од првичните студии кои покажаа дека е можно да се намали гастричната колонизација со *H. pylori*, со вакцинација со антиген на *H. pylori* и адјувантни средства, разни пристапи, вклучувајќи вакцини на цели клетки, рекомбинантни антигени (на пример, уреаза А/В поединици, цитотоксин асоциран антиген - CagA, вакуолизирачки цитотоксин - VacA, неутрофилен - активирачки протеин - NAP, каталаза, или топлински шок протеини) во комбинација со бактериски токсини или други адјуванти се тестирани [20, 21].

Вакцинацијата против *H. pylori* може да претставува и профилактички и терапевтски пристап за контрола на инфекција со *H. pylori* [22].

Очигледно е дека инфекции предизвикани од микроорганизми коишто влегуваат во организмот преку мукозните мембрани, најдобро се превенираат со мукозна вакцинација. Предностите на мукозната вакцинација се бројни и вклучуваат: висок степен на соработка со пациентот, лесна апликација, ниска цена и мал ризик од несакани инфекции преносливи со игла (СИДА, хепатитис, итн.) Покрај тоа, вакцинацијата на мукозните површини може да стимулира и системски и мукозен имунитет [23].

Исто така, може да се спречи инфекција со неутрализирање на патогенот на влезното место [24].

Сепак, повеќето антигени сами не можат да предизвикаат имунолошки одговор кога се администрираат мукозно, поради што треба да се администрираат со адјуванти или системи за испорака. Се претпоставува дека адјувантите дејствуваат преку формирање на комплекс со средството за испорака, од кој комплекс, имуногените бавно се ослободуваат.

Адјуванти се супстанции кои ја зголемуваат способноста на антигенот да поттикне имунолошки одговор [25].

За успешна вакцина, потребен е развој на вектори способни за ефикасно внесување на материјалот на вакцината во целните клетки (target cells) [26].

Вајди со сор. објави дека мукозна заедно со последователна парентерална имунизација предизвикува зголемена мукозна и системска реакција на антитела. Во нивните резултати, стратегијата со мукозна/парентерална имунизација беше супериорна во однос на само мукозна, само парентерална и парентерално/мукозна вакцинација за поттикнување на системски и мукозен одговор на антитела [27].

Во текот на последните децении спроведени се многу експериментални приоди за заштита од инфекција со *H. pylori*. Притоа, различни формулации на вакцина со различни антигени, адјуванти и начини на апликација се тестираат. Неколку протоколи доведоа до значително

намалување на бактериите во профилактички и терапевтски пристапи, но тие речиси никогаш не доведоа до неинфективен, стерилен имунитет.

Подобра ефикасност на вакцините може да се постигне со испитувања на нови формулации на вакцина коишто вклучуваат повеќе антигени и користат методи за оптимизација на клеточниот имунитет [28].

Истражувањето на вакцина за *H. pylori* е макотрпен, скап и долготраен процес. Мора да бидат дизајнирани подобри формулации на вакцина, припрема на антиген/и, како и подобри системи на испорака. Вакцините мора да бидат тестирани за безбедност и имуногеност [29].

Моменталниот пристап, доколку ресурсите дозволуваат, ќе биде стратегијата на тест-и-лекување (*test-and-treat strategy*), за оние кои се изложени на ризик за пептична улкусна болест.

Развојот на потентни антисекреторни лекови и откритието дека третманот на инфекцијата со *H. pylori* може да ја елиминира рекурентноста кај најголемиот број улкуси, во суштина ја елиминира потребата за елективна хирургија [30].

Сепак, треба да се нагласи дека и покрај огромниот напредок во конзервативниот третман, хирургијата останува важен сегмент во лекувањето на ургентниот, животозагрозувачки гастродуоденален улкус.

Горно гастроинтестинално крвање се јавува кај 15% до 20%, а перфорација кај 2% до 10% од пациентите со пептична улкусна болест [31].

Иако индикациите за хируршкиот третман на ваквиот улкус не се драматично променети во последните неколку децении, променети се ставовите за начинот на нивниот третман.

Повеќе од две третини од пациентите со акутно улкусно крвање се постари од 60 години, а повеќе од една четвртина се постари од 80 години [32].

1.1.2. ИСТОРИСКИ ПОДАТОЦИ

Со илјадници години здрави луѓе имале изненадни болки во стомакот, гадење, повраќање и дијареја проследено со смрт во неколку часови или денови. Често овие симптоми биле поврзувани со труење поради што биле обвинувани луѓе.

Првиот документиран случај на перфориран пептичен улкус е опишан од То Ченг во 1984 година од обдукција на мумија на човек од династијата Хан, кој починал во 167 година пр.н.е. во Кина. Аутопсијата покажа јасно видлив перфориран препилорен улкус со акутен дифузен перитонитис, комплициран со дисеминирана коагулопатија [33].

Хипократ во 5 век пр.н.е. го вовеле терминот „*perysus*“ да значи дека храната се „готви“ и конвертира во четири телесни течности: крв, слуз, жолта и црна жолчка.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во 11-ти век од н.е. големиот ирански лекар Авицена, во својата книга „Канон на медицината“ опиша поврзаност помеѓу оброците на храна и болките во стомакот, и сугерираше дека болката може да се должи на присуство на гастричен улкус.

Керката на кралот Чарлс I, Хенриет Ен на возраст од 26 години ненадејно починала во 1670 година по еднодневни болки во стомакот и осетливост. Поради сомнение за труење била извршена аутопсија, при што е верифициран перитонитис и мала дупка на предниот ѕид на желудникот. Во тоа време лекарите не знаеле за перфориран пептичен улкус (ППУ) и наодот го припишале како артефициелна лезија предизвикана од дисектор [34].

Една од првите обдукции којашто докажала пилорен улкус била извршена во 1586 година од страна на Марчелус Донатус од Мантова.

Гаспард Баухин во 1679 година, заклучил дека воспалението на желудникот доведува до улкус на желудникот, којшто подоцна може да перфорира [35].

Во 1737 година, Моргањи опиша и гастричен и дуоденален улкус од обдукциони наоди.

Бејли во 1799 година известил за пациент кој починал од перфориран улкус дистално од пилорус.

Во 1836 година, Теодор Шван во Берлин опиша водно-растворлив фактор во гастричниот сок, којшто го нарече „пепсин“ по грчкиот збор за дигестија.

Конхајм во 1880 година укажува на хемиски фактори како причина за појава на улкуси [36].

Во 1843 година Едвард Крисп прв известил за 50 случаи на перфориран пептичен улкус, заклучувајќи дека симптомите се толку типични, што не верува дека е можно да има некој кој не би поставил точна дијагноза. Крисп, исто така, констатирал дека доколку се случи перфорација, случајот мора да се смета за безнадежен [37].

Во 1895 година во Санкт Петербург, И. П. Павлов прв покажа дека гастричната секреција на киселина кај гладни кучиња започнува по изложување на вкусна храна, дури и без внесување на оваа храна во желудникот, користејќи езофагеална и гастрична фистула кај кучиња [38].

Во 1904 година, за неговата теорија за невро-рефлексна стимулација на дигестивната секреција од страна на вагусниот нерв бил награден со Нобелова награда.

Откривањето на гастрин од Едкинс во 1905 година и неговата изолација и синтеза од страна на Грегори и Трејси во 1964 година, овозможи да се открие улогата на гастринот во секрецијата на киселина.

Хируршки и нехируршки третмани за перфориран пептичен улкус не биле развиени до втората половина на 19 век.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во 1868 година, Адолф Кусмаул на Универзитетот во Фрајбург ја изврши првата гастроскопија. Сепак, од 1910 година до 1970 година, радиолошките методи беа супериорни во однос на ендоскопијата во дијагностицирањето на пептичниот улкус.

Во 1954 година, Хопкинс и Капани овозможуваат пренос на слики преку флексибилен сноп на усмерени стаклени влакна, наречен фиберскоп.

Во 1957 година, Хиршовиц разви прототип на прв фиберскоп за клиничка употреба, со што се овозможи комерцијално производство на гастродуоденален фиберскоп во 1960 година.

Од 1970-тите, ендоскопијата е златен стандард за дијагностицирање и лекување на пептичен улкус. Со видеоендоскопијата се направи пресвртница во едукацијата на гастроинтестиналната ендоскопија [39].

Базичната идеја за конзервативен третман на перфориран гастродуоденален улкус потекнува од Крисп, кој укажал дека перфорациониот отвор понекогаш се пополнува со атхезии на желудникот со околните органи и во тие случаи желудечната содржина не истекува во перитонеалната празнина.

Вангестин го препознал процесот на самозатворање на перфорациониот отвор и во 1935 година известил за 7 случаи на нехируршки третман на перфориран улкус [40].

Во 1946 година, Тејлор лекувал 28 случаи со перфориран пептичен улкус без хируршка интервенција со успешен исход, врз основа на теоријата дека ефикасна декомпресија на желудникот и континуирана дренажа го зголемува самолекувањето.

Во 1989 година Крофтс во својата студија покажа дека неоперативниот третман на перфориран дуоденален улкус е придружен со ниска стапка на смртност и не е поврзан со поголем број компликации, во случаи кога гастродуоденограмот со контраст растворлив во вода прикажува самозатворање на перфорациониот отвор.

Критериуми за спонтано затворање на перфорациониот отвор се: исполнување на дуоденумот, присуство на улкус и неистекување на контраст во перитонеалната празнина.

Во 1880 година, Јохан Микулич Радецки, кој често се наведува како првиот хирург кој оперирал перфориран пептичен улкус со едноставна сутура на перфорациониот отвор, изјавил: „Секој лекар, кој се соочува со перфориран гастродуоденален улкус, мора да смета на отворање на абдоменот, сутура на перфорациониот отвор и отстранување на можна инфламација со внимателно чистење на абдоминалната празнина“ [41].

Првата успешна операција на перфориран гастричен улкус беше изведена во 1892 година од Лудвиг Хуснер од Вупертал, Германија, а првиот успешен оперативен третман на перфориран дуоденален улкус е направен во 1894 година од страна на Хенри Перси Дин од Лондон.

Селан Џонс во 1929 година објави напис под наслов „брз метод на лекување на перфориран дуоденален улкус“. Со цел да се избегне стеснување на дуоденумот, тој предложил пликација на оментум без примарно затворање на дефектот. Неговата техника се состоела од поставување 4 до 6 конци, пласирање на долга оментална петелка на местото на перфорацијата, фиксирање на врвот на петелката во близина на перфорацијата и врзување на шевовите над оментумот [42].

Во 1937 година, Роско Рид Греам од Торонто објави 51 случај на перфориран дуоденален улкус, коишто успешно ги третирал со слободен оментален печ. Тој заклучил дека оменталниот печ е сосема доволен за затворање на перфорацијата на дуоденумот и дека рутинска гастроентеростомија не е потребна.

Оперативната техника се состоела од пласирање на три шева на местото на перфорација со парче слободен оментум над тие шевови, кои потоа ги врзувал, при што не го затворал перфорациониот отвор. [43].

Повеќе од 70 години од првичниот опис, модифицираната техника на Селан Џонс е златен стандард во третманот на перфориран пептичен улкус.

Денес хирурзите обично прво го затвораат перфорациониот отвор, а потоа над сутурната линија пласираат васкуларизирана петелка на оментум. Во хируршката пракса, хирурзите најчесто велат дека употребиле оментален печ по методата на Греам, но тие, всушност, користат васкуларизиран оментален печ опишан од Селан Џонс.

Во 1910 година, Драгутин-Карл Шварц, хрватски хирург роден во Вараждин, ја кажа познатата изрека дека без присуство на киселина, нема развој на улкус (no acid no ulcer). Овој аксиом стана правило во медицината во наредните децении и лекувањето на улкусот се базирало на овој принцип [44].

Хируршкиот третман на пептичната улкусна болест драматично се промени од 1881 година, кога Фон Ридигер прв направи гастроентеростомија на болен со дуоденален улкус [45, 46].

Првата успешна ресекција на желудникот, од страна на Кристиан Алберт Теодор Билрот во 1881 година, се смета за еден од најзначајните потфати во хирургијата, којшто може да се спореди со првата извршена трансплантација на срце, 80 години подоцна [47].

Хируршкиот пристап за пептичната улкусна болест со години беше оптоварен со проблемите поврзани со сепса и недостаток на анестезија, периоперативен морбидитет и морталитет, како и проблемите со „постгастректомискиот синдром“.

Поради лимитираното познавање на физиологијата на желудникот, гастроентеростомијата беше метода на избор до 1920 година, кога е воведена парцијална гастректомија. Во текот на 1930 и 1940 година, субтоталната гастректомија беше најкористена метода.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Пред 1940 година, главните хируршки процедури за гастродуоденален улкус биле гастроентеростомија и гастрична ресекција.

Почитувајќи го аксиомот на Шварц, хирурзите истражувале оперативни техники кои ќе доведат до редукција на киселината. Ова правило во изминатиот период по хируршки пат се остварувало со отстранување на улкусот со истовремена редукција на ацидосекреторната оксинтична слузница или со вагална денервација на желудникот или со комбинација на овие две хируршки методи. Операциите за пептичен улкус се планирале врз основа на мерење на излачената киселина во желудникот.

Концептот дека вагалната денервација ја редуцира киселината доведе до примена на хируршки процедури коишто вклучуваат отстранување на дел од вагусниот нерв со заедничко име ваготомиа.

Веројатно, еден од првите истражувачи на вагусниот нерв бил Марин од Александрија, од првиот век од н. е. Иако ниту еден од неговите оригинални списи не постојат, неговата работа е цитирана од Гален во неговото дело од вториот век од н. е., со наслов „За корисноста на делови од телото“.

За разлика од Марин и Гален кои ги опишале анатомските карактеристики на вагусниот нерв, неговата физиологија ја изучувал Павлов, кој ја идентификувал цефаличната фаза на гастричната секреција пред повеќе од еден век [48].

Бендамин Броди, во 1814 година, прв покажа намалување на гастричната секреција со вагална секција и истакна дека цервикална ваготомија кај куче, генерирана од вметнување на арсен во рана во бутот спречува мукозна секреција на желудник.

Филипс во 1823 година, објави обемни експерименти на зајаци и заклучи дека вагус ги контролира и секрецијата и празнењето на желудникот.

Во 1892 година Матју Жабуле во Франција ја изврши првата ваготомија кај човек. Тој воведо латеро-латерална гастродуоденостомија, во случај кога пилорусот и проксималниот дуоденум се со јака фиброза и големи лузни.

Во 1921 година, Андре Латарже во Лион направи детална студија на анатомијата на вагусниот нерв и примени теорија на целосно анатомски базирана ваготомија за третман на диспепсија. Латарже го истакнал проблемот на постваготомиска гастрична стаза и како дел од неговата постапка вклучи гастројејуностомија [49].

Во 1943 година, Лестер Рејнолд Драгштед во Чикаго, заедно со Ф. М. Овенс ја воведоа трункалната ваготомија како оперативно лекување на гастродуоденалниот улкус. Трункалната ваготомија вклучува пресекување на предната и задната гранка на вагусот (вклучувајќи ја и целијачната и хепаталната гранка).

Поради гастричната стаза и неприфатливо високата инциденца на ретенција на желудечна содржина со повраќање, набрзо на оваа метода е придодана и дренажна операција (пилоропластика или гастроентеростомија) [50].

Во текот на 1950-тите и 1960-тите години, хируршката заедница била фокусирана на основаноста на гастричната ресекција, наспроти ваготомијата со дренажа во лекувањето на гастродуоденалниот улкус. Застапниците на овие операции биле разочарани поради значителната инциденца на несакани ефекти коишто се развиле по гастричната ресекција и трункалната ваготомија со дренажа.

При ресекционите методи се јавувал дампинг и губиток на тежина, додека по трункалната ваготомија имало висока инциденца на дијареја и можна појава на калкулоза на жолчно кесе.

Во 1948 година, Френксон во Шведска и Џексон во САД воведоа селективна ваготомија при што вагалната инервација на црниот дроб и другите органи е зачувана, а денервацијата е ограничена само на желудникот.

Селективната ваготомија вклучува пресекување на предниот и задниот Латарјеов нерв (nn. Latarjet) со сочуввање на целијачната и хепаталната гранка на вагус. Притоа, се денервира и пилорус поради што истовремено е потребна и дренажна постапка.

Споредено со трункалната ваготомија во однос на клиничките резултати, селективната ваготомија не донесе никаква предност, поради што никогаш не стекна популарност.

Откритието на гастрин ги поттикнало хирурзите истовремено со ваготомијата да извршуваат и антректомија, со што се елиминира и цефаличната и гастричната фаза на секреција на киселина.

Ваготомијата со антректомија е во 90 до 95% ефективна во превенција на рекурентност на дуоденален улкус. За жал, постапката беше проследена со вознемирувачки број на постоперативни гастроинтестинални тегоби.

Поради недостаток на „совршена“ операција за пептичен улкус, продолжи понатамошно истражување за соодветна оперативна техника.

Барањето за поселективен пристап за намалување на гастричната секреција на киселина за да се избегнат компликациите од трункалната ваготомија и гастричната ресекција или дренажа доведе до развој на ваготомија на париеталните клетки.

Во 1957 година, Грифит и Харкинс во експериментална студија на 10 кучиња известија за, како што тие ја нарекоа, „парцијална ваготомија“, којашто ја изведуваа со пресекување на нервите на Латарже, гранки на вагус, кои инервираат групи на париетални клетки. Според нив, кај животните таквата ваготомија доведува до елиминација на цефаличната фаза на гастричната секреција, без постоење или со минимална гастрична стаза. И покрај тоа што по нив

„клиничката примена се чини изводлива“ и дека е ефикасна барем колку трункалната ваготомија, 10 години поминаа пред првата поселективна ваготомија да биде изведена на човек.

Парадоксално, овој концепт беше пошироко прифатен во други делови на светот, поради тогашното уверување во САД дека ваготомијата нужно мора да вклучува денервација на антрумот [51].

Во 1967 година Холе и Харт во Минхен воведуваат проксимална селективна ваготомија, којашто се разликува од селективната ваготомија по тоа што при оваа операција се пресекуваат гранките на вагусниот нерв кои ги инервираат само киселинско-секретирачките париетални клетки. Така, вагалните влакна кои го инервираат антрумот остануваат интактни. Холе и Харт истовремено правеле и пилоропластика [52].

Во 1970 година, Џонстон и Вилкинсон од Англија и Амдруп и Јансен од Данска во исто време, независно едни од други со разлика од неколку месеци, објавија употреба на ваготомиски техники без потреба од дренажна процедура [53, 54].

И ваготомијата на париеталните клетки (parietal cell vagotomy), воведена од Амдруп и Јансен и високоселективната ваготомија (highly selective vagotomy), воведена од Џонстон и Вилкинсон имаат иста цел, односно и двете постапки вклучуваат вагална денервација само на фундусот и корпусот на желудникот (области коишто содржат париетални клетки). Притоа се сочувуваат антралната пумпа и пилорниот сфинктер интактни, поради што не е потребна дренажна процедура.

Од воведувањето на двете постапки, проблемите со номенклатурата доведоа до конфузија во врска со постапката. Покрај ваготомија на париеталните клетки и високоселективна ваготомија, во употреба се суперселективна ваготомија и супраселективна ваготомија за да се опише иста операција.

Разликата е во тоа што при ваготомијата на париеталните клетки, прецизниот опсег на антрумот е „одбележан“ за време на операцијата. Високоселективната ваготомија е повеќе емпириска, но побрза постапка, која вклучува идентификација и зачувување на главните вагални нерви на антрумот, нервите на Латарже.

Џонстон и Вилкинсон користат анатомски обележја утврдени со нервот на Латарже да се дефинира нивната оперативна процедура, додека Амдруп и Јансен, од друга страна, користат рН испитување за да се утврдат границите на париеталната клеточна маса.

Терминот проксимална гастрична ваготомија (proximal gastric vagotomy) се користи за да ги претстави и двете техники, ваготомија на париеталните клетки и високо селективна

ваготомија, освен во случаи кога разликите во техниката се доволно важни за да се користат овие други термини.

Проксималната гастрична ваготомија е физиолошка антиулкусна операција којашто доведува до редукција на киселина.

Пресекувањето на гранките на вагусниот нерв коишто ги инервираат париеталните клетки доведува до 70 до 80% намалување на производство на базална киселина и 50 до 60% намалување на производство на максимална киселина. Редукцијата на киселина е слично на трункалната ваготомија. Антрумот на желудникот не е денервиран и празнењето на желудникот не е нарушено. Хепаталната и цефаличната гранка се сочувани. Постгастректомичните несакани ефекти, како дампинг и дијареја се ретки. Морбидитетот е помалку од 5%, а морталитетот во просек помалку од 1%, а прифатлива стапка на рецидив треба да е помала од 10%.

Од 1940-тите, воведен е концептот на непосреден дефинитивен хируршки третман на пептичниот улкус при итни, животозагрозувачки компликации.

Постојат добри докази дека при овие состојби проксималната гастрична ваготомија во комбинација со едноставно затворање на перфорацијата со печ, кај пациенти без ризик-фактори (одложен третман > 24 часа, предоперативна шокова состојба и сериозни придружни заболувања) е еднакво ефикасна како и при елективни состојби. Ова е поврзано со стапка на смртност помала од 1% и стапка на рекурентност на улкусот од 4 до 11%.

Непосредната дефинитивна улкусна хирургија при ургентни улкусни компликации не се здоби со голема популарност поради неоснованото чувство дека е поврзана со повисока стапка на смртност, отколку едноставното затворање на перфорациониот отвор. Многумина се согласуваат дека за непосредна дефинитивна хирургија, соодветен пристап е да се изберат само оние кои се без предоперативни фактори на ризик, при што, сепак, мора да се истакне дека во развиениот свет главната улога на хирургот во третманот на перфориран дуоденален улкус ќе продолжи да биде животоспасувачка операција кај стари, неспособни пациенти.

Во поголемиот дел од 1900-тите години се мислело дека начинот на живот е клучен етиолошки фактор во патогенезата на пептичниот улкус, при што стандарден третман кај овие пациенти се состоел од антациди, лесна исхрана, и промена на начинот на живот со одмор, релаксација и избегнување на стрес.

Сепак, заедно со фокусот на начинот на живот, исто така, беше препознаена важноста на киселината во патогенезата на улкусот, а антацидите беа фармаколошки агенси на избор до почетокот на 1970-тите.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Ефективно фармаколошко сузбивање на гастричната секреција на киселина започна со воведување на хистамин 2-рецептор антагонисти (Х2РА) во 1970 година, кои во голема мера ги подобрија клиничките резултати.

Хистамин е агонист, којшто игра клучна улога во регулирањето на разни физиолошки процеси и се наоѓа во телесните ткива. Дејствува на посебни места во организмот, познати како хистамински рецептори, кои ги има четири подвида: Х1, Х2, Х3, Х4.

Во желудникот, хистаминот го стимулира производството на желудечната киселина преку интеракција со Х2-рецепторите на париеталните клетки. Х2-рецептор антагонистите го намалуваат обемот и киселоста на желудечната течност со блокирање на Х2-рецепторите.

Сер Џејмс Блек, добитник на Нобелова награда за физиологија или медицина во 1988 година, во лабораторијата на фармацевтската компанија „Смит Клајн и Френч“ во Велика Британија, опиша постоење на хомогена популација на не-Х1 рецептори (non-H1 receptors) во гастричната слузница, кои тој ги нарече „Х2“ рецептори, и извести дека соединението буримаид, кое поседува имидазолан прстен на бочниот ланец, преку блокада на овие Х2-рецептори е способно да го инхибира лачењето на желудечната киселина. Во 1972 година, Блек со сор. синтетизираа соединението Циметидин, кој под трговско име Тагамет беше прв хистамински 2-рецептор антагонист (Х2РА) воведен во клиничка употреба [55, 56].

Развојот на хистаминските 2-рецептор антагонисти, беше огромен чекор напред во лекувањето на пептичната улкусна болест. Овие агенси драстично ја намалуваат продукцијата на киселина со минимални несакани ефекти, но со релативно кратко времетраење на дејство.

Сепак, клучното прашање беше без одговор: како стимулацијата на вагалните нерви, гастрин или хистамин, преку дејство на рецептори на мембрана и интраклеточни медијатори доведува до секреција на киселина во желудникот?

Експериментите врз оксинтички клетки на жаби, од страна на Гансер и Форте во САД, демонстрираа постоење на уникатен ензим во париеталните клетки: калиум - стимулирана аденозин трифосфатаза (К⁺ -АТРаза), која подоцна беше идентификувана кај цицачите и луѓето, како последен чекор во секреција на киселината – киселинска пумпа.

Во студиите што следеа, Сакс и сор. разјаснија дека има околу 1 милијарда париетални клетки во здрав желудник, кои се одликуваат со голем број митохондрии, што овозможува аденозин-трифосфатаза (АТФ) да го управува процесот на секреција на киселина, а исто така има тубуловезикули и секреторни каналчиња. Тие, исто така, покажаа дека по активирањето на париеталните клетки, голем дел од тубуловезикалната мембрана се вметнува во секреторната каналикуларна мембрана, носејќи со себе многу киселински пумпи, со што значително се зголемува секрецијата на киселина преку активирање на протонска или киселинска пумпа

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

(H⁺, K⁺ -АТРаза): за секој H⁺ јон испумпан од клетката надвор, K⁺ јон се пумпа во клетката внатре, што резултира со значителен рН градиент - од рН 7,3 во цитозолот на париеталните клетки до рН 1,0 во секреторниот канал.

Кога париеталната клетка е стимулирана, на апикалната мембрана доаѓа до зголемена пропустливост за хлоридните (Cl⁻) јони и се одвива дифузија на хлоридни јони во секреторните каналчиња, но за разлика од K⁺ јоните, хлоридните јони не се пумпаат назад во париеталните клетки.

Кон крајот на 1970-тите се појавија докази дека новооткриената протонска пумпа (H⁺/K⁺ АТП-аза), α , β -хетеродимерен ензим во киселинско-секреторната мембрана на париеталните клетки на желудникот е последната етапа во секрецијата на киселината.

Откривањето на локацијата, природата и молекуларната структура на киселинската пумпа доведе до развој на специфични инхибитори на протонската пумпа: SMN 131 (pyridylmethylthioacetamide) во 1971 година и неговите деривати тимопразол (timoprazole) во 1974 година, пикопразол (picoprazole) во 1976 година и на крајот омепразол (omeprazole) во 1979 година.

Омепразолот беше прв инхибитор на протонска пумпа (ИПП) воведен во комерцијална употреба.

Во 1988 година во Европа беше воведен како Лосек (Losec), а во 1990 година како Прилосек (Prilosec) во САД [57].

Омепразол вовеле нов пристап за ефикасна инхибиција на секреција на киселина и доста брзо се покажа дека е клинички супериорен во однос на хистаминските 2-рецептор антагонисти.

Оттогаш, за поефикасно делување воведени се и други инхибитори на протонската пумпа, меѓу кои: лансопразол од Такеда (Takeda), есомепразол од АстраЗенека (AstraZeneca), пантопразол од Бик Гулден (Byk Gulden), рабепразол од Езаи (Eisai) и други.

Овие соединенија дејствуваат со неповратна инхибиција на ензимот H⁺/K⁺АТП-аза во париеталните клетки на желудникот и се покажаа како многу силни инхибитори на гастричната секреција на киселина со долготрајно дејство.

И покрај огромниот придонес во третманот на пептичниот улкус, недостаток на овие лекови (Х₂РА и ИПП) е потребата од нивна континуирана примена. Прекин на нивна употреба доведува до повторување на улкусот кај поголемиот дел од пациентите.

Драматична промена во комплетниот алгоритам на третманот на пептичниот улкус се случи со откритието на улогата на *Helicobacter pylori* и нестероидните антиинфламаторни лекови во етиопатогенезата на пептичниот улкус.

Во почетокот на 1970-тите години, нестероидните антиинфламаторни лекови станаа достапни, и брзо беше забележано дека нивната хронична употреба доведува до гастритис и дуоденални улкуси кај многу пациенти, особено кај пациенти кои се постари и со повеќе здравствени проблеми.

Бактеријата *H. pylori* како причинител на пептичниот улкус беше откриена во 1982 година од страна на двајца научници од Австралија, Бери Маршал (Barry Marshall) и Робин Ворен (Robin Warren).

Во 1997 година, Центарот за контрола на болести и превенција во САД започна едукативна кампања насочена кон лекарите и пациентите за поврзаноста помеѓу *H. pylori* и пептичната улкусна болест и дека пептичните улкуси се излечливо инфективно заболување.

Во 2001 година, Чен со сор. покажа во рандомизирана контролна студија дека искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori*, го спречува дури и крвавењето од улкуси предизвикани од аспирин и други нестероидни антиинфламаторни лекови [58].

1.1.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА ПЕПТИЧНАТА УЛКУСНА БОЛЕСТ

Пептичниот улкус е локализирана гастроинтестинална лезија којашто е резултат на дејство на желудечна киселина и пепсин. Лезијата може да го вклучи мукозниот слој, субмукозниот слој или дури и мускулниот слој и ламина проприја на дуоденумот и желудникот. Пептичната улкусна лезија се карактеризира со тоа што лесно прави релапс, а тешко се превенира [59].

Етиопатогенезата на пептичниот улкус е многу софистицирана и е резултат на нерамнотежа помеѓу офанзивните (желудечна киселина, пепсин, *H. pylori* и НСАИЛ) и одбранбените фактори (мукус, бикарбонати и протоколот на крв во желудечната слузница).

Пред откривањето на *H. pylori*, патофизиологијата на гастродуоденалниот улкус беше фокусирана на абнормалности во лачењето на желудечната киселина и пепсин, како и сузбивањето на киселина, како стратегија за третман.

Разбирањето на патофизиологијата на пептичната улкусна болест е на раскрсница: механизмот на лезијата јасно се разликува помеѓу улкусот на дванаесетпалачното црево и улкусот на желудникот.

Во принцип, дуоденалните улкуси се резултат на хиперсекреција на желудечна киселина, додека кај пациентите со гастрични улкуси секрецијата е нормална или намалена.

Дуоденалниот улкус во суштина е болест поврзана со *H. pylori* и е главно предизвикана од зголемена количина на киселина и пепсин и гастрична метаплазија на дуоденалниот булбус [60].

Кај пациенти со дуоденална улкусна болест биле востановени три нарушувања на нормалната физиологија: оштетување на инхибиција на ослободување на гастрин од антралната слузница преку зголемена количина на киселина, зголемена базална и стимулирана секреција на киселина во корпусот на желудникот и зголемена количина на киселина во дуоденумот [61].

Откривањето на H. pylori и препознавањето на неговите ефекти врз гастричната физиологија, како и улогата на НСАИЛ во настанувањето на пептичната улкусна болест, значително го унапредува разбирањето на патофизиологијата на пептичната улкусна болест.

Гастричната хиперсекреција поврзана со гастрином кај Золинџер-Елисоновиот (Zollinger-Ellison) синдром, антралната Г-клеточна хиперплазија, зголемувањето на масата на париеталните клетки и физиолошката нерамнотежа помеѓу антагонистичките гастрични хормони, гастрин и соматостатин – сè уште е важно прашање кај пептичкиот улкус.

Исто така, познато е дека холинергичната хиперсензитивност и парасимпатичната доминација се поврзани со стимулација, не само на хлороводородна киселина, но, исто така, и на пепсин, којшто често е занемарен како кофактор во развојот на ерозивна лезија на гастричната слузница.

Хронична гастрична исхемија е основата на настанување на стрес улкуси кај пациенти на интензивна нега.

1.1.3.1. Регулација на гастрична секреција на киселина

Неколку специјализирани клетки во гастричната слузница придонесуваат за контрола на секрецијата на киселина.

Храната го стимулира ослободувањето на хормонот гастрин од антралните G клетки на желудникот. Гастринот делува на ентерохромафински-слични клетки (enterochromaffin-like cells – ECL) во корпусот на желудникот да ослободат хистамин, кој ги стимулира париеталните (оксинтични) клетки да лачат киселина. Гастринот, исто така, ги стимулира париеталните клетки директно и промовира раст на ентерохромафински-слични клетки, како и раст на париетални клетки.

Киселината го поттикнува ослободувањето на соматостатин од соматостатинските клетки во антрумот. Соматостатинот врши инхибиција на понатамошното ослободување на гастрин [62].

1.2. ГАСТРИЧНИ ПРОТЕКТИВНИ ФАКТОРИ – ГАСТРИЧНА МУКОЗНА БАРИЕРА

Гастричната слузница е постојано изложена на многу штетни фактори и материи. Се поставува прашањето на кој начин гастричната слузница го зачувува нејзиниот нормален интегритет наспроти штетните материи кои се лачат, односно, зошто јако киселата гастрична секреција не ја вари сопствената слузница.

И покрај постојаната изложеност на овие штетни фактори, под нормални услови, голем број одбранбени механизми го спречуваат локалното оштетување и го одржуваат структурниот и функционалниот интегритет на мукозата.

„Мукозна одбрана“ е термин којшто се користи за да се опишат различните фактори што овозможуваат слузницата да остане интактна и покрај честата изложеност на супстанции со широк опсег на температура, рН и осмоларност, како и на супстанции со хемиски или цитотоксични дејства и бактериски продукти што може да предизвикаат локални и системски воспалителни реакции. Мукозната одбрана зависи од повеќе фактори и може да се промени под влијание на многу супстанции и медијатори.

Всушност, оштетувањата на мукозата се случуваат постојано, но тие не доведуваат до клинички значајно нарушување на функцијата, па дури и на „бариерните“ својства на ткивото.

Причината за тоа е фактот дека постојат неколку „слоеве“ на мукозна одбрана, со секундарни компоненти, кои стануваат важни кога поповршните компоненти на одбраната се нарушени, како и поради многу брзиот процес на репарација при оштетување на епителот.

Покрај тоа, различните компоненти на мукозната одбрана може да се модулираат со бројни ендогени супстанции, вклучувајќи простагландини.

Крајниот резултат е дека системската циркулација е заштитена од инвазија на микроорганизми, нивни продукти и други токсини. Од друга страна, постојат одредени состојби при кои мукозната одбрана е оштетена, како по администрација на нестероидни антиинфламаторни лекови, што ја прави слузницата поподложна на оштетување.

Мукозната одбрана е динамичен процес. Кај здрави особи, отпорноста на гастричната слузница кон оштетување при присуство на иританти во желудникот се подобрува со зголемување на мукозниот проток на крв и излевање на слуз од површината на епителните клетки.

При некои услови постои смалена способност на овие адаптивни одговори, правејќи ја гастричната слузница поподложна на оштетување предизвикано од луминални иританти.

Кога бариерата е нарушена, гастричната слузница овозможува повратна дифузија (back diffusion) на желудечната киселина во мукозните клетки, што доведува до оштетување на мукозата.

Моментално постои генерална согласност дека скоро сите гастродуоденални улкуси се резултат на аномалија на мукозната бариера.

Во последниве години, вниманието се фокусира на H. pylori и НСАИЛ-аспирин како важни причини за оваа абнормалност на бариерната функција. Ретко, улкусот на горниот

гастроинтестинален тракт се припишува на прекумерното лачење на хлороводородна киселина, во споредба со примарното оштетување на самата бариера.

1.2.1. ИСТОРИСКИ ПОДАТОЦИ

Уште во 1772 година Џон Хантер поставил хипотеза за вродена отпорност на желудникот кон аутодигестија, којашто ја опишува како „животен принцип“. Овој „животен принцип“, според Хантер, зависи од континуирана циркулација на крв низ ткивото на желудникот [63].

Вилијам Боумонт во 1833 година, опиша внатрешна обвивка на желудникот, кој е „често покриен со многу тенка просирна леплива слуз, која го обвива целиот орган“. Боумонт, оваа своја обсервација ја документирал врз основа на забележувањата кој ги направил на пациент со прострелна рана и отворена гастрична фистула. Овој мукусен слој го опишал дека е со видливо алкална природа и е со доста различен изглед и физички карактеристики [64].

Во 1853 година, Рудолф Вирхов постави хипотеза дека киселината во сокот на желудникот дифундира назад во мукозата, каде претходно била неутрализирана од циркулирачката алкална крв.

Се претпоставувало, дека гастричните улкуси се последица на рестрикцијата во локалното снабдување со крв, што резултира со неефикасна неутрализација на апсорбираната киселина, што доведува до локализирани подрачја на аутодигестија [65].

Во 1856 година, Клод Бернард ја истакнува очигледната непропустливост на гастричната слузница кон пепсин. Бернард, исто така, укажува на важноста на динамичниот квалитет на гастричниот површински епител, за којшто тврди дека, откако е уништен, се обновува со голема леснотија. Според Бернард епителот, а особено лепливата слуз што го покрива, го заградува гастричниот сок и делува како вазна направена од порцелан [66].

Во 1860 година, Џорџ Харли, на кој му се припишува првичната хипотеза за заштитната природа на мукусниот слој, изјавува дека главно, ако не и единствено, слузта е таа која го штити желудникот од хемиска реакција од сопствениот гастричен сок [67].

Постоењето на гастричната секреција на бикарбонати е предложено уште во 1892 година од страна на данскиот физиолог Ширбек. Во серија на целосно контролирани експерименти кај кучиња, Ширбек покажа дека ингестијата на храна не ја зголемува само секрецијата на киселина, туку и количината на луминалниот CO₂.

Кратко потоа, во 1898 година, Иван Павлов укажува дека алкалниот мукус, којшто ја обвива гастричната мукоза, ја неутрализира луминалната киселина.

Околу 50 години подоцна Френклин Холандер, поставил хипотеза дека желудникот е заштитен од секрецијата на сопствената киселина со динамична двокомпонентна слуз-мукозна бариера. Холандер и неговите соработници ги дефинирале физичките и хемиските

карактеристики на компонентите на слуз од оваа бариера (алкален слој на слуз), како и брзо регенерирачкиот епител, кој тој го гледа како втора линија на одбрана (втора компонента) [68].

Во 1955 година, Чарлс Код и Хорас Девенпорт објавија серија од експерименти под наслов „Функционалното значење на гастричната мукозна бариера за Натриум“ и го предложија терминот „гастрична мукозна бариера“ со намера да ја објаснат релативно малата количина хлороводородна киселина која се враќа назад во слузницата („back-diffuses“), и заедно со Сколер укажаа дека нарушувањето на оваа бариера претставува почетен чекор во создавање на лезија на мукоза.

Код и Девенпорт сметале дека гастричната мукозна бариера, формирана на апикалната мембрана на површинските клетки, заедно со цврстите врски коишто ги поврзуваат соседните клетки, се одговорни за слабата пропустливост на мукозата кон јоните [69].

Девенпорт во подоцнежната работа дополнително го истражувал концептот на гастричната мукозна бариера и во серија од експерименти, со почеток во 1964 година, ја демонстрирал способноста на различни агенси, како аспирин, еугенол, масни киселини и алкохол за да ја зголемат повратната дифузија на водородни јони во гастричната слузница.

Метаболно зависната секреција на бикарбонати (HCO_3) од интактна гастрична слузница беше првпат прикажана во средината на 1970-ти од Флемстром и сор., а потоа беше прикажана и во дуоденумот. Стабилен, неизмешан слој, добиен од површината на мукусот, се претпоставува дека е предуслов за одржување повисок рН на епителната површина од оној во киселиот раствор во луменот [70].

Присуство на јак слој на мукусен гел прицврстен на гастрична и дуоденална слузница првпат беше директно демонстриран во раните 1980-ти од страна на Ален и сор. преку визуелизација на нефиксирани делови на мукозата и реолошки студии [71].

Во исто време, доказ за постоење на гастродуоденална мукус-бикарбонат бариера за луминалната киселина дојде од испитувањата на рН градиентот на гастричната мукозна површина од страна на Турнберг и сор. и на Сајлен и сор. и на дуоденалната мукозна површина од Флемстром и Кивилаксо.

Истражувањата на Вејн и Роберт документираа дека простагландините ги регулираат скоро сите аспекти на гастричната мукозна одбрана. Простагландините се група на масни киселини, првпат изолирани од фон Ојлер во 1936 година, од семена течност на човек [72].

Подоцна, се покажа дека простагландините влијаат врз главните компоненти на гастричната мукозна бариера: го одржуваат интегритетот на епителот и протокот на крв во мукозата, се јаки инхибитори на адхерентноста на леукоцитите за ендотелот при воспаление на мукоза и се

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

промотери на улкусното заздравување. Тие ги зголемуваат бикарбонатите и мукусната секреција и ја намалуваат пропустливоста на гастричната мукозна бариера и киселинската повратна дифузија (back-diffusion). Оваа извонредна способност на простагландините да ја намалат лезијата на гастричната мукоза се нарекува „цитопротекција“, термин воведен од Роберт [73].

1.2.2. ЛОКАЛНИ МЕХАНИЗМИ НА ГАСТРИЧНАТА МУКОЗНА ОДБРАНА

Гастричната мукозна бариера е повеќеслоен систем, којшто вклучува преепителна мукус-бикарбонат-фосфолипидна „бариера“, епителна „бариера“ (површни епителни клетки поврзани со цврсти врски) и субепителна компонента, која вклучува проток на крв и нерви [74].

1.2.2.1. Преепителна мукус-бикарбонат-фосфолипидна бариера

Од првите експериментални докази за мукус (слуз)-бикарбонат бариерата, коишто беа објавени пред околу три децении, оваа бариера е јасно утврдена како клучна компонента на гастродуоденалниот мукозен заштитен механизам против штетните агенси [75].

Таа ја претставува првата линија на мукозната одбрана и е формирана од мукусен гел, бикарбонати (HCO_3^-) и површински фосфолипиди, кои ја покриваат површината на слузницата.

Слузта (мукусот) која се излачува на површината на голем дел од желудникот извршува значајна структурна улога во создавање на стабилен, граничен слој на епителната површина, којшто овозможува површинска неутрализација на хлороводородната киселина и одржување на речиси неутрален рН на епителната површина, а делува и како физичка бариера против луминалниот пепсин со што се избегнува протеолитичка дигестија на епителот [76, 77].

Слузта делува и како лубрикант, со што се намалува физичкото оштетување на епителот од проголтани супстанции, но и како стапица за бактерии, на кој начин слузта може да ја намали способноста на бактериите да имаат пристап до епителот.

Мукусот се состои од вискозен, еластичен, адхерентен и транспарентен гел којшто се излачува со апикална експулзија од површината на епителните, слуз секретирачки клетки, кои се во изобилство во вратниот дел на желудечните жлезди.

Составен е од околу 95% вода и приближно 5% муцински гликопротеини и ја покрива целата гастроинтестинална слузница, а неговата луминална површина е обложена со тенок слој-филм на сурфактант фосфолипиди со јаки хидрофобни својства.

Затоа, уништувањето на мукусниот гел и фосфолипидниот слој со улцерогени материи (како аспирин и жолчни соли) доведува и до повратна дифузија на киселина (back diffusion) и до оштетување на мукозата [78].

Ефикасноста на заштитните својства на мукусната бариера не зависи само од структурата на гелот, но исто така и од количината или дебелината на слојот којшто ја покрива површината на слузницата.

Дебелината на овој слој е резултат на динамична рамнотежа помеѓу неговата секреција и ерозијата настаната од механичката сила на дигестивниот процес и од протеолитичката деградација, особено од луминалниот пепсин во желудникот.

Средната дебелина на адхерентниот гастричен мукусен слој кај луѓето е 180 микрони, опсег 50-450 микрони.

Во споредба со други гастроинтестинални секрети, адхерентниот мукус гел модел е физички уникатен. Истражувањата покажаа дека адхерентниот мукус гел на желудникот, дуоденумот и на дебелото црево е добро дефиниран вискозноеластичен гел и е стабилна супстанца, која не се раствора при разредување [79].

Мукоидната капа на врвот на оштетената и репарирана мукоза е првенствено составена од фибрински гел со некротични клетки и остатоци од адхерентен мукусен слој од неоштетената слузница. Оваа мукоидна капа е три до четири пати подебела од адхерентниот мукусен гел.

Утврдено е дека гастричните и дуоденалните епителни клетки кај цицачи активно лачат бикарбонати во луменот [80].

Капацитетот на секрецијата на бикарбонати од мукозата на проксималниот дуоденум кај човекот е пет пати поголем од гастричната секреција на бикарбонати [81].

Бикарбонатите се излучуваат од површината на епителните клетки и нивната улога е да ја неутрализираат дифузијата на киселината во стабилниот, адхерентен слој на слуз.

Тие треба да се квантитативно доволни за одржување на приближно неутрална рН вредност ($\sim 7,0$) на мукус-мукозниот спој.

Бикарбонатната секреција од апикалната мембрана на епителните клетки е посредувана од страна на $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -анјонскиот изменувач, а стимулирана е од различни фактори, вклучувајќи простагландини (преку EP1 рецептори), луминална киселина, кортикотропин-ослободувачки фактор, мелатонин, урогванилин и орексин А.

Бикарбонатите излучени од епителот може да се концентрираат на површината на слузта, создавајќи микросредина со рН вредност поблиску до неутралност од таа што е во луминалниот гастричен сок.

Оваа секреција е во интеракција со површинскиот слој на мукусен гел, со којшто ја сочинува првата линија на мукозната одбрана [82, 83].

Кога е совладана мукус-бикарбонат бариерата или разградена при различни состојби, се вклучуваат следните заштитни механизми, како епителната репарација и одржувањето и дистрибуцијата на мукозниот проток на крв.

1.2.2.2. Епителна бариера

По мукус-бикарбонат бариерата, следната линија на мукозната заштита е составена од континуиран слој на површински епителни клетки, кои лачат слуз и бикарбонати и произведуваат простагландини (PGS), протеини на топлотен шок, тролистен фактор на фамилија пептиди со изглед на детелинка (trefoil factor family peptides - TFFs) и кателицидини.

Експериментално намалување на ефикасноста на мукус-бикарбонат слојот, обично не резултира во оштетување на епителот. Ова може да е поврзано со својството на епителните клетки на желудникот да останат интактни и функционални и кога се постојано изложени на високи концентрации на киселина. Изложеност на апикалната површина на овие клетки на раствор со рН вредност 2 за повеќе од 4 часа не ги оштетува клетките. Меѓутоа, базолатералната мембрана на овие клетки е многу чувствителна на киселина, и тие се оштетуваат и кога се изложени на раствор со рН вредност од само 5,5.

Површинските епителни клетки се меѓусебно тесно поврзани со цврсти врски, формирајќи континуирана бариера, којашто ја спречува повратната дифузија на киселина и пепсин.

Оваа епителна бариера служи за да го одвои дигестивниот лумен (надворешната средина) од внатрешниот дел на организмот. Нејзината главна улога е да ја одржи селективната размена на различни супстанции (секрет, хранливи материи, итн.) помеѓу овие два оддела и да обезбеди заштита на организмот од навлегување на микроорганизми и други егзогени антигени, првенствено присутни во храната.

Двата клучни елементи на епителната бариера, епителните клетки и меѓуклеточните врски (јаки врски), обезбедуваат два вида трансепителијален транспорт: меѓуклеточен и параклеточен [84].

Поради присуство на фосфолипиди на површината, епителните клетки се хидрофобни и затоа ја отстрануваат киселината и воденорастворливите штетни агенси.

Различните функции коишто ги обавуваат епителните клетки на желудникот се остваруваат во услови на непријатна луминална животна средина, која може да содржи до 150 mm HCl и агресивни протеази, кои се способни за дигестија, како и разни штетни патогени [85].

Уште една карактеристика којашто ја прави гастричната лигавица отпорна на лезии е нејзината релативна „младост“ т.е. човечката гастрична лигавица се обновува на секои 2-4 дена. Способноста да се заменат старите клетки на континуирана и брза основа, без да постои значителен прекин на континуитетот на епителот и бариерната функција може да се припише

на процесот на истиснување на клетки. Клетките кои ја окружуваат апоптотичната клетка постепено ја стегаат таа клетка на базата сè додека апоптотичната клетка повеќе не е прикачена за базалната мембрана.

Оваа брза поправка се нарекува „реституција“, и таа вклучува миграција на здрави епителни клетки од желудечните јами преку оголената базална мембрана.

Простагландините (PGS), исто така, се синтетизираат од страна на гастричните мукозни епителни клетки преку метаболизмот на арахидонската киселина со дејство на циклооксигеназа (COX).

Способноста на егзогените простагландини да ја ослабат или дури целосно да ја спречат мукозната лезија предизвикана од корозивни супстанции, како што се апсолутен етанол, концентрирана жолчка или хиперосмоларни раствори се нарекува „цитопротекција“. Веќе долго време е познато дека простагландинот E₂ и простаглицлинот имаат „цитопротективни“ ефекти врз гастроинтестиналниот епител и затоа можат да бидат од клучно значење во одржувањето на интегритетот на желудникот. Утврдено е дека инхибицијата на нивната синтеза доведува до намалување на гастричен проток на крв и гастрична мукозна лезија.

1.2.2.3. Субепителни компоненти (микроциркулација и сензорна инервација)

Регулацијата на гастричната мукозна микроциркулација игра важна улога во одржувањето на желудечниот интегритет, особено за доставување на кислород и хранливи материи и отстранување на токсични материи. Дополнително, гастричната мукозна одбрана е регулирана, барем делумно, од страна на централниот нервен систем и хормоналните фактори.

1.2.2.3.1. Мукозен проток на крв

На ниво на мускуларис мукоза, повеќето гастрични артерии се гранаат во капилари, кои влегуваат во lamina propria и се движат нагоре во близина на гастричните glandularни епителни клетки. На дното на површинските епителни клетки, капиларите конвергираат во колекторни венули.

Ендотелијалните клетки, коишто ги обвиваат овие микросадови, продуцираат NO и простаглицлин (PGI₂), кои дејствуваат како моќни вазодилататори, со што ја штитат гастричната мукоза од оштетување и сузбивање на штетните ефекти на разни вазоконстриктори, вклучувајќи ги леукотриен C₄, тромбоксан A₂ и ендотелин. Покрај тоа, NO и PGI₂ ја одржуваат виабилноста на ендотелните клетки и ја инхибираат тромбоцитната и леукоцитната адхезија во микроциркулацијата, со што се спречува микроисхемијата.

Кога гастричната слузница е изложена на иританси или киселинска повратна дифузија, се јавува масовно и брзо зголемување на протокот на крв во мукозата. Овој процес овозможува отстранување и разредување на повратно дифузирачката киселина и отстранување на штетните агенси.

Реституцијата, процес во кој денудирани области на мукоза се покриени со брзо мигрирање на клетки од соседната слузница, исто така, зависи во голема мера од соодветен проток на крв.

Зголемувањето на протокот на крв се смета за клучен механизам за спречување на гастрично мукозно клеточно оштетување, додека намалувањето на протокот на крв доведува до развој на некроза на ткивото. Зголемувањето на протокот на крв во мукозата е посредувано со ослободување на NO. Има експериментални докази коишто покажуваат дека NO ја штити гастричната слузница од оштетувања предизвикани од етанол или ендотелин 1, додека инхибиција на синтезата на NO ја појачува мукозната повреда [86].

Исто така, забележано е дека и H₂S има заштитно дејство за гастричната мукоза и ја штити од оштетување. Конкретно, ова соединение ја намалува експресијата на тумор некроза факторот (TNF) за намалување на адхезијата на леукоцитите за васкуларниот ендотел [87].

1.2.2.3.2. Сензорна инервација

Гастричната слузница и субмукозните садови се инервирани од периферни аферентни сензорни неврони коишто формираат густ плексус на мукозната база. Аферентните неврони претставуваат систем кој е потребен кога гастричната слузница е загрозна од штетни агенси.

Нервните влакна, коишто потекнуваат од овој плексус, одат заедно со капиларните садови и стигнуваат до базалната мембрана на површинските епителни клетки. Овие нерви може да детектираат луминална киселост или повратна дифузија на киселина преку киселински-сензорни канали. Активирање на такви сензорни нерви модулира контрактилен тонус на субмукозните артериоли, со што се регулира протокот на крв во мукозата.

1.2.2.3.3. Неврохормонални механизми

Гастричната мукозна одбрана, барем делумно, е потпомогната од механизми активирани од страна на централниот нервен систем и хормонални фактори [88].

Експериментални студии покажале дека централната активација на вагус стимулира секреција на мукус и ја зголемува интрацелуларната рН на површинските епителни клетки во желудникот.

Хормонски медијатори, вклучувајќи гастрин-17, холецистокинин, тиреотропин-ослободувачки хормон, бомбесин, епидермален фактор на раст (EGF), пептид YY и неурокинин А, играат значајна улога во регулирањето на гастричните заштитни механизми, кои може да ослабнат

поради аблација на аферентните нерви, блокада на рецепторот на калцитонин ген асоциран пептид (CGRP) и инхибиција на синтеза на NO [89].

Се покажа дека гликокортикоидите претставуваат потенциен гастропротективен фактор против оштетување. Антагонистите на гликокортикоидите ја зголемуваат сериозноста на стрес-индуцирани ерозии, што ја потврдува заштитната улога на овие хормони за време на стрес.

Механизмите преку кои гликокортикоидите ги вршат своите заштитни ефекти вклучуваат одржување на хомеостаза на гликоза, зголемување на проток на крв и мукусна секреција, како и ослабување на гастричен мотилитет и микроваскуларна пермеабилност [90].

1.2.2.3.4. Мукозно клеточно обновување

Интегритетот на гастричниот епител се одржува со постојан процес на клеточно обновување од страна на мукозните прогениторни клетки. Овие клетки се изложени на континуирана, добро координирана и контролирана пролиферација, којашто гарантира замена на оштетените или старите клетки на епителната површина. Процесот на комплетна епителна обнова трае околу 3 до 7 дена, додека целокупната замена на жлездените клетки трае со месеци.

1.3 ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС - ГАСТРИЧНИ АГРЕСИВНИ ФАКТОРИ

Многу фактори кои се директно поврзани со нарушување во мукозната одбрана може да ја променат епителната бариера и да поттикнат формирање на мукозна лезија, од кои најважни се H. pylori, нестероидните анти-инфламаторни лекови, цигарите, алкохолот, реактивни кислородни видови, како и различни хемиски соединенија. Нивните ефекти врз гастричната бариера претставуваат важни механизми во патогенезата на гастричните улкуси, хроничниот гастритис и други гастрични заболувања, кои често се генерирани преку нерамнотежата помеѓу агресивните и дефанзивните фактори.

1.3.1. HELICOBACTER PYLORI

1.3.1.1. Историски податоци

Во 1875 година Ботчер и Летул претпоставиле дека улкусите се предизвикани од бактерии [36]. Клебс во 1881 година забележува присуство на микроорганизми во луменот на гастричните жлезди [92].

Во 1889 година, Валери Јаворски, професор по медицина на Јагелонскиот универзитет во Краков, Полска, беше првиот кој во детали опиша спирални организми во седимент на испирок добиен од луѓе. Меѓу другото, тој истакна бактерија со карактеристичен изглед на спирала којашто тој ја нарекол *Vibrio rugula* и посочил дека би можела да има патогена улога

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

во гастрично заболување. Јаворски претпоставувал дека овие организми во вид на „полжав“ или „спирала“ се наоѓаат само во ретки случаи [93].

Во 1892 година, италијанскиот патолог Џулио Бизозеро опишува присуство на спирални микроорганизми поврзани со вакуоли во клетки на гастричната слузница во кучиња.

Во исто време, неколку други лекари објавија сооднос меѓу присуството на спирални бактерии во желудечниот сок и горнодигестивните заболувања.

Во 1938 година Џејмс Денџес опиша „спирохети“ во примероци од желудник добиени со аутопсија [94].

Во 1940 година Фридберг и Барон открија „спирохети“ во 13 од 35 примероци од гастректомија [95].

Џон Ликудис, доктор по општа пракса од Грција, уште во 1958 година ги лекувал пациентите со пептична улкусна болест со антибиотици, долго време пред да биде докажано дека доминантна причина за пептичната улкусна болест е бактерија.

Стир во 1975 година опиша бактерии тесно поврзани со епителот на желудникот кај случаи со гастричен улкус и предложи причинско-последична врска. Ултраструктурните илустрации покажале дека бактериите се спирални [96].

Меѓутоа, поради неможноста за добивање на свежи примероци на гастрично ткиво и лабораториска култура на гастрични бацили во тоа време овие наоди беа заборавени.

Во раните 1970-ти со доаѓањето на фибер оптичката ендоскопија, истражувачите почнаа да известуваат за присуство на грам-негативни бацили кај 80% од пациентите со гастрични улкуси за кои во тоа време се верувало дека се соеви на *Pseudomonas*, кои се чест загадувач на каналите на ендоскопите. Тешкотиите за изолирање и култивирање на овие бактерии го правеле невозможно нивното изучување.

Во 1979 година Робин Ворен (Robin Warren), патолог од Кралската болница во Перт, идентификувал мали спирални бактерии во антрумот на желудникот. Тој ги забележал кај околу 50% од пациентите од кои биле земени биопсии. Притоа Ворен констатирал дека во гастричната слузница во близина каде што се гледаат бактериите секогаш се присутни знаци на воспаление.

Во 1981 година, Бери Маршал (Barry Marshall), доктор на специјализација по интерна медицина, по препорака на началникот на одделот за гастроентерологија на Кралската болница во Перт се приклучува во работата на Ворен.

Во 1982 година Ворен и Маршал, направиле пилот-студија на 100 последователни пациенти кои биле подложени на рутинска гастроскопија, при што на секој пациент му се земале 2

биопсии. Едниот примерок се испраќал на хистопатолошко испитување, а другиот примерок во микробиолошка лабораторија за култура.

По многубројните неуспешни обиди, конечно при продолжен викенд за Велигден изолираа колонии на спирални бактерии во петриевите садови кои случајно ги оставиле во инкубатор и беа првите кои успеаја да добијат култура на спирални бактерии, од гастрична биопсија добиена од пациенти со горно гастроинтестинални заболувања.

Маршал и Ворен ги презентираа своите наоди пред Лекарскиот колегиум на Кралската болница во Перт. Нивната студија не беше добро прифатена. Повеќето доктори беа скептични во врска со нивните наоди. Од многуте забелешки, една од главните беше за поврзаноста на гастритисот и дуоденалните улкуси. Во тоа време преовладувало мислењето дека гастритисот е поврзан со гастрични улкуси, не со дуоденални улкуси.

Ворен и Маршал поднесоа апстракт од нивните истражувања за презентација на состанокот на Гастроентеролошко друштво на Австралија, кој беше отфрлен. Очигледно, комисијата оценила дека студијата на Ворен и Маршал не е доволно важна за да биде презентирана на состанокот.

Маршал и Ворен нивниот апстракт го доставија до Меѓународната работилница за *Campylobacter* во Брисел. По завршување на пилот-студијата, Ворен и Маршал ја предадоа својата работа на медицинскиот журнал, Лансет (*The Lancet*). Уредниците првично не беа подготвени да го публикуваат трудот, бидејќи не можеа да најдат рецензенти кои веруваа во нивните резултати.

Импликацијата дека инфективен агенс може да биде причина на пептична улкусна болест беше револуционерна идеја во тие години, и таа беше пречекана со скептицизам од страна на медицинската заедница.

Мартин Скиров, претседател на *Campylobacter* конференцијата во Брисел, беше контактиран за овој проблем. Тој ја повтори работата на Ворен и Маршал во својата лабораторија и доби слични резултати.

Во јуни 1984 година, Ворен и Маршал во Лансет го објавија својот труд со наслов „Неидентификувани закривени бацили во желудникот кај пациенти со гастритис и пептичен улкус“[97].

Маршал ги продолжил истражувањата при што наишол на една студија направена на Мајо Клиника во 1950 година. Во оваа студија, желудник од жртви во сообраќај или од пациенти со делумна гастректомија бил испитуван за присуство на гастритис и улкус. Истражувачите откриле изненадувачки висок број на примероци кои покажале присуство на гастритис. Од оние со дуоденални улкуси, 100% (n = 250), имале гастритис. Оваа студија ја подржувала хипотезата на Ворен и Маршал.

Од понатамошното проучување на литературата Маршал се информирал дека ацидоредуирачките лекови и покрај тоа што ги олеснуваат симптомите, не ги излекуваат улкусите. Стапките на релапс биле високи. Циметидин, најчесто употребуван лек за намалување на киселина во тоа време, го помогнувал заздравувањето на улкусната лезија, но не ја излекувал болеста.

Маршал дополнително бил заинтригиран кога прочитал дека колоидниот бизмут субцитрат значително ги намалува стапките на релапс кај пациентите со гастрични улкуси. Маршал претпоставил дека ако лекот ја намалува стапката на релапс за гастрични улкуси и ако бактериите можат да предизвикаат гастрични улкуси, тогаш колоидниот бизмут субцитрат треба да има антимикробни особини.

За да ја провери оваа претпоставка, Маршал потопил диск филтер-хартија во колоиден бизмут субцитрат, а потоа го ставил во средината на Петриев сад инокулиран со *H. pylori*. Неколку дена подоцна, околу диск-хартијата постоела јасна зона на инхибиција додека циметидинот немал ефект. Ова беа дополнителни докази коишто ја поддржуваа бактериската теорија за појава на улкус [98].

Сепак, за потврдување на хипотезата на Ворен и Маршал требаше да се докаже причинско-последична врска помеѓу *H. pylori* и развој на гастритис.

За да ја докаже оваа хипотеза Маршал направил експеримент врз себе (self-ingestion) со голтање на бактериска култура.

Претходно тој успешно лекувал пациенти со гастритис со употреба на антибиотици, знаејќи дека *H. pylori* е чувствителен на неколку антибиотици, меѓу кои и на антибиотикот метронидазол. Културата којашто требало да ја испие била изолирана од човек со дијагностициран активен гастритис, кој по применетиот двонеделен третман со бизмут и метронидазол се излечил од болеста.

Прво, Маршал се подложил на ендоскопски преглед. Резултатот, покажал дека нема воспаление. Еден месец подоцна, откако направил претходна премедикација со антиацидниот лек, циметидин, Маршал испил 30 мл пептонска супа којашто содржела *H. pylori* од 3-дневна култура, изолирана од погореспоменатиот пациент.

Седум дена откако се напиел од бактерискиот коктел, Маршал се разболел и почнал да повраќа. По десет дена, сè уште доста болен, тој бил подложен на втора ендоскопска биопсија на желудникот. Резултатите, на негово големо задоволство, открија гастритис и присуство на *H. pylori*. Неколку дена подоцна, на инсистирање на неговата сопруга, Маршал започнал со антибиотски третман.

Набргу потоа, неговите симптоми исчезнале. Маршал бил подложен на дополнителна ендоскопија со биопсија, при што ниту еден од хистолошките пресеци не покажа присуство на *H. pylori* затоа што тој бил целосно исчезнат. Третманот и излекувањето беа со бизмутови соли и метронидазол.

Овој експеримент ги исполни Коховите постулати за поврзаноста меѓу *H. pylori* и заболувањата на горниот гастроинтестинален тракт [99].

Поради силните докази за важноста на *H. pylori* во етиологијата на ПУБ, кои се акумулираа по многу години истражување од страна на Ворен, Маршал, и други до 1994 година, медицинската заедница почна да ја прифаќа бактериската теорија за ПУБ.

Поради фенотипски причини, како спиралниот облик, мотилитетот, растот под микроаерофилни услови и изолација од алиментарниот тракт, организмот е класифициран како член на родот *Campylobacter* и беше наречен *Campylobacter pyloridis*, а потоа *Campylobacter pylori*. Сепак, стана јасно дека *Campylobacter pylori* значително се разликува од другите членови на родот во однос на клеточните масни киселини, недостатокот на метилиран менаквинон, антимикуробна осетливост и секвенци на рибозомална рибонуклеинска киселина.

Во 1989 година, беше предложен нов род, *Helicobacter*, и *Campylobacter pylori* беше преименуван во *Helicobacter pylori* [100].

Родот сега вклучува голем број на „гастрични“ и „не-гастрични“ *Helicobacter* видови. Класификацијата на бактерии во новиот род се базира главно на хомологија поголема од 90% од нуклеотидната секвенца во 16S рибозомална РНК молекула [101].

Следствено на овие наоди, Маршал и Ворен почнаа да ги проучуваат начините за искоренување на оваа бактерија кај пациенти со пептичен улцер.

Како резултат на нивното откритие, пептичната улкусна болест се измени од хронична, повторувачка болест со непозната етиологија, во инфективно излечливо заболување [102].

На 3 октомври 2005 година, на Каролинскиот институт, Робин Ворен и Бери Маршал ја добија Нобеловата награда за физиологија или медицина, за првпат од 1928 година за откритие на бактерија како причинител на заболување [103].

Членовите на одборот го сумираа нивниот придонес во науката со следните зборови: „извонредно и неочекувано откритие дека воспаление на желудникот, како и гастричниот и дуоденалниот улкус, се резултат на инфекција на желудникот со бактеријата *H. pylori*“.

Откривањето на *H. pylori* е едно од најсензационалните откритија во историјата на пептичната улкусна болест, што драматично го смени лекувањето на ова заболување [104].

1.3.1.2. Хеликобактер пилори и пептична улкусна болест

Изолацијата и идентификацијата на *H. pylori* доведе до истражување на улогата на воспалението и со него поврзаната каскада на цитокини во гастричната секреција на киселина [105].

H. pylori доведува до пептичен улкус преку оштетување на гастричниот мукус и мукозната бариера и преку зголемување на гастричната секреција на киселина.

H. pylori го избегнува нападот од страна на имунолошкиот систем на пациентот и предизвикува хронично воспаление со бавен развој преку неколку механизми.

H. pylori може да ја оштети мукозната одбрана со намалување на дебелината на слуз гел слојот, преку намалување на мукозниот проток со крв и преку интеракција со гастричната слезница во текот на сите фази од инфекцијата.

Инфекцијата со *H. pylori* може да ја зголеми гастричната секреција на киселина со производство на различни антигени, фактори на вирулентност и растворливи медијатори. *H. pylori* предизвикува воспаление со што се зголемува париеталната клеточна маса и следствено, капацитетот за лачење киселина.

Кај пациентите со инфекција со *H. pylori* е зголемено нивото на гастрин и при одмор и при стимулација со оброк и е намалено производството на желудечната слуз и дуоденалната мукозна секреција на бикарбонати, што фаворизира формирање на улкусна формација.

Кога *H. pylori* е присутен во желудникот или дуоденумот, тој продуцира токсини, кои предизвикуваат инфламаторен одговор кој може да доведе до мукозна атрофија, што епителните клетки ги прави склони кон оштетување од киселината.

H. pylori цитотоксин-поврзан ген, *CagA*, исто така, има важна улога: тој ги попречува сигналните патишта на гастричните епителни клетки, а со тоа регулира клеточни одговори и веројатно придонесува за нарушување на бариерата на апикалниот спој, секрецијата на интерлеукин-8 и фенотипските промени на гастричните епителни клетки [106].

Пациенти со дуоденален улкус предизвикан од инфекција со *H. pylori* се карактеризираат со антрум-предоминантен гастритис, којшто го стимулира зголеменото ослободување на гастрин од антралната слезница, што е придружено со зголемена продукција на киселина.

Зголеменото ослободување на гастрин е предизвикано од инфекција која ја оштетува киселинско посредуваната, инхибиторна контрола на ослободувањето на гастрин. Покачените нивоа на гастрин го стимулираат здравиот, неинфламиран, неатрофичен, киселинско-секретирачки регион на желудникот да лачи прекумерни количества на киселина. Зголемениот гастрин, исто така врши трофични ефекти врз оксинтичната слезница, предизвикувајќи хиперплазија и на париеталните клетки и на ентерохромафин-слични клетки

(enterochromaffin-like cells). Овие трофични промени на слузницата доведуваат до подобрување на нејзината способност да лачи киселина.

Зголемената секреција на киселина доведува до зголемување на количината на киселина во дуоденумот, што резултира со развој на гастрична метаплазија во булбусот на дуоденумот, и на крајот до развој на улцерација [107].

Кај гастрични улкуси, долгогодишна инфекција со *H. pylori* во желудникот придружена со јако воспаление на желудникот доведува до разлагање на гастричниот муцин, нарушување на јаките врски помеѓу гастричните епителни клетки и до изумирање на гастричните епителни клетки.

Хроничен, суперфицијален и атрофичен гастритис доминира кај пациентите со гастрични улкуси, при што дури и нормално ниво на киселина може да биде поврзано со улцерации на мукозата.

И кај двете локации, улкусот е поврзан со дисбаланс помеѓу заштитните и агресивните фактори, со воспаление како водечка причина за оваа нерамнотежа.

Кога *H. pylori* го инфицира желудникот, може да произведе цитотоксин-асоциран ген А (CagA), вакуолизирачки цитотоксин А (VacA), уреаза, муколитички ензим, липаза и фосфолипаза кои можат да ја оштетат гастричната мукоза и бариера, и на крај во комбинација со желудечна киселина и пепсин да доведат до пептичен улкус.

Вакуолизирачки цитотоксин А (VacA) се експресира во *H. pylori* и доведува до вакуолна дегенерација на гастричната лигавица преку интерферирање со транспорт на јони протеини, на пр. вакуолна АТФ-аза. Цитотоксин-асоцираниот ген А протеин (CagA) е надрегулиран во VacA+ соевите и е поврзан со активноста на VacA. 60 до 70% на соевите на *H. pylori* експресираат CagA и со тоа ги индуцираат клетките на домаќинот да произведуваат цитокини, да ја зголемат воспалителната реакција и да ја оштетат гастричната слuzница. CagA е имуноген и предизвикува гастричните епителни клетки да произведат интерлеукин-8 (IL-8), којшто предизвикува силна имунолошка реакција што доведува до гастрична мукозна лезија.

H. pylori произведува уреаза. Овој ензим е локализиран на површината и во цитоплазмата на *H. pylori* и ја хидролизира уреата во амонијак.

Амонијакот може да ја намали содржината на муцин во мукусот и да го уништи интегритетот на јони во мукусот, и крајно да ја намали функцијата на мукусната бариера што доведува до повратна дифузија на водородни јони (back diffusion) во сидот на желудникот и до ерозија на мукозата.

Висока концентрација на амонијак може да предизвика вакуолна дегенерација на клетките.

Амонијакот, исто така го зголемува рН на површината на епителните клетки. Како резултат на тоа, се зголемува лачењето на гастрин. Гастринемидата ги стимулира париеталните клетки на секреција на желудечна киселина. Перзистентната гастринемидата доведува до зголемување на бројот на париеталните клетки и понатамошно производство на желудечна киселина.

Желудечната киселина е јак агресивен фактор и предизвикува формирање на улцерација. Уреаза, исто така, може да предизвика директно оштетување на ткивото на домаќинот.

H. pylori може да произведе фосфолипаза А, којашто може да ги хидролизира липидите и фосфолипидите во мукусот и на тој начин да ја оштети заштитната функција на мукозната бариера.

Липополисахаридите произведени од страна на *H. pylori* може да ги стимулираат гастричните епителни клетки да секретираат интерлеукин 8 (IL-8), кои може да предизвика локална воспалителна реакција во инфицираниот желудник. Липополисахаридите, исто така, го стимулираат лачењето на пепсиноген во гастричната лигавица. Пепсинот ги хидролизира протеините во гастричната лигавица, поттикнува оштетување на епителот и предизвикува улцерација.

1.3.1.3. Механизми и фактори на колонизација

H. pylori е во состојба да го колонизира човечкиот желудник. *H. pylori* има различни механизми да ја избегне одбраната на домаќинот, како што се способноста да се одржи во кисела гастрична средина и против перисталтиката на желудникот, и притоа да доведе до хронична инфекција [108].

H. pylori е во состојба да преживее во киселата средина на желудникот преку производство на ензимот уреаза (никел металоензим). Со овој ензим може да се објасни извонредната способност на бактеријата за колонизирање на гастричната слузница и преживување во кисела средина. Уреазата ја катализира хидролизата на уреата присутна во гастричниот сок во амонијак (NH₃), јаглерод диоксид и хидроксилни јони [109].

Амонијакот се претвора во амониум со земање протон (H⁺), којшто остава само хидроксил јон. Хидроксил јонот потоа реагира со јаглерод диоксид, за производство на карбонат, којшто ја неутрализира гастричната киселина.

H. pylori го експресира и уре1, протеин кој ја транспортира уреата во цитоплазмата на бактеријата.

Со овој механизам, *H. pylori* ја неутрализира околната желудечна киселина и се штити од силниот ацидитет на желудникот. Од друга страна, иако неутрализирањето на гастричната киселина и користи на бактеријата, метаболити од уреазната активност се токсични за гастричните епителни клетки. Создадениот амониум реагира со хипохлорити произведени од

активираните неутрофили, при што се формираат високо токсични монохлорамини (NH_2Cl) во желудникот, што е белег на инфекцијата со *H. pylori*.

Всушност, инхибицијата на уреазата на *H. pylori* доведува до значително намалување на оваа токсичност, што укажува на тоа дека амонијакот е барем делумно одговорен за цитотоксичноста поврзана со оваа бактерија. Покрај тоа, хидроксидните јони, исто така, се сметаат токсични за гастричните епителни клетки [110].

H. pylori се движи преку мукусот на желудникот и може да адхерира на епителните клетки со користење на различни протеини коишто наликуваат на адхезин (adhesin-like proteins). *H. pylori* може да помине низ желудникот и без да ја колонизира слузницата [111].

Откако ќе адхерира на епителните клетки, *H. pylori* предизвикува силен одговор на имунолошкиот систем. Овој одговор не доведува до отстранување на бактеријата, но предизвикува развој на хронично воспаление.

Покрај активноста на уреазата, дополнителни и важни фактори на вируленцијата на соевите на *H. pylori* се нивниот спирален облик и подвижноста на нивните флагели, што ги прави отпорни на перисталтичкото испирање на гастричната содржина и им овозможува да перзистираат во мукозниот слој. Флагелите овозможуваат движење на бактериите, а обликот ја прави возможна пенетрацијата на *H. pylori* во муцинскиот слој, каде што доаѓа во контакт со гастричните епителни клетки.

Покрај тоа, овој патоген произведува други ензими вклучувајќи каталаза, оксидаза, протеаза, и фосфолипаза, а исто така синтетизира специфични адхезивни протеини кои му овозможуваат да се придржува на слузницата и епителните клетки.

Прилепувањето на *H. pylori* за гастричната лигавица се претпоставува дека е важен чекор во поттикнување на активното воспаление на мукозниот слој. Сепак, недостасуваат структурни докази кои покажуваат квантитативен однос помеѓу адхеренцијата на *H. pylori* и тежината на гастричната мукозна инфламација.

H. pylori содржи неколку адхезини коишто овозможуваат тој да адхерира за епителните клетки. Ова прицврстување го активира IL-8, кои, заедно со бактериските антигени, привлекуваат полиморфи и моноцити и предизвикуваат акутен гастритис.

Антиген-презентирачки клетки ги активираат лимфоцитите и други мононуклеарни клетки, коишто се привлечени од воспалената слузница, што предизвикува хроничен суперфицијален гастритис и иницира цитотоксичен или антиген-продуцирачки Т-клеточен одговор. Инфекцијата се воспоставува во рок од неколку недели по примарната изложеност на *H. pylori*. По оваа иницијална колонизација се случуваат многу хемиски, биохемиски и имунолошки реакции, кои се од значење за прогресија на инфекцијата и развојот на болеста [112].

Резултатите покажуваат дека овие микроорганизми, коишто јако адхерираат за епителната површина, се константно долго и цврсто намотани бацили. Хистолошки, оние примероци на гастрична слузница со цврсто адхерирани микроорганизми покажуваат тешка форма на гастритис. Микроорганизмите на *H. pylori* со поголема должина индуцираат повисоко ниво на секреција на интерлеукин-8. Исто така, постои значајна корелација помеѓу статусот на цитотоксин-асоцирачкиот протеин и адхерентноста на *H. pylori* [113].

Инфекцијата со *H. pylori* во гастричната мукоза стимулира локално производство на голем број проинфламаторни и имуномодулаторни цитокини, неутрофилна инфилтрација, специфични Т-и Б-клеточни одговори и развој на гастрични лимфоидни фоликули.

По искоренување на инфекцијата со *H. pylori*, мукозниот инфламаторен одговор се повлекува. Инфилтрирачките неутрофили, веројатно се еден од главните медијатори на оштетување на мукозата [114].

Опишани се промени во секрецијата на IL-8, IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta [115].

Овие цитокини се произведени и од имунолошкиот систем и од епителните клетки. Одговорот на клетките на домаќинот зависи од производството на *H. pylori* вирулентни фактори [116].

1.3.1.4. Микробиолошки карактеристики

1.3.1.4.1. Морфолошки карактеристики

H. pylori е грам-негативна, микроаерофилна бактерија, со облик на буквата S или со спирален облик и со отворено заоблени краевина на примероци од гастрична биопсија [117].

Оптимален раст се случува во присуство на 5-15% кислород. Долга е 2,4-4,0 μm со дијаметар 0,5 до 1,0 μm и има периодичност од 1 до 2 μm [118].

Има глатки површини и 2 до 6 униполарни флагели, коишто излегуваат од еден од неговите заоблени краевина. Флагелата мери 2,5 μm во должина и околу 30 nm во дебелина и има карактеристичен терминален булбус. Секоја флагела се состои од централно влакно обвиткано со флагеларна обвивка. Влакното главно се состои од полимер на 53-kDa (80 базни пар) флагелин протеин; завршува проксимално во базалното тело, кое е поврзано со цитоплазматска мембрана. Обвивката е формирана од липиден двоен слој, којшто се протега како директно продолжение на бактериската надворешна мембрана.

Бактеријата покажува извонредна подвижност во вискозни раствори, а флагелите играат главна улога во оваа подвижност.

Кога се култивира на тврд медиум, бактеријата е во форма на прачка; спиралните форми се ретки или отсутни. По продолжена култура во цврста или течна средина, обично доминираат кокоидни форми [119,120].

На електронски микроскоп, кокоидните форми имаат изглед на буквата U со двата краја споени со мембранозна структура и се метаболички активни. Сепак, не можат да бидат култивирани ин витро.

1.3.1.4.2. Геном, плазмиди и разновидност на соеви

Во 1997 година, *H. pylori* стана трета бактерија чиј геном беше целосно секвенциониран, а во 1999 година, стана прва бактерија, за која биле секвенционирани геноми на два различни соја во рамките на видот. Секвенционирани се геноми на: сојот 26.695 од пациент со гастритис, сојот J99 од пациент со дуоденален улкус, и HPAG1 сојот од пациент со хроничен атрофичен гастритис [121, 122].

Соевите 26.695, J99 и HPAG1 имаат кружен хромозом од 1.667.867 базни парови (БП), 1.643.831 и 1.596.366, соодветно.

Процентот на геном-кодирачки секвенци на соевите 26.695, J99 и HPAG1 е околу 92%, а тие содржат 1552, 1495 и 1536 предвидени гени за кодирање протеини, соодветно. Големината на геномот на *H. pylori* се движи од 1,6 до 1,73 МВ.

Споредбата на трите геномски секвенци откри дека генетската организација е слична во сите три соеви.

Од 6 до 7% од гените се специфични за секој сој, а речиси половина од овие гени се групирани во еден хиперваријабилен регион [123].

H. pylori покажува значајна разновидност во секвенците на повеќе гени, вклучувајќи ги и оние кои кодираат структурна уреаза, флагелин, вакуолизирачки цитотоксин и СаgА.

Во последните години, се користи генетска и геномска технологија, како и популациска генетска анализа, за да се испита структурата на популацијата и генетската варијабилност на овој патоген [124].

Околу 40% од *H. pylori* содржат плазмиди, кои се со големина од 1,5 до 23,3 kb. Плазмидите не се поврзани со ниту една биолошка карактеристика на бактериите.

1.3.1.4.3. Дишење и метаболизам

H. pylori покажува гликозо-киназна активност, којашто е поврзана со бактериската клеточна мембрана. Покрај тоа, идентификувана е ензимска активност карактеристична за пентозо фосфатен пат и се чини дека *H. pylori* е способен да катаболизира D-гликоза. *H. pylori* поседува специфични транспортери за D-гликоза; некои карактеристики на транспортниот систем на гликозата изгледа се уникатни [125].

H. pylori покажува активност на циклусот на уреата, што може да послужи за отстранување на вишокот на азот од бактериските клетки. Entner-Doudoroff-овата патека е докажана кај *H. pylori*.

Фумарат редуктазата е од суштинско значење за метаболизмот на *H. pylori* и како таква претставува можна цел за терапевтска интервенција [126].

Покачено ниво на CO₂ потребно за раст на *H. pylori* ин витро, делумно може да биде резултат на активноста на ензимот ацетил коензим А карбоксилаза [127].

Клетките на *H. pylori* содржат полифосфатни гранули, коишто може да функционираат како резервен извор на енергија во бактериите поврзан со дегенериран епител, каде егзоген извор на енергија може да биде отсутен [128].

1.3.1.4.4. Клеточен ѕид, надворешна мембрана и липополисахариди

Составот на клеточниот ѕид на *H. pylori* е сличен на оној на други грам-негативни бактерии. Се состои од внатрешна (цитоплазматска) мембрана, периплазма со пептидогликан и надворешна мембрана. Надворешната мембрана се состои од фосфолипиди и липополисахариди (ЛПС). ЛПС, обично се состојат од липид А, јадро со олигосахарид, и О бочен ланец.

О бочниот ланец на *H. pylori* може да фукозилира и да ги имитира Луис антигените на крвните групи, да ја помага молекуларната мимикрија на антигените на домаќинот и да е асоциран со автоимуно воспаление [129].

О антигенот, исто така, може да имитира и други антигени на крвните групи [130].

Липополисахаридот на *H. pylori* има ниска биолошка активност, особина којашто може да помогне во перзистентноста на инфекцијата.

Молекуларната мимикрија помеѓу липополисахаридите на *H. pylori* и домаќинот, базирана на Луис антигени, може да придонесува за патогенезата. Експресијата на Луис антигени на површината на липополисахаридите, може да ја прикрие бактеријата и на тој начин да и помогне во преживувањето. Имитирајќи ја гастричната лигавица на домаќинот, *H. pylori* не само што експресира Луис x и y, туку одреден дел на експресија одговара на Луис фенотипот на домаќинот, што укажува на избор на организми адаптирани за домаќин [131].

Идентификувани се многубројни протеини на надворешната мембрана (outer membrane proteins-OMPs), чијашто молекуларна маса се движи од 31 до 80 kDa.

Содржината на протеините на надворешната мембрана на *H. pylori* е структурно слична на онаа на другите видови на *H. pylori*, но значително различна од оние кои се таксономски

поврзани: *Campylobacter* spp. и *Escherichia coli*. *H. pylori* се чини дека нема пептидогликански поврзани протеини [132].

Уреаза и HspB, хомолог на GroEL протеин на *Escherichia coli*, обилуваат со ОМР препарати. На култура на *H. pylori*, во раната експоненцијална фаза, во периодот на клеточното удвојување, уреазата, HspB и каталазата се наоѓаат исклучиво во цитоплазмата, додека на крајот на експоненцијалната фаза на култура, уреазата и HspB се поврзуваат со бактериската површина на нов начин: овие протеини се ослободуваат од цитоплазмата со бактериска автолиза и се апсорбираат на површината на друга интактна бактерија, што е овозможено со уникатните карактеристики на надворешната мембрана [133].

1.3.1.4.5. Нутритивни потреби

Свежи изолати на *H. pylori* најдобро растат во микроаеробни услови со оптимален раст при вредност на O₂ од 2 до 5%, и дополнителна потреба од висока влажност и 5 до 10% CO₂. Во анаеробни услови *H. pylori* расте слабо, ако воопшто и има раст. Растот се одвива на 34 до 40° C, но не и на 25 °C со оптимална на температура од 37 °C.

Нема потреба за H₂, иако тој не е штетен за растот. Повеќе лаборатории користат стандардни микроаеробни услови од 85% N₂, 10% CO₂, и 5% O₂ за култура на *H. pylori*.

Иако неговото природно живеалиште е киселата гастрична слузница, *H. pylori* се смета за неутрофилна бактерија, која кратко ќе преживее изложеност на Ph од 4. Растењето се случува во релативно тесен опсег на рН вредност од 5,5 до 8,0, со оптимален раст при неутрален рН.

H. pylori е чувствителен микроорганизам и за култура бара сложен базален медиум (цврст или течен) со некој суплемент, како крв, хем, серум, јаглен, пченкарно брашно, жолчка од јајце или емулзија [134].

Во оваа насока, дополнување на медиумите со циклодекстрини овозможува одличен раст на *H. pylori* [135].

За рутинска изолација и култура на *H. pylori* најчесто се користи цврст медиум, кој се состои од колумбија или бруцела агар, дополнет со лизирана крв од коњ или овца или, пак алтернативно, телешки серум на новороденче или фетус.

Течните медиуми обично се состојат или од бруцела, Mueller-Hinton, или мозочно-срцев бујон, дополнети со 2 до 10% телешки серум или 0,2 до 1,0% циклодекстрин, често заедно со некој додаток на антибиотска мешавина.

Изолирањето на *H. pylori* од примероци од гастрична биопсија е многу тешко и не е секогаш успешно. Често се користи селективен медиум за да се подобри неговата ефикасност. Се додаваат антибиотици, како што се ванкомицин, триметоприм, налидиксична киселина,

колистин и амфотерицин Б. Културите треба да се проверат од 3 до 14 ден. *H. pylori* формира мали (1 мм), просирни мазни колонии [136].

По успешниот раст, изолатите на *H. pylori* имаат тенденција да се прилагодат на условите за раст, кои се користат во лабораторијата. Генерално, добар раст може да се постигне следните 1 до 3 дена на инкубација, кога се користат референтни соеви и лабораториски адаптирани изолати на *H. pylori*. Треба да се напомене дека кога еднаш културата достигне стационарна фаза, стапката на раст рапидно опаѓа, со појава на кокоидни форми [137].

Оптимална одржливост бара користење култури стари помалку од 48 часа, со повеќе од 90% клетки со спирален облик.

1.3.1.5. Фактори на вирулентност

Вирулентноста на соевите на *H. pylori* варира во зависност од производство на токсини. Ова производство е резултат на присуството на гени-фактори на вирулентноста. Најважни фактори на вируленција, кои се поврзани со болестите на желудникот се *CagA* (цитотоксин асоциран ген) и *VacA* (вакуолизирачки цитотоксин А).

Улогата на бактериските фактори на вирулентност, како што се вакуолизирачкиот цитотоксин (*VacA*), цитотоксин-асоцираниот ген (*CagA*) и липополисахаридите (ЛПС) во патогенезата на инфекцијата со *H. pylori* интензивно се изучува.

Други вирулентни фактори на *H. pylori* се уреаза, (игра важна улога во неутрализација на гастричната секреција на киселина), флагелите (од суштинско значење за движењето преку мукозниот слој), супероксид дисмутаза, и адhezини кои му помагаат на *H. pylori* да адхерира за мукозните епителни клетки [138, 139, 140].

Мукозниот имунолошки одговор на домаќинот, кој вклучува активирање на неутрофили, Т-клетки и комплемент, исто така се предмет на испитувања. И двата, бактерискиот и факторот на домаќинот, најверојатно, ќе играат клучна улога во клиничкиот исход на инфекцијата со *H. pylori* [141].

И *VacA* и *CagA*, се цитотоксини кои се инјектираат и се излачуваат од *H. pylori*. И двата фактора на вирулентност се полиморфни и влијаат на многу клеточни патишта на домаќинот. Овие комбинации можат да придонесат за разлики во тежината на болеста кај населението.

Анализата на геномската секвенца доведе до идентификација на гените кои ги кодираат овие вирулентни фактори групирани во т.н. остров на патогеност (*cagPAI*). Тоа е геномски регион кој содржи околу 30 гени, вклучувајќи и гени за тип IV секреторен систем.

Соевите на *H. pylori* коишто произведуваат *CagA* се поврзани со зголемен ризик од тешка гастрична патологија во споредба со *CagA* негативни соеви. Опишано е инјектирање на бактериски протеини во гастричните клетки од тип IV бактериски секреторен систем (мулти-

молекуларен комплекс кој ја посредува транслокацијата на бактериските фактори во клетката на домаќинот). На овој начин, CagA протеинот може да влезе во внатрешноста на клетките на домаќинот и да стимулира клеточна сигнализација преку интеракција со неколку протеини на домаќинот. Оваа интеракција доведува до зголемување на цитокини и производство на регулаторна молекула.

Иако е присутен во повеќето цитотоксични соеви, CagA не е потребен за експресија на вакуолизирачки цитотоксин [142].

1.3.1.5.1. Остров на Cag патогеност (cag pathogenicity island - cag PAI)

Островот на Cag патогеноста (Cag pathogenicity island - Cag PAI) е 40 kb на ДНК сегмент. Содржи околу 32 гени, кои кодираат тип IV бактериски систем на секреција. Присутен е во околу 60-70% од западните соеви на *H. pylori* и речиси во 100% од источно-азиските соеви на *H. pylori* [143, 144].

Откривањето на т.н. Cag остров на патогеност во *H. pylori* открива како коменсалните бактерии се здобиваат со корисни својства кои им даваат превласт во односот помеѓу бактеријата и домаќинот. Гените содржани во Cag остров на патогеност, кодираат протеини коишто му овозможуваат на *H. pylori* пренос на молекули на цитозол во гастричните епителни клетки на домаќинот и интерферирање и сметање на сигналните патишта на клетката на домаќинот.

Иако сите видови на *H. pylori* предизвикуваат гастритис, видовите кај кои е присутен островот на Cag патогеноста (Cag+) се со зголемен ризик за тешки форми на гастритис, атрофија, дисплазија, и гастричен аденокарцином во споредба со видови кои го немаат Cag островот на патогеност (Cag-) [145, 146].

H. pylori Cag- видови се наоѓаат претежно во мукусно-гелниот слој, додека Cag+ видови се наоѓаат во непосредна близина или се прилепени на гастричните епителни клетки, што покажува дека cag генотипот влијае на топографијата на колонизацијата во желудникот [147].

H. pylori носи систем на секреција тип IV кодиран од островот на Cag патогеност (CAG-PAI), којшто се користи за испорака на бактериски ефекторни молекули на гастричните епителни клетки на домаќинот и индукција на синтеза и секреција на хемокини, како што се интерлеукин-8 (IL-8).

CagE е структурна компонента на функционалниот тип IV секреторен систем и деактивирањето на овој генетски продукт ја прекинува испораката на протеините на *H. pylori* во клетките на домаќинот.

Друга компонента на системот за лачење, CagL, функционира како специјализиран бактериски адхезин, кој се поврзува со $\alpha 5\beta 1$ интегрин рецепторите и ги активира, предизвикувајќи

испорака на бактериски ефекторни молекули во цитоплазмата на клетките на домаќинот [148].

По адхерирањето на *H. pylori* на епителните клетки на желудникот, секретониот систем Cag тип IV експресиран од страна на CAG PAI „инјектира“ воспалително-поттикнувачки агенс, пептидогликан во епителните клетки на желудникот [149].

Инјектираниот пептидогликан е забележан од страна на интрацитоплазматска молекула за препознавање на патогени модели - Nod1 (nucleotide binding oligomerization domain 1), кој потоа го стимулира производството на проинфламаторни цитокини MIP-2, β -defensin, IL-8, нуклеарен фактор κ B (NF- κ B), p38 и ERK [150, 151].

Исто така, Nod1 активиран од пептидогликанот на *H. pylori* го регулира и производството на тип I интерферон (IFN), кој најверојатно влијае на Th1 клеточната диференцијација [152].

Два важни вирулентни фактори на *H. pylori* силно поврзани со гастрични и дуоденални болести се цитотоксин асоциран ген (CagA) и вакуолизирачки цитотоксин, VacA.

1.3.1.5.2. CagA

CagA е веројатно најдобро проучениот фактор на вирулентност на *H. pylori* и е единствен познат ефекторен протеин кој се инјектира во клетките на домаќинот.

CagA е 120-145 kDa високо имуноген протеин кодиран од страна на генот CagA, кој се наоѓа на едниот крај на островот на патогеност CAG PAI. По инјектирање на CagA во епителните клетки од страна на CAG PAI тип IV секретониот систем, CagA се подложува на тирозинска фосфорилација на Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) структура во регионот 3' и имитира протеини на клетки на домаќинот со врзување и активирање на повеќе фактори на сигнализација [153, 154].

Во експерименти ин витро со користење на гастрични епителни клетки ко-култивирани со *H. pylori* е увидено дека неколку гени во CAG PAI островот на патогеност се вклучени во IL-8 индукција [155].

Има се повеќе докази дека инфекција со соеви на *H. pylori* кои го содржат генот CagA се поврзани со поголем инфламаторен одговор и зголемен ризик од појава на потешки болести на желудникот од соеви кои не го содржат генот CagA.

CagA генот е маркер за присуство на Cag островот на патогеност, и присуството на CagA позитивни видови на *H. pylori* може да ги идентификува лицата со зголемен ризик за развој на гастроинтестинални заболувања [156].

CagA е присутен во ~70% од соевите во светот, но оваа стапка географски варира помеѓу 90-95% во земјите во Источна Азија (Јужна Кореја, Кина, Јапонија), до само околу 40% во

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

западните земји (Австралија, САД, Англија). Присутен е само во видови на *H. pylori* кои се поврзани со тешки форми на гастродуоденални болести (тип I).

CagA протеинот содржи тирозин фосфорилирани структури (глутамат-пролин-изолеуцин-тирозин-аланин, EPIYA) во рамките на карбоксил-терминалниот варијабилен регион на протеинот [157].

До денес, четири различни EPIYA структури се идентификувани во рамките на карбоксил-терминалниот полиморфен регион на CagA. Овие структури се назначени како EPIYA-A,B,C или D и се разликуваат по аминокиселинските бочни секвенци. Повеќето варијанти на CagA во светот содржи EPIYA-A и B структури, додека EPIYA-C структури претежно се наоѓаат во соевите на *H. pylori* присутни во западните земји (Европа, Северна Америка и Австралија).

EPIYA-D структурите се наоѓаат, речиси, исклучиво во источноазиските соеви на *H. pylori* (Јапонија, Кореја и Кина) и се фосфорилираат во поголема мера од сите други EPIYA структури [158].

Соевите на *H. pylori* кои содржат EPIYA-D структури предизвикуваат значително поголема продукција на IL-8 од епителните клетки на желудникот во споредба со тие кои носат западен ABC-тип CagA [159].

1.3.1.5.3. Vac A

VacA е уште еден важен фактор на вирулентност на *H. pylori*. Овој бактериски токсин со повеќе активности е растворлив протеин и е вметнат во клеточната мембрана на домаќинот, поттикнувајќи цитоплазматска вакуолизација во еукариотските клетки. Првпат бил опишан од страна на Лонк [160].

VacA генот кој го кодира вакуолизирачкиот цитотоксин е присутен во сите видови на *H. pylori*, но активен токсин произведуваат само 50% [161].

Бернард со сор. покажа дека биолошката активност на VacA протеинот се зголемува при негова изложеност на кисела средина од рН околу 4. Киселинско активираниот цитотоксин (VacA) се смета за важен фактор за зголемување на мукозната лезија предизвикана од инфекција со *H. pylori* [162].

Форсит со сор. укажува дека разликите во нивоата на транскрипција меѓу соевите на *H. pylori* може да бидат фактор којшто придонесува за различни фенотипови на вакуолизирачки цитотоксин [163].

VacA има многу клеточни ефекти ин витро, и тоа: индуцира вакуолизација на епителни клетки, предизвикува митохондријално оштетување кое доведува до апоптоза, намалува трансепителијален отпор, инхибира Т-клеточна пролиферација, и активира патишта на митогенски активирани протеин (МАП) киназа.

Иако изгледа дека VacA формира канали во неколку различни мембрани, едно од најважните нејзини целни места е митохондријалната внатрешна мембрана. Изгледа дека VacA користи една ретка интрацелуларна патека во митохондриите, каде токсинот се внесува и ја деполаризира внатрешната мембрана за да ја наруши митохондријалната динамика и клеточната енергетска хомеостаза како механизам за ангажирање на апоптотичниот апарат во клетките на домаќинот.

Ремоделирањето на гастричната средина од VacA, се чини дека, е добро регулирано преку дејството на ефекторниот протеин CagA од типот IV, којшто делумно ги ограничува цитотоксичните ефекти на VacA во клетките колонизирани од *H. pylori* [164].

Околу 50% од соеви на *H. pylori* произведуваат цитотоксин кодиран од VacA, којшто доведува до вакуолизација на еукариотските клетки.

Атертон и сор. извршиле карактеризација на 59 различни изолати на *H. pylori*, при што укажуваат на постоење на три различни фамилии на VacA сигнални секвенци (s1a, s1b и s2) и две различни фамилии на средниот регион алели (m1 и m2).

Притоа ги идентификуваат сите можни комбинации на овие VacA региони, со исклучок на s2/m1. Овој организациски мозаик значи дека ин виво се случува рекомбинација помеѓу VacA алели. Видовите s1/m1 ин витро произведуваат повисоко ниво на цитотоксична активност од s1/m2 видовите. Ниту еден од 19 вида s2/m2 нема произведено видлива цитотоксична активност.

Присуството на CagA (цитотоксин-асоциран ген) е тесно поврзано со присуство на VacA сигнална секвенца вид s1.

Во нивните резултати, 91% од пациентите кои имале или имаат пептичен улкус носат тип s1, додека само 10% од типот s2 имале или имаат пептичен улкус.

Всушност, повеќето соеви на *H. pylori* со s1 вид VacA сигнална секвенца и m1 вид VacA среден регион предизвикуваат видна клеточна вакуолизација, додека соевите со сигнална секвенца s2 вид и m2 вид среден регион не предизвикуваат цитотоксични ефекти [165].

S2/m1 соеви се наоѓаат само спорадично.

1.3.1.5.4. Флагели и Уреаза

Флагели и уреaza на *H. pylori* се важни фактори кои се вклучени во првичната колонизација на гастричната слузница и се присутни во сите соеви на *H. pylori*.

1.3.1.5.5. BabA и SabA

H. pylori кодира два различно експресирани адхезини кои се врзуваат за сијалична киселина (sialic acid-binding adhesins) BabA и SabA.

BabA генот беше клониран од Илвер во 1998 година. Три BabA алели биле идентификувани, но се уште не е познато дали BabA алели се присутни во сите видови на *H. pylori*. Два од овие алели, babA2 и BabB, кодираат функционални протеини.

Присуство на BabA ген е поврзано со зголемена преваленција на гастрични улкуси и карцином на желудник во Луис Б позитивни особи. BabA често коегзистира со vacA s1 и CagA алели.

SabA врзувачкиот адхезин за сијалична киселина, го препознава сијалил Луис А антигенот (sLex and sLea). SabA ја зголемува густината на колонизација кај пациенти кај кои недостасува Leb, што ја покажува неговата важност како адхезин.

1.3.1.5.6. Други протеини на надворешната мембрана

H. pylori има околу 30 други протеини на надворешната мембрана коишто можат да послужат како адхезини, но само неколку се со познати функции. Познато е дека AlpA и AlpB се врзуваат за ламининот на домаќинот. Нивното присуство модулира инфламаторен одговор на стаорци преку непознати механизми. Не е познато дали варијабилноста во alpAB генетската секвенца или експресија има влијание на човечките болести. OipA (надворешен воспалителен протеин, познат и како НорН) е протеин на надворешна мембрана кој функционира како адхезин.

Повеќето CagA позитивни соеви поседуваат експресиона форма на OipA, што го прави тешко одвојувањето на клиничките ефекти на oipA од оние на CagA.

Од експериментите на животни ин витро и ин vivo јасно се гледа дека OipA е поврзан со зголемено производство на IL-8 и канцерогеност. Инактивирање на OipA кај канцерогените соеви на *H. pylori* ја елиминира туморогенезата кај стаорци. Ова може делумно да се објасни со намалена нуклеарна транслокација на бета-катенин индуцирана од мутирани соеви кај кои недостасува OipA. Бета-катенинот има важна улога во процесот на карциногенеза на желудникот.

1.3.2. НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ (НСАИЛ)

1.3.2.1. Историски податоци

Историски гледано, нестероидните антиинфламаторни лекови имаат свое потекло во откритието дека одредени растенија и нивни екстракти олеснуваат болка, треска и воспаление [166].

Листовите и кората на врбата се споменуваат во стари ракописи од Асирија, Сумерија и Египет како лек против болка и грозница, а старогрчкиот лекар Хипократ пишува за медицинските својства на врбата во V век п.н.е. Индијанците ја користеле за многу медицински намени.

Во 1763 година, лековитите својства на врбата биле забележани од страна на свештеникот Едвард Стоун од Англија, кој во писмото (општо признато како прв научен опис) до грофот од

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Маклсфилд, претседател на Кралското друштво, опишува успешно лекување на пациенти со треска со 20 зрна (околу 1 g) прав од врба во драм вода (74 капки) на секои 4 часа.

Во 1828 година, професорот по фармација на Универзитетот во Минхен, Јохан Андреас Бихнер, успеал да добие мала количина на жолт материјал, со прочистување на екстракт од кора на врба.

Една година подоцна, активниот екстракт од кората, бил изолиран во кристална форма за првпат, од страна на францускиот фармацевт Анри Леро, кој го подобрил процесот на прочистување и добил салицин во кристална форма [167].

Набргу потоа, во 1838 година, италијанскиот хемичар, Рафаеле Пирија, успеал да го одвои комплексот во чиста состојба и да го идентификува фармаколошки активното соединение, салицин (латинско име за врба). Тој ја идентификувал хемиската структура на салицин како 2-(хидроксиметил) фенил-1- β -D-glucopyranoside [168].

Првото правилно клиничко испитување обично му се припишува на шкотскиот лекар, Томас Мек Лаган, кој употребил 2гр салицин, при што не доживеал несакани ефекти. Потоа го применувал на пациенти со акутен ревматизам. Притоа постигнул комплетна ремисија на треската и воспалението на зглобовите.

Салицилот во заситен раствор со вода (pH = 2,4) се нарекува салицилна киселина. Салицилот во телото на човекот се метаболизира во салицилна киселина.

На 10-ти август 1897 година, Феликс Хофман, 29-годишен научник вработен во компанијата Баер (Bayer AG), патентирал хемиска постапка (ацетилација на хидроксилна група на салицилна киселина на орто позиција), која овозможува добивање на салицилна киселина со доволно чистота за да може да се користи во комерцијални цели [169].

Новиот производ во 1899 година, беше комерцијализиран од страна на компанијата Баер под името аспирин, како ефикасна терапија за треска и болки, која за разлика од својата изворна молекула (салицилна киселина), немала несакани гастрични ефекти.

Аспирилот, како прв вистински синтетички лек во светот, го отвори патот за модерната фармацевтска индустрија и е веројатно најуспешниот лек во медицинската историја.

Повеќе од шест децении аспирилот стана основа на ненаркотичниот аналгетски третман и терапијата со нестероидни антиинфламаторни лекови.

Од ова произлегла класа лекови со огромно значење во медицината, познати како нестероидни антиинфламаторни лекови.

Во 1963 година се вовеле нов нестероиден антиинфламаторен препарат, индометацин, за лекување на реуматоиден артрит. По него уште најмалку други дваесет нестероидни

антиинфламаторни лекови со дејство слично на аспирин се развиени во текот на последниот половина век.

Постепено, со тек на време, аспирилот како аналгетик е потиснат од новите нестероидни антиинфламаторни лекови. Новите студии, кои го истражуваат антитромботичниот ефект на аспирилот, доведоа до негов развој како еден од главните антитромботични агенси [170].

Денес, нестероидните антиинфламаторни лекови се популарни поради нивната сестрана ефикасност како аналгетици, антипиретици и антивоспалителни агенси и се меѓу најчесто употребуваните лекови во светот.

Нестероидните антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ниски дози на аспирин, се меѓу најшироко препишуваниите лекови, коишто ги употребуваат околу 30 милиони пациенти ширум светот [171].

Во САД, околу 70 милиони рецепти се препишуваат секоја година, додека во Европа овие лекови претставуваат повеќе од 7,7% од сите препишани лекови [172].

Долготрајната доверба во гастричната безбедност на аспирилот траеше до 1938 година, кога двајца истражувачи од „Гај болницата“ (Guy's Hospital) во Лондон, Даутвајт и Линтот, несомнено докажаа дека аспирилот има голема гастроерозивна активност [173].

За жал, поголемиот дел на НСАИЛ, моментално достапни на пазарот можат да и наштетат на гастричната и дуоденалната слузница, со значителна стапка на морбидитет и морталитет [174].

1.3.2.2. НСАИЛ и пептичен улкус

НСАИЛ и/или аспирин се најчеста причина за пептична улкусна болест кај пациенти кои немаат инфекција со *H. pylori*.

Како преваленцата на инфекцијата со *H. pylori* опадна, поради постојаните напори за искоренување на микроорганизмот, распространетоста на улкусите предизвикани од НСАИЛ се зголемува и добива поголемо клиничко значење.

Околу 25% од хроничните корисници на НСАИЛ развиваат пептичен улкус. Годишниот ризик од улкуси поврзани со животозагрозувачки компликации е 1 до 4% кај пациенти кои користат НСАИЛ подолго време, давајќи кумулативен ризик од крвање по 5 години од околу 10-14% [175, 176].

Употребата на НСАИЛ се зголемува со возраста, како и инциденцата на ревматските заболувања. Повеќе од 90% од препишаните рецепти за НСАИЛ се направени за пациенти на возраст поголема од 65 години. Главниот проблем со употребата на овие лекови е дека тие предизвикуваат гастрични мукозни лезии, вклучувајќи компликации на горниот и долниот гастроинтестинален тракт.

Во дваесет и првиот век се соочуваме со предизвикот на балансирање на добивката и несаканите ефекти на овие лекови и можноста за откривање нови, побезбедни лекови со споредлива ефикасност [177].

Стандардната еволуција на улкуси индуцирани од НСАИЛ е од резолуција без интервенција, се до развој на компликации, како крвање и перфорација [178].

Постојат неколку класи на НСАИЛ со различна ГИ токсичност: традиционални или неселективни НСАИЛ (НС-НСАИЛ), вклучувајќи и високи дози на ацетилсалицилна киселина, кои ги инхибираат двете изоформи на ензимот циклооксигеназа (СОХ) и кои се најтоксични НСАИЛ соединенија, СОХ-2 селективни инхибитори кои предизikuваат помало оштетување на ГИТ, и нови класи на НСАИЛ, вклучувајќи ги и НСАИЛ кои ослободуваат азотен оксид и НСАИЛ кои ослободуваат водород сулфид, кои сè уште се тестираат во различни услови и очигледно имаат помала горно ГИ и кардиоваскуларна токсичност [179].

НСАИЛ предизikuваат улкусна лезија директно (вклучувајќи фаќање на водородни јони) и индиректно (системски ефект кој вклучува инхибиција на циклооксигенази, особено на СОХ-1), а преку антитромбоцитното дејство зголемуваат ризик од крвање.

НСАИЛ може да ја намалат секрецијата на слуз и бикарбонати, можат да го нарушат слојот на површински активните фосфолипиди на мукозната површина, а исто така може да ја намалат способноста на EGF за репарација на епителот.

Најважните системски ефект на НСАИЛ, во формирањето на гастродуоденалната улцерација е нивната способност да ја потиснат синтезата на простагландини.

Хроничен, суперфицијален и атрофичен гастритис доминира кај пациентите со гастрични улкуси, при што и нормално ниво на киселина може да биде поврзано со улцерации на мукозата.

Повеќето од лековите од групата на НСАИЛ се слаби органски киселини, кои во киселата средина на желудникот се во безјонска состојба. НСАИЛ може слободно да ја поминат клеточната мембрана и да навлезат во интрацелуларниот простор каде рН средината е неутрална. Интрацелуларно, НСАИЛ можат да дисоцираат во водено растворлива јонска состојба. Интрацелуларната концентрација на НСАИЛ е многу повисока отколку таа во екстрацелуларниот простор. Затоа, НСАИЛ имаат директно цитотоксично дејство на клетките на гастричната мукоза.

Покрај тоа, НСАИЛ ја инхибираат митохондријалната оксидативна фосфорилација и го попречуваат енергетскиот метаболизам, ја инхибираат експресијата на топлинските шок протеини, кои се поврзани со интегритетот на клеточната мембрана, го поттикнуваат оштетувањето на епителот и клеточната ексфолијација, индуцираат ослободување на

различни воспалителни фактори, како што се леукотриен Б₄ и хистамин и ги оштетуваат капиларните крвни садови, ја зголемуваат васкуларната пропустливост и го намалуваат протокот на крв во мукозата. НСАИЛ, исто така го активира гастричниот епител да ослободи тумор-некроза фактор-алфа (TNF- α). TNF- α ги зголемува адхезивните молекули и ги активира неутрофилите, што доведува до неутрофилна инфилтрација на гастричната мукоза, вазоконстрикција на субмукозните капилари, исхемија и хипоксија на мукозата и абнормален метаболизам во епителните клетки, и, крајно до функционално оштетување на мукусот и мукозната бариера.

За главен механизам преку кој НСАИЛ и аспирин предизвикуваат улкус и гастроинтестинални компликации се смета инхибицијата на циклооксигеназата (COX), клучен ензим во биосинтезата на простагландините (PG). Инхибицијата на создавање на простагландини доведува до намалување на нивните заштитни ефекти посредувани преку циклооксигеназа-2 (зголемување на гастрична мукозна заштита преку стимулирање на секреција на слуз и бикарбонати, зголемување на епителна клеточна пролиферација и зголемување на мукозен проток на крв [180]).

Простагландините (PG) играат важна улога во одржувањето на мукозниот одбранбен систем на желудникот, инхибицијата на COX доведува до намалување на PG во мукозата, што се смета за една од најважните причини во патогенезата на НСАИЛ-индуцирана лезија на желудникот. Аспиринот го инхибира COX иреверзибилно, додека другите НСАИЛ ја инхибираат COX реверзибилно, што е зависно од концентрацијата [181].

Постојат две идентификувани изоформи на циклооксигеназата, COX-1 и COX-2.

COX-1 изоформата е експресирана во повеќе ткива, произведувајќи простагландини, коишто имаат важна заштитна улога во желудникот преку стимулирање на синтеза и секреција на слуз и бикарбонати, зголемување на мукозен проток на крв и поттикнување на епителна пролиферација. Така, COX-1 посредуваната синтеза на простагландини е главно одговорна во одржувањето на мукозниот интегритет на желудникот на базичната линија.

Од друга страна, COX-2 има малку или воопшто нема експресија во повеќето ткива, но брзо се индуцира како одговор на воспалителни стимули. Затоа, оваа изоформа е примарна цел на антиинфламаторните лекови.

Во овој контекст, класичните НСАИЛ неселективни инхибитори на COX-1 и COX-2, како што е индометацин или ибупрофен, предизвикуваат оштетување на желудникот со значително намалување на гастричната мукозна содржина со PGE₂. Овој ефект се случува преку инхибицијата на COX-1 изоформата, создавајќи гастрична средина што е поподложна на штетни влијанија на ендогени и егзогени фактори. Покрај тоа, инхибицијата на COX-1 ја блокира

тромбоцитната продукција на тромбоксан, со што се зголемува крвавењето доколку е присутно активно гастроинтестинално крвавење [182].

Ова тврдење е дополнително поддржано од фактот дека СОХ-2 селективните инхибитори, кои не го инхибираат СОХ1 во терапевтски дози, немаат влијание на мукозното производство на простагландини и не предизвикуваат големо оштетување на желудникот во експериментални модели.

Поради тоа, развојот на НСАИЛ којшто селективно делува на СОХ-2 (Coxibs), кој е со мал ефект или воопшто го нема на СОХ1, треба да доведе до селективно дејство на болката со намалени гастроинтестинални несакани ефекти. Всушност, податоците од големи студии откриваат дека Coxibs доведува до значително намалување на гастродуоденалните улкуси во споредба со неселективните НСАИЛ.

Сепак, препознаено е дека простагландини добиени од СОХ-2 може да бидат генератори на маргинален улкус и се чини дека играат важна улога во заздравувањето на улкусната лезија преку активирање на клеточна пролиферација, поттикнување на ангиогенеза и реставрација на мукозен интегритет [183].

Овие опсервации покажуваат дека, за разлика од првичниот концепт, СОХ-2 игра важна улога во гастричната мукозна одбрана. Соодветно на ова, експериментални студии покажаа дека инхибицијата на двете СОХ-1 и СОХ-2 е потребна за НСАИЛ да предизвикаат лезија на желудникот и затоа Coxibs значително ги намалува, но не ги елиминира НСАИЛ поврзаните гастрични и дуоденални улкуси [184].

Всушност, индометацин и слични НСАИЛ, кои ги инхибираат и двете изоформи на СОХ ензими, произведуваат посериозни оштетувања на ткивото на желудникот, па дури и гастроинтестинално крвавење од поселективните лекови [185].

Поради тоа, индометацин стана лек од прв избор за производство на експериментален модел на улкус. Во тој правец, фактот дека нимесулид, кој се смета дека е помалку селективен за СОХ-2 во споредба со Coxibs, е во состојба да го инхибира НСАИЛ предизвиканото оштетување на желудникот, додека Coxibs агенсите (поселективни за СОХ-2) не се во состојба да ги инхибираат овие улкуси, укажува на тоа дека не е возможно да се припишат гастроинтестиналните несакани ефекти на индометацин и други НСАИЛ само врз основа на инхибицијата на СОХ-1 ензимот [186].

Покрај тоа, истражувањата потврдија дека НСАИЛ може да предизвикаат оштетувања на ткива и клетки од страна на независни механизми од инхибицијата со простагландини, кои вклучуваат инхибиција на фосфорилација на ензими (кинази), инхибиција на оксидативна фосфорилација во митохондриите и/или активирање на апоптозата. Овие механизми, во

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

комбинација со оние поврзани со супресија на простагландини, доведуваат до оклузија на ситни крвни садови и последователна хиперпродукција на реактивни кислородни метаболити. Таквите агенси се во можност потоа да предизвикаат оксидативно оштетување на ткивото што се чини дека игра значајна улога во развој на мукозна улцерација предизвикана од НСАИЛ [187].

1.3.3. РЕТКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

- Золинџер Елисонов синдром (Zollinger-Ellison syndrome) е предизвикан од панкреасен гастриен секретирачки тумор (гастрином), што доведува до зголемена секреција на гастрична киселина. Клинички карактеристики вклучуваат улцерации на гастроинтестиналната слузница, диспепсија и дијареја.

- Системската мастоцитоза е поврзана со развој на дуоденални улкуси кај околу половина од пациентите.
- Карциноиден синдром: ПУБ, веројатно, е поврзана со производство на хистамин.
- Имуносупресивна и хемотерапија, посебно терапија со сиролимус и ерлотиниб.
- Физиолошки стрес од мултипла органска слабост или критични болни, како што се пациенти со екстензивни изгореници или траума на главата, може да предизвикаат стрес улкуси, кои можеби се резултат на комбинација на мукозна исхемија и зголемена секреција на киселина.

1.3.4. ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА РАЗВОЈ НА ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

- Цигари: во споредба со непушачите, пушачите се приближно со двапати повеќе шанси да развијат ПУБ. Механизмот сè уште е нејасен, но може да вклучува намалена продукција на гастродуоденални простагландини и секреција на бикарбонати.
- Алкохол: Внесувањето на алкохол може да ја стимулира гастричната секреција на киселина и да ја зголеми пропустливоста на гастричната мукоза; тешките алкохоличари се изложени на зголемен ризик од развој на ПУБ.
- Возраст: Постарите пациенти имаат зголемен ризик за развој на ПУБ и придружни компликации. Ова може да се должи на присуство на коморбидитети, намалена продукција на слуз, бикарбонати и простагландини, зголемена употреба на аспирин и НСАИЛ и повисока стапка на пушење и кумулативни години од изложеност на чад.
- Фамилијарна историја: Веројатно, полигенетска и специфична за типот на улкусот (дуоденален наспроти гастричен).
- Мината историја на ПУБ: Пациенти со мината историја на ПУБ се поврзани со зголемена подложност кон развој на гастричен или дуоденален улкус.

- Употреба на дрога: Постојат неколку извештаи за случаи што покажуваат поврзаност помеѓу употреба на кокаин и метамфетамин и развој на перфориран улкус, иако нема докажана директна причинско-последична врска.

1.4. ИДИОПАТСКИ ПЕПТИЧНИ УЛКУСИ - НЕ-ХЕЛИКО НЕ-НСАИЛ УЛКУСИ

Идиопатски пептичен улкус се дефинира како улкус со непозната причина, односно улкус кој се чини дека се појавува спонтано.

При класификација на идиопатска пептична улкусна болест, од суштинско значење е да се избегне погрешно поставување на дијагноза на тоа заболување.

Во отсуство на инфекција со *H. pylori* и изложеност на нестероидни антиинфламаторни лекови, треба да бидат исклучени и други можни причини [188].

Заемното дејство на етиолошките фактори во патогенезата на идиопатската пептична улкусна болест е слабо разјаснето, но може да вклучи генетска предиспозиција, променета секреција на киселина, брзо празнење на желудникот, нарушени одбранбени механизми на мукозата, напредна возраст, сериозни системски компликации, психолошки стрес и пушење [189].

Крвната група O и нескреторниот статус се генетски особини поврзани со дуоденална улкусна болест, и кога и двете се присутни, го зголемуваат ризикот од оваа болест за 150% [190].

Преваленцата на идиопатскиот пептичен улкус во објавените студии варира од 1,3% до 50% од сите пептични улкуси во некои студии.

Патогенезата на не-*H.pylori* не-НСАИЛ улкуси воглавно е непозната, а ефикасноста на ацидосупресивната терапија во третманот и превенцијата на болеста останува да се дефинира.

Лекувањето на идиопатските улкуси е предизвик, бидејќи не постои ефикасна превентивна мерка против рецидив за разлика од случаите на *H. pylori*-позитивни и НСАИЛ предизвикани улкуси [191].

Антисекреторните лекови остануваат главна терапија во третманот на идиопатскиот пептичен улкус. Иако ИПП во моментот се користат за лекување на овие улкуси, недостасуваат податоци за нивната ефикасност.

Природниот тек и долгорочниот клинички исход на ИПУБ сè уште не се добро разјаснети. Во кохортни студии, пациентите со ИПУБ имаат висок ризик од рекурентен улкус, крвавење и морталитет [192, 193].

1.5. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ ПРИ УРГЕНТЕН ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

Дијагнозата на ургентниот гастродуоденален улкус обично се базира на клиничка слика, лабораториски наоди, imaging техники, горна дигестивна ендоскопија, тестови за докажување на инфекција со *Helicobacter pylori* и други.

1.5.1. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Можат да постојат општи симптоми (гадење, надуеност и мачнина, жарење во градната коска, болка во лажичката) и симптоми поврзани со компликациите.

Јака болка во горниот дел од абдоменот и низ целиот стомак со дефанс на абдоминалната мускулатура и палпаторна болна осетливост укажува на перфорација, додека хематемеза и/или мелена, бледило, слабост, малаксаност, колапс со губиток на свест, хипотензија, шокова состојба укажуваат на крвавење.

1.5.2. ЛАБОРАТОРИСКИ ПАРАМЕТРИ

Стандардните лабораториски испитувања не се корисни при акутни абдоминални состојби и тие обично се неспецифични, но леукоцитоза, покачени вредности на CRP, метаболна ацидоза и умерено покачена серумска амилаза можат да бидат поврзани со перфориран пептичен улкус [194].

Покачените вредности на серумската амилаза може да одат во прилог на друго заболување. Трикратното и поголемо покачување на серумската амилаза оди во прилог на акутен панкреатит [195].

При крвавечки улкус, примарна цел на лабораториските иследувања е да се одреди степенот на искрвавеност.

Меѓународните упатства препорачуваат примена на трансфузија на крв при вредности на хемоглобин од 7 g/L [196].

Во студијата на Цаират и сор. коагулопатија е присутна кај 16% од пациентите со невариксно горно гастроинтестинално крвавење и е независен фактор кој е поврзан со повеќе од петкратно зголемен хоспитален морталитет [197].

1.5.3. IMAGING И ДРУГИ ТЕХНИКИ

Кај пациентите со перфорација на пептичен улкус неопходно е брзо поставување на дијагноза и ран третман за подобар исход.

Како почетна, рутинска дијагностичка постапка при суспектна перфорација на пептичен улкус се применува РТГ нативна снимка на абдомен во стоечка положба или на лев декубитус.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Присуство на слободен воздух под дијафрагмата укажува на перфорација на пептичен улкус. При соодветна анамнеза и знаци за перитонеална надразба, овој наод е доволен за поставување на индикација за експлоративна лапаротомија.

РТГ нативна снимка на абдомен во стоечка положба или на лев декубитус не секогаш ќе укаже на перфорација на пептичен улкус, особено во раната фаза.

Доколку наодот на оваа метода не е во прилог на перфориран пептичен улкус, а клиничката слика е суспектна за перфорација на пептичен улкус, се препорачува ултразвучен преглед на абдоменот и компјутеризирана томографија на абдоменот со контраст.

Ултразвучниот преглед на абдоменот може да укаже на цревна пареза и присуство на слободен воздух или течност во абдоминалната празнина.

КТ прегледот на абдомен со контраст е со висока сензитивност во откривање на интраабдоминален слободен воздух и течност во абдомен. Се прави најрано 6 часа од почетокот на симптомите.

Индицирени знаци кои укажуваат на перфорација на пептичен улкус се задебелување на сидот на дебелото црево, хематом во мезентериум, мезентерични масни дамки и екстравазација на контраст [198].

При крвавечки гастродуоденален улкус се прави горна гастроинтестинална ендоскопија. Ендоскопијата е ефективна алатка во дијагноза, прогноза и терапија на крвање од пептичен улкус и рандомизирани студии покажаа дека доведува до: намалување на потребите за трансфузија на крв, скратување на болничкиот престој и престојот во интензивна нега, намалување на потребата од хируршки третман и пониска стапка на смртност [199].

Езофагогастродуоденоскопијата (ЕГД) овозможува истовремено и биопсија на лезијата на желудникот и дуоденумот [200].

Класификацијата по Форест, ги класифицира улкусите како: крвање во млаз (Forrest Ia), лиење, капење крв (Forrest Ib), видлив крвен сад (Forrest IIa), адхерентен коагулум (Forrest IIb), крвна дамка на улкусната база, хематин (Forrest IIc) и чиста база на улкусот, без знаци за скорешно крвање (Forrest III). Се користи да го процени степенот на крвање, да го предвиди ризикот од повторно крвање, како и морталитетот [201].

Кај хемодинамски нестабилни пациенти со активно крвање се прави итна ендоскопија за воспоставување хемостаза.

Пациентите кои се стабилни, по иницијалната ресусцитација генерално се подложуваат на ендоскопија во рок од 24 часа. Мултиваријантна анализа не покажа никаква предност за рана ендоскопија (помалку од 6 часа), во споредба со ендоскопија во рок од 24 часа [202].

Пациенти со ендоскопски знаци за висок ризик од повторно крвавење, како што се активно артериско крвавење, видлив крвен сад, и адхерентен коагулум, треба да се подложат на ендоскопски третман за да се постигне хемостаза и да се намали ризикот од рекрвавење [203].

Рекурентни крвавења може да се случат кај 10% до 30% од пациентите и покрај ендоскопска терапија и употреба на високи дози на инхибитори на протонска пумпа [204].

Кај пациенти кои имаат рекрвавење по првичната ендоскопска терапија, треба да се повтори ендоскопскиот третман, пред да се премине на радиолошка или хируршка интервенција.

1.5.4. ТЕСТОВИ ЗА ДИЈАГНОЗА НА HELICOBACTER PYLORI

Оптималниот тест треба да е неинвазивен, високо репродуктивен, економичен, лесно да се изведува, и да е со сензитивност и специфичност блиску до 100%.

Изборот на тестот зависи од трошоците, достапноста, клиничката состојба, преваленцата на населението од инфекција, веројатност од инфекција пред извршување на тестот, и фактори коишто можат да влијаат на резултатите од тестот.

Техниката може да биде директна (култура, микроскопска верификација на организмот) или индиректна (со користење на уреаса или одговор на антителиа како маркер на болеста).

Повеќето од студиите покажаа лажно негативни и лажно позитивни резултати кај тестот на уреаса од здив, тестот на антиген на *H. pylori* во фецес, како и тестовите базирани на биопсија (брзиот уреаса тест, култура и хистологија), кај пациенти кои 2 до 4 недели пред извршувањето на тестот земале антибиотици, соединенија на бизмут, ИПП или се со активно горнодигестивно крвавење.

Неколку студии покажале дека ИПП со покачување на рН во желудникот, доведуваат до локални промени во желудникот. Присуството на бактериите се намалува, особено во антрумот, давајќи лажно-негативни резултати на дијагностичките тестови, со исклучок на серолошкиот тест.

Според некои автори, антихистаминските H₂ антагонисти, исто така можат да доведат до лажно-негативни резултати, но во многу помала мерка. Според други автори, H₂-блокаторите немаат анти-*H. pylori* активност.

Дијагностичкото тестирање за *H. pylori* може да се подели на инвазивни и неинвазивни методи, врз основа на потребата од ендоскопија.

Тестовите базирани на биопсија вклучуваат хистолошка евалуација, култура, и брзиот уреаса тест (RUT – Rapid urease test; Campylobacter like organism - CLO), и сите се изведуваат на примерок од ткиво добиено при ендоскопија [205].

Поновите тестови се полимеразна верижна реакција (Polymerase chain reaction - PCR) и флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH).

Алтернативно, уреа издишниот тест (UBT – Urea breath test), серолошкиот тест, и тестот на антиген на *H. pylori* од столица (FAT – Feces antigen test; SAT – Stool antigen test) се изведуваат како неинвазивни постапки.

Втор начин за класификација на овие тестови е според тоа дали се користат пред или по третманот за ерадикација на *H. pylori* за потврда на успешноста на терапијата.

1.5.4.1. Инвазивни методи за откривање на инфекција со *H. pylori*

1.5.4.1.1. Хистологија

Како стандарден метод за дијагностицирање на инфекција со *H. pylori*, хистолошкиот преглед обезбедува значајни информации поврзани со слузницата (на пример, присуството и сериозноста на воспалението, интестинална метаплазија, glandularна атрофија, дисплазија и неоплазија).

Сензитивноста и специфичноста на хистологијата за дијагноза на *H. pylori* варира од 53% до 90%, зависно од искуството на патологот и густината на колонизација. Поголемиот број на примероци од биопсија и употреба на специфични боенка може да ја зголеми сензитивноста на хистолошкиот преглед [206].

Оригиналниот Сиднејски систем и неговата ажурирана верзија даваат насоки за протокол-биопсии, во коишто треба да бидат вклучени минимум два одделни примерока од биопсија од антрумот и два примерока од корпусот.

Ажурираната верзија додава и еден примерок од *incisura angularis*, бидејќи се верува дека тоа е локацијата каде промените во смисла на атрофија, метаплазија и дисплазија најпрво се јавуваат.

Ажурираниот Сиднејски систем на класификација (Хјустонски систем), се состои од земање примероци од биопсија од 5 места во желудникот. Еден примерок се зема од малата кривина на корпусот околу 4 см проксимално од ангулусот (I), од малата (II) и од големата кривина на антрумот (III), двата на 2 до 3 см од пилорусот, од средниот дел на големата кривина на корпусот, околу 8 см од кардијата (IV), и од инцизура ангуларис (V) [207].

И покрај препораките, овој пристап за добивање примероци од биопсија ретко се користи во секојдневната практика, поради големиот број на биопсии коишто се препорачуваат. Ендоскопијата е непријатна и одзема многу време. Сепак, анализа на помал број примероци за биопсија од препорачаните, може да доведе до лажна проценка за присуство на *H. pylori*, земање на погрешни примероци и лажно негативни резултати.

Имунохистохемијата е „златен стандард“ за хистологија и е високо сензитивен и специфичен метод. Во рутинската пракса, се препорачува користење на минимум две методи на боене за поставување дијагноза.

За откривање на присуство на *H. pylori* во примероци од биопсија, рутинско боене со хематоксилин и еозин (HE) обично е доволно. Кога резултатите од тоа боене се неуверливи, може да се користат специјални боена, како што се Warthin-Starry, Гимза, толуидин сино, акридин портокалово, McMullen, Гента, Dieterle и Romanouski, или имунохемиски методи.

Тековните упатства препорачуваат користење на најмалку 2 различни техники на боене на ткивото добиено со биопсија: HE за проценка на воспалителни клетки и Гимза или Гента боене за откривање на *H. pylori*.

Лаине со сор. во нивната студија ја споредуваат дијагностичката точност на боената со хематоксилин и еозин (H&E), со специјалните боена по Гента (Genta stain) и Гимза (Giemsa stain). Резултатите од нивната студија укажуваат дека сензитивноста на H&E и специјалните боена се споредливи во околу 90% од случаите, но специфичноста на H&E е значително помала.

H&E обезбедува одлична прецизност кога *H. pylori* е присутен во повеќе од минимална густина (градус 1).

Иако Гента боенето може да визуелизира и воспалителни клетки и *H. pylori* во комбинација со боене со сребро, HE и алциан сино, технички е сложено.

Боенето по Гимза се чини дека е преферирано боене за дијагноза на *H. pylori* поради добра сензитивност, одлична специфичност, лесна техничка подготовка и е евтино [208].

Хистохемиската постапка претставува стандардна процедура за проценка на гастритис предизвикан од *H. pylori*. Аргумент за користење на имунохистохемија (immunohistochemistry - ИНС) е тоа што може да го скрати времето потребно за откривање на бактерии, особено во случаите со низок градус на присутни организми. Меѓутоа, ИНС постапката на боене е поскапа од хистохемиските боена, а исто така не е достапна во сите лаборатории.

Од друга страна, ИНС боене за *H. pylori* е со помала варијација помеѓу повеќе опсерватори во споредба со хистохемиските боена.

1.5.4.1.2. Култура

Културата е уште еден многу специфичен метод за идентификување на активна инфекција со *H. pylori*. Културата не само што идентификува инфекција со *H. pylori*, но, исто така, овозможува одредување на антиминокробна осетливост.

Извршена под оптимални услови, културата обично има сензитивност поголема од 90% и специфичност од 100% [209].

H. pylori е многу фракилна бактерија и треба да се култивира во најкраток можен рок по земањето на мострата. Скорешно добиениот примерок од биопсија на желудник е идеален за култивирање на *H. pylori*, бидејќи не се очекува значителна количина на комензална бактериска флора (освен кај пациенти со намалена продукција на желудочна киселина, кај кои е можен преголем број на коменсални бактерии).

Примероците од биопсија може да се чуваат во медиум за транспорт (на пример, Стјуартов медиум за транспорт) до 24 часа на 4°C. По изолирањето, бактериите може да се чуваат замрзнати на -80°C, по можност во смеса со 15% до 20% глицерол. Неколку видови на медиум може да се користат за култура на *H. pylori*, вклучувајќи селективни агари (на пример, *Pylori*-agar, *Skirrow* agar, *Wang* медиум, и други), кои содржат одредени антибиотици за инхибиција на коменсални бактерии и неселективни агари (на пример, крвен агар, Колумбија крвен агар, и други).

Културите треба да се инкубираат во микроаеробни услови (85% N₂, 10% CO₂, 5% O₂) на 35 до 37°C во период од најмалку 7 дена пред отфрлање на културите како негативни. Позитивна идентификација на *H. pylori* се базира на морфолошките карактеристики и позитивни реакции на каталаза, оксидаза, и уреаза [210].

Културата е најспецифичната метода за детекција на *H. pylori*, иако резултатите зависат од искуството на микробиологот, квалитетот на примерокот и користење на медиуми за транспорт.

1.5.4.1.3. Брз уреаза тест (RUT – Rapid urease test;

CLO test – Campylobacter like organism test)

Брзиот уреаза тест познат и како CLO тест ја идентификува активната инфекција со *H. pylori* и се заснова на способноста на *H. pylori* да произведува големи количини на уреаза како основа за дијагностицирање на инфекцијата.

Овој тест се базира на колориметриска детекција на промена на рН предизвикана од CO₂ и јони на амониум произведени од страна на *H. pylori*.

Примероци од биопсија добиени при ендоскопија се ставаат во агар гел или лента кој содржи уреа, пуфер, и индикатор на рН вредност.

Ако е присутна уреаза, уреата се разложува на јаглерод диоксид и амонијак, со што се зголемува рН на медиумот и предизвикува последователна промена на бојата на индикаторот на рН вредност.

Брзиот уреаза тест дава резултат во рок од неколку минути до 24 часа, во зависност од бројот на бактерии во примерокот од биопсија. Брзиот уреаза тест е евтин, брз, едноставен, широко достапен, и високо специфичен.

Сепак, постои голема можност за лажно негативни резултати со RUT поради смалена активност на уреаза, која може да биде предизвикана од скорешна употреба на антибиотици, бизмут соединенија или инхибитори на протонска пумпа [211].

Лажно негативен уреаза тест, исто така, може да се добие кај пациенти со ахлорхидрија.

Сензитивноста на RUT е под влијание на количината на бактерии во примероците од биопсија; најмалку 10000 клетки се потребни за позитивен резултат.

Ниска сензитивност и специфичност на RUT биле пријавени во присуство на крв. Специфичноста на RUT се намалува (и, на тој начин, ризикот од лажно позитивни резултати се зголемува) со зголемување на инкубација.

Комерцијалните RUT тестови имаат специфичност над 95% до 100%, но нивната сензитивност е малку помала (околу 85% до 95%). Комерцијално достапни RUT тестови се гел-тестови (CLOtest, HpFast) и тестови базирани на хартија (PyloriTek, ProntoDry HpOne).

1.5.4.1.4. Полимераза верижна реакција (Polymerase chain reaction – PCR)

PCR им овозможува на научниците и лекарите да идентификуваат *H. pylori* во мали примероци кои имаат неколку присутни бактерии.

Молекуларно откривање на *H. pylori* користејќи PCR е можно во материјали добиени со неинвазивни или минимално инвазивни процедури, како што се гастричен сок, гастрична содржина, плунка, столица, итн. Молекуларното тестирање може да биде од особена вредност за примероци кои не можат да бидат успешно култивирани поради одложен транспорт или во случаи кога изолацијата на *H. pylori* не е изводлива поради контаминација [212].

Покрај тоа, тестот може да се изврши побрзо од многу други дијагностички методи, кои се користат за идентификација на различни бактериски генотипови. Битен недостаток на PCR е што може да открие ДНК сегменти на мртви бактерии во гастричната слузница на пациентите по третманот, што може да доведе до лажно позитивни резултати.

1.5.4.1.5. Флуоресцентна in situ хибридизација (FISH)

Флуоресцентна in situ хибридизација (FISH) е нов метод којшто овозможува откривање на специфичен бактериски фактор или карактеристика, како што е резистенција на *H. pylori* на кларитромицин.

FISH користи сет на флуоресцентен протеин, маркиран со олигонуклеотиден фрагмент кој е насочен кон одреден ген; обично се користат 16S и 23S рибозомални РНК гени. Анализата за присуство на *H. pylori* и резистентност на кларитромицин се извршува за околу 3 часа. Покрај брзината во дијагнозата на *H. pylori*, флуоресцентната in situ хибридизација и имунохемиските методи се користат за откривање на точната локација на бактериите во слузницата на

желудникот. И покрај предностите FISH е макотрпна и скапа метода и не се користи во клиничката пракса.

1.5.4.2. Неинвазивни методи за откривање инфекција со *H. pylori*

1.5.4.2.1. Тест на антитела во крв (blood antibody test) - серолошки тест

Тестот на антитела во крв идентификува имунолошка реакција на инфекција и се засновува на фактот дека пациентите инфицирани со *H. pylori* имаат имуноглобулински IgG антитела кон микроорганизмот.

Серолошкиот тест се базира на квантификација на имуноглобулински IgG антитела против *H. pylori*. Овие IgG антитела специфични за *H. pylori* обично се присутни околу 21 ден по инфекцијата и може да останат присутни долго време по искоренувањето на инфекцијата [213].

Антитела насочени против *H. pylori* можат да се проценат квантитативно со користење на ензимски поврзана имуносорбентна анализа (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) и техника на латекс аглутинација или квалитативно со користење на амбулантно припремени сетови.

Предноста на овие тестови се нивната ниска цена, широка достапност и брзи резултати, едноставни се во споредба со инвазивните техники и се единствени тестови кои не даваат лажно негативни резултати кај пациенти кои земале антибиотици, соединенија на бизмут или ИПП во блиското минато и кај пациенти со активно горнодигестивно крвавење.

Позитивен серолошки тест укажува на активна инфекција кај пациенти кои не биле подложени на ерадикациона терапија за *H. pylori*, но не дава дијагностички информации за степенот на воспаление во гастричната слузница.

Резултатите од серолошките тестови може да останат позитивни и долго време по искоренување на инфекцијата. Бројот на лажно позитивни резултати е поврзан со возраста и се зголемува со возраста.

Голем број на високо прецизни серолошки сетови за дијагноза на инфекција со *H. pylori* се достапни. Само квалитетни IgG серолошки тестови треба да се користат поради варијабилноста во точноста на различни комерцијални тестови [214].

Имуноензимскиот тест (enzyme immunoassay test - EIA) е најкористен. Повеќето комерцијални имуноензимски тестови се засноваат на откривање на имуноглобулини IgG, со сензитивност и специфичност од 60% до 100%.

Клучни фактори важни за проценка на квалитетот на серолошките тестови за откривање на активна инфекција со *H. pylori* вклучуваат преваленца на инфекцијата, географски варијации и карактеристики на испитуваната популација.

Потребна е локална валидација на тестот за серологија, и императив е да се направи корекција на cut-off нивоа за одредени популации. Во принцип, тестовите коишто содржат комплексна мешавина на антигени од различни видови покажуваат највисока сензитивност [215].

Со оглед на регионалните разлики во преваленцата на инфекцијата и дистрибуцијата на сојот, развојот на серолошките сетови за *H. pylori* треба да се направат со користење на локални соеви на *H. pylori*; треба да се воспостави локален титар, и сите серолошки сетови на *H. pylori* да бидат верифицирани на регионално ниво. Тестовите за детекција на антитела кон *H. pylori*, кои циркулираат во крвта имаат одлична сензитивност и специфичност (> 90%).

Бидејќи серологијата е во можност да детектира претходна инфекција со *H. pylori*, таа не треба да се користи како метод за следење на ефикасноста на терапијата за ерадикација на инфекцијата. Покрај тоа, поради ниски нивоа на антитела, течностите како плунка и урина не треба да се користат за серолошка анализа на *H. pylori*.

Серолошкиот тест треба да се земе предвид особено кај пациенти кои во скоро време употребувале антибиотици или ИПП, крвавечки улкуси, или имаат гастрична атрофија.

По препораките од трите состаноци во Маастрихт, како и од состаноците во Фиренца во 2010 и 2016 година (the Maastricht/Florence Consensus Report), серолошкиот тест за *H. pylori* е задолжителен, како дел од почетните дијагностички постапки при активни гастрични улкуси и при активни дуоденални улкуси и е единствен дијагностички тест за иницијална дијагностика за *H. pylori* кој не е под влијание на скорешна употреба на антибиотици, инхибитори на протонска пумпа, улкусно крвање и хистамин 2-рецепторни антагонисти [216, 217, 218, 219, 220].

Достапноста на овие тестови може да резултира со нивна употреба од лаборатории кои немаат искуство во дијагноза на *H. pylori*, што може да доведе до погрешно толкување на податоците.

Друг недостаток е продолжено постоење на антитела во домаќинот и по примената на ерадикационата терапија. Како резултат на тоа, може да биде потребно значително време помеѓу примената на ерадикационата терапија и потврдата на значителен пад на титарот на антитела. Оваа ситуација ја ограничува корисноста на серологијата за потврда на ерадикационата терапија.

Во принцип, серолошкиот тест е исклучително добар во правилно идентификување на пациенти со негативен резултат и како таков е добра алтернатива на уреа издишниот тест.

1.5.4.2.2. Уреа издишен тест (Urea breath test – UBT)

Се базира на способноста на *H. pylori* доколку е присутен во желудникот да ја конвертира уреата во амонијак и јаглерод диоксид. *H. pylori* произведува ензим наречен уреаза, кој ја разградува уреата во амонијак и јаглероден диоксид. За време на тестот се голта таблета која

содржи уреа (изотопски обележана со ^{14}C или ^{13}C). Бактеријата ја метаболизира уреата брзо, и обележаниот јаглерод се апсорбира во циркулацијата на пациентот. По 15 до 20 минути, се издишува преку белите дробови и се мери обележаниот јаглероден диоксид во примерок од издишаниот воздух. Позитивен резултат укажува на присуство на *H. pylori* во желудникот [221]. UBT тестот е високосензитивен и специфичен метод за откривање на инфекција со *H. pylori*. Сензитивноста и специфичноста на UBT во повеќето студии надминува 90% [222].

Иако изложеноста на зрачење е незначителна, тестот со стабилен изотоп ^{13}C треба да се претпочита. ^{13}C е нерадиоактивен безбеден изотоп, и може да се користи безбедно кај деца и жени во репродуктивна возраст. Тестот се извршува лесно и не бара ендоскопија. Главен недостаток на оваа метода е потребата за специфична опрема која е здружена со гасна хроматографија и масна спектрометрија.

Спротивно на тоа, изведувањето на ^{14}C -уреа тестот е евтин, но бара користење на оддел за нуклеарна медицина со лиценца за складирање и отстранување на радиоактивни реагенси [223].

Одличната сензитивност на UBT, особено по ерадикационата терапија, може да се објасни со фактот дека UBT поверојатно ќе произведе позитивни резултати од тестовите со биопсија во случаи на умерена колонизација или нееднаква дистрибуција на *H. pylori*.

За разлика од серолошкиот тест, UBT може да даде лажно негативни резултати по скорешна терапија со ИПП и антибиотици или соединенија со бизмут, при што UBT може да има ограничена вредност.

Корпус-доминантен гастритис може да произведе лажно негативни ^{13}C -UBT резултати. Погрешната дијагноза на корпус-доминантниот гастритис може да доведе до значајна погрешна проценка на пациенти кои имаат потреба од ендоскопија и/или терапија за искоренување.

Други патогени микроорганизми кои создаваат уреаза се ретки.

Уреа издишниот тест за да докаже ерадикација треба да се врши најмалку 4 до 8 недели по завршувањето на терапијата за *H. pylori*. ИПП треба да се прекинат најмалку 2 недели претходно, затоа што интерферираат со сензитивноста на UBT [224].

1.5.4.2.3. Тест на антиген на *Helicobacter pylori* во столица (Stool antigen test – SAT; Feces antigen test - FAT)

Еден од облиците на овој тест е на микролошка основа базиран имунотест (HpSA), којшто детектира антигени на *H. pylori* присутни во човечката столица. Антигенот на *H. pylori* е протеин, составен дел на бактеријата, кој се излева низ фецесот.

Овој тест има добри дијагностички перформанси, рутински лесно се изведува и е точен, дури и кратко време по третманот.

На располагање се два облика: (1) лабораториски тестови (ELISAs) и (2) брзи амбулантни тестови со помош на имунохроматографска техника.

Брзите амбулантни тестови имаат ограничена точност [225,226].

SAT е сигурен метод за дијагностицирање на активна инфекција и се користи за потврда на ефикасноста на ерадикациониот третман. Примероците од столица може да се чуваат 24 часа на собна температура или 72 часа на температура од 4°C. Без ладење, SAT трпи значително намалување на сензитивноста во рок од 2 до 3 дена. На резултатите од SAT може да влијаат и пореметувања на дигестивниот тракт, третман со ИПП, или присуство на крвавечки улкус.

Првиот SAT тест воведен во употреба е поликлоналниот SAT (Premier Platinum HpSA, Meridian Bioscience Inc., OH, United States). По него беше воведен моноклонален SAT тест (Femtolab H. pylori, Connex, Germany), кој е подобар од поликлоналниот тест и кај нетретирани пациенти и за проценка на ерадикациона терапија кај лекувани пациенти.

Гисберт и сор. во нивната студија објавија дека моноклоналната техника има поголема сензитивност од поликлоналната, особено за потврда на ерадикацијата на инфекцијата со H. pylori по примената терапија [227].

Според Дор и сор. тестот со моноклонални антитела базирани на антиген на H. pylori во столица може да биде одлична алтернатива на тестот на уреа од здив [228].

Затоа, кога се користи тестот за одредување на антиген во столица (SAT), препорака е да се користи ELISA со моноклонални антитела како реагенс.

Постојат докази кои укажуваат на тоа дека SAT треба да се направи 4 недели по третманот, а можеби и 8 до 12 недели по третманот на H. pylori.

Слично на UBT, на сензитивноста на SAT влијае неодамнешната употреба на соединенија на бизмут, антибиотици и ИПП. Неодамнешните студии, исто така, укажуваат на тоа дека специфичноста на SAT се намалува при крвавечки пептични улкуси.

1.6. ТРЕТМАН НА УРГЕНТНИОТ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС ВО БОЛНИЧКИ УСЛОВИ

Порано, една од најчестите индикации за гастричната хирургија, пептичната улкусна болест (ПУБ) сега само ретко изискува операција. Последните неколку децении со развојот на потентни антисекреторни лекови (хистамин 2-рецептор антагонисти и инхибитори на протонската пумпа) и откритието дека третманот на инфекцијата со H. pylori може да ја елиминира рекурентноста кај најголемиот број улкуси, во суштина ја отстрани потребата од елективна хирургија [229].

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

По сознанијата на улогата на *H. pylori* и НСАИЛ во етиологијата на ПУБ, како и напредокот на интервентната ендоскопија и фармаколошката киселинска супресија, пристапот и начинот на лекувањето на ургентниот гастродуоденален улкус е комплетно променет.

Сите пациенти со крвавечки и перфориран гастродуоденален улкус треба да се тестираат за *H. pylori* и ако е присутен, да примаат терапија за искоренување со потврда за ефикасноста на терапијата.

Основата на третманот на ургентниот гастродуоденален улкус се состои од животоспасувачка постапка и третман по животоспасувачката постапка.

ЖИВОТОСПАСУВАЧКА ПОСТАПКА – МИНИМАЛНА КОНТРОЛА НА ШТЕТАТА (MINIMAL DAMAGE CONTROL)

Тоа е третманот кој обично се одвива во болнички услови во состојба кога на пациентот со ургентен гастродуоденален улкус му е непосредно загрозен животот, поради перфорација или крвање.

Главниот принцип е контрола на штетата, односно последиците по здравјето на пациентот што ги предизвикал ургентниот гастродуоденален улкус со наједноставна постапка (minimal damage control).

1.6.1.1. Конзервативен третман

Се применува кај пептичен улкус со крвање или со покриена перфорација (perforatio tecta). Опфаќа медикаментозен и ендоскопски третман.

1.6.1.1.1. Третман на крвавечки гастродуоденален улкус

Стратегиите за третманот на крвавечкиот гастродуоденален улкус значително се променети во последниве децении, што се должи на воведувањето на ацидосупресивната терапија, посебно инхибиторите на протонската пумпа (ИПП) и ендоскопската терапија.

Улогата на хирургијата во ова клиничко подрачје е драматично намалена и најверојатно ќе продолжи да се намалува во наредните години, а хирургијата е резервирана за пациенти чија крвање нема да успее да реагира на сите претходни третмани [230].

Почетен третман на пациентот со гастродуоденално улкусно крвање вклучува проценка на тежината на крвањето, реанимација на пациентот, медицинска историја, физикален преглед и планирање на можни интервенции.

Клиничката проценка треба да се фокусира на коморбидитети на пациентот и хемодинамскиот статус со цел за рана реанимација.

Иницијалната терапија треба да е во насока на надомест на волуменот на крвта со течности за да не се компромитира ткивната перфузија и доставата на кислород.

Треба да се обезбедат дишните патишта со ендотрахеална интубација кај пациенти со присутна хематемеза, променет ментален или респираторен статус, или тешки невромускулни нарушувања за да се спречи аспирација.

1.6.1.1.1. Медикаментозен третман

Киселинската супресија е главниот фармаколошки принцип на медицинскиот третман за акутното крвање од пептички улкус и санација на улкусната лезија.

Две групи на ацидо-супресивни лекови, коишто во моментов се користат се: хистамин-2 рецептор антагонисти и инхибитори на протонската пумпа.

Антагонистите на хистамин-2-рецепторите одиграа револуционерна улога во антиацидната терапија и во санацијата на улкусната лезија (Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine).

Инхибиторите на протонската пумпа во моментов се најмоќни инхибитори на гастричната киселина и се главна терапија во санацијата на улкусната лезија (Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole).

Интравенската терапија со ИПП остварува поефикасна хемостаза, отколку интравенската терапија со Х2РА, поради што тие веќе не се употребуваат во третманот на крвавечкиот улкус [231].

Соматостатин и октреотид рутински не се препорачуваат кај пациенти со акутно улкусно крвање [232].

Ефикасноста на ИПП може да се должи на нивната способност да го одржат рН на желудникот на ниво над 6,0 со што се штити крвниот коагулум од фибринолиза. Ова е резултат, првенствено на смалената активност на пепсинот во услови на поалкална средина. Пепсинот го антагонизира хемостатскиот процес преку разградување на фибринскиот коагулум. Со супресија на производството на киселина и одржување на рН над 6,0 пепсинот станува значително помалку активен. Истовремената инфекција со *H. pylori* при крвавечки улкус треба да се искорени, бидејќи тоа ја намалува стапката на повторно крвање [233, 234].

Парентерална администрација на ИПП е индицирана по успешната ендоскопска терапија за улкуси со знаци на висок ризик, како што се активно крвање, видлив крвен сад, и адхерентен коагулум. Парентерална употреба на ИПП пред ендоскопија е вообичаена практика.

Повеќе студии покажаа дека високи дози на интравенски дадени инхибитори на протонска пумпа може да ја одржат интрагастричната рН вредност над 6,0, да ја забрзаат резолуцијата на знаците на скорешно крвање и да ја намалат потребата за ендоскопска терапија.

Предложеното дозирање на интравенски дадени пантопризол и есомеппризол е 80mg во болус, следено со 8mg/h во инфузија. Инфузијата се продолжува во тек на следните 72 часа [235, 236].

Мета-анализа на 24 рандомизирани контролирани испитувања кои ја евалуираат примената на ИПП при крвавечки улкуси (со или без ендоскопска терапија) најдоа значително намалување на ризикот од повторно крвање, потребата за повторна ендоскопска хемостаза и операција [237].

Неодамнешните податоци укажуваат дека парентерален терапевтски ефект на ИПП при крвавечки улкус може да се постигне подеднакво и со помали дози [238].

Во студијата на Андриули и сор., инфузија на стандардни дози на ИПП е исто ефективна, како и третманот со високи дози за намалување на ризикот од повторно крвање по ендоскопска хемостаза на улкусно крвање. Пациенти со активно крвање од улкус и оние со некрвавечки видлив крвен сад или адхерентен коагулум биле третирани со (1) инјекција на епинефрин и/или топлинска коагулација, а потоа рандомизирани да примаат интензивен режим на 80-mg ИПП во болус, следено со 8 mg/h како континуирана инфузија за 72 часа, или (2) стандарден режим на 40-mg ИПП во болус дневно, проследено со инфузија на физиолошки раствор за 72 часа. По инфузијата, сите пациенти добиле 20 mg ИПП двапати дневно орално. Примарната цел била стапката на повторно крвање во болница (утврдени со повторни ендоскопии).

Во групата на интензивен режим со ИПП, повторно крвање се јавило во 11,8%, додека во групата со стандарден режим, повторно крвање се јавило во 8.1%. Повеќето од повторените крваења се случиле за време на почетната 72-часовна инфузија. Времетраењето на престојот во болница е помалку од 5 дена за 37,0% во групата на интензивен режим и 47,0% во стандардната група. Помалку хируршки интервенции имало во стандардната група. Пет пациенти во двете групи егзитирале [239].

Врз основа на податоците на интрагастричниот рН, пациенти кои не повраќаат, а имаат крвавечки улкус може да се третираат со орален лансопризол (120 mg болус, проследено со 30 mg на секои 3 часа).

Нема рандомизирана, контролирана студија којашто има обезбедено докази за поддршка на парентералната употреба на ИПП за оваа цел, но давањето на орален ИПП, пред и по ендоскопската хемостатска терапија (ЕХТ) за лица со знаци на скорешно улкусно крвање може да се оправда врз основа на исплатливоста (cost-effectiveness).

Орално дадени ИПП во високи дози може да се користат кај пациенти кои немаат активно крвање или други високоризични стигмата за рекурентни крваења (пр. видлив крвен сад, адхерентен коагулум); кај овие пациенти, ризикот од рекрваења е низок. Целта на третманот кај овие пациенти (по реанимација) треба да биде насочен кон лекување на улкусот и елиминирање на предиспонирачките фактори (пр. *H. pylori*, НСАИЛ).

Комбинирана анализа на 5 студии, кои оценуваат перорална употреба на ИПП (со или без ендоскопска терапија) утврди значително намалување на ризикот од рекрвање и хирургија [240].

1.6.1.1.1.2. Ендоскопски третман

Од крајот на 1980-тите, ендоскопската хемостатска терапија (ЕХТ) е широко прифатена како прва линија на терапија за горни гастроинтестинални крвавења.

Примарната ендоскопска хемостатска терапија е успешна во околу 90% од случаите. Ако ова не успее, транскатетерна емболизација може да биде корисна [241].

По првичната реанимација и фармаколошка терапија, итна горно дигестивна ендоскопија е преферирана постапка за дијагноза и третман поради високата прецизност и ниската стапка на компликации.

Итна езофагогастродуоденоскопија (ЕГД) е најефективна алатка и е метод на избор при крвавечки пептичен улкус за дијагностички и терапевтски цели.

Горнодигестивната ендоскопија дава можност да се визуелизира улкусот, да се утврди степенот на активно крвање и да се направи обид за директна хемостаза.

Медикаментозен третман служи како додаток на директната ендоскопска терапија.

Рана ендоскопија (во рок до 24 часа од почетокот на крвање) се препорачува за повеќето пациенти со акутно горно гастроинтестинално крвање.

Ендоскопијата се покажа ефикасна во намалување на смртноста, повторното крвање и потребата од операција.

Идеалната техника за ендоскопска хемостаза треба да ги поседува следниве карактеристики: а) да е ефективна, б) да е лесна за изведување и брзо да се аплицира, в) да е со ниска стапка на компликации, г) да е со ниска цена, д) апаратурата да е пренослива до болничка постела, и ё) да е широко достапна [242].

Ендоскопската терапија може да биде категоризирана во три општи вида и тоа: инјекциона терапија, термо коагулација, и механичка хемостаза [243].

Ендоскопските методи вклучуваат вазоконстрикторни супстанции (епинефрин), склерозанти средства (апсолутен етанол, полидоканол), прокоагуланти, термо методи и механички средства.

Најкористени се инјекциона терапија со епинефрин, термална коагулација и ендоскопски клипси за констрикција, компресија и/или уништување на крвниот сад.

Други модалитети на ендоскопскиот третман, како што се инјекција со физиолошки раствор или апсолутен алкохол, фибрински лепак, аргон плазма коагулација (АПК) и склеротерапија

се или помалку ефикасни или премногу тешки за употреба и затоа рутински не се користат за третман на крвавечки улкус [244, 245].

Инјекционата терапија со епинефрин е најшироко користен метод за хемостаза. Ефикасна е во постигнување почетна хемостаза, што главно се должи на локална тампонада, вазоспазам и индукција на тромбоза. Овие ефекти се намалуваат по околу 20 мин. и затоа се препорачува инјекционата терапија со епинефрин да се комбинира со потрајни ендоскопски техники [246].

Комбинираната терапија е посебна група (инјекциона терапија заедно со термичка или механичка терапија).

Комбинирана терапија со инјекција на епинефрин проследено со термичка коагулација или хемоклипси се чини дека е многу поефикасна од инјекциона монотерапија за улкуси со видлив крвен сад, активно крвање или крвен коагулум [247].

Изборот меѓу механичка или термичка терапија, во содејство со инјекциона терапија со епинефрин, зависи од локализацијата и карактеристиките на лезијата, достапната апаратура, вештината на ендоскопистот, и обученоста на медицинската сестра.

Сепак, не е јасно дали употребата на хемоклипси или термичката коагулација е поефикасна во лекувањето на акутното улкусно крвање; двете методи се користат зависно од искуството на лекарот и достапната опрема.

Според Кохрановата база на податоци од 2014 година, не може да се заклучи дека одредена форма на третман е еднаква или супериорна во однос на друга [248].

Инјекционата терапија се врши со епинефрин во разредување 1:10000 или со апсолутен алкохол. Топлинската ендоскопска терапија се врши со топлинска сонда, биполарна циркуативна сонда, или златна сонда. Се врши притисок да предизвика коагулација на основната артерија (коаптивна коагулација). Комбинирана терапија со инјекција на епинефрин проследено со термичка коагулација се чини дека е многу поефикасна од монотерапија за улкуси со видлив крвен сад, активно крвање или крвен коагулум.

Хемоклипси успешно се користат за лекување на акутно ГД крвање со приближување на 2 набори кои се клипсираат заедно. Можеби ќе треба да бидат употребени неколку клипси за приближување на гастричните улкусни набори. Во лекување на крвавечки високо ризични улкуси, комбинирана терапија со епинефрин и хемоклипси се чини дека е поефикасна отколку само инјекциона терапија. Сепак, не е јасно дали во лекувањето на акутното улкусно крвање поефикасна е употреба на хемоклипси или употреба на термичка коагулација; двете методи се користат зависно од искуството на лекарот и достапната опрема.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Пациентите можат да бидат поделени на пациенти со висок ризик и на пациенти со низок ризик за повторно крвавење, во зависност од присуство или отсуство на знаци видени на почетниот ендоскопски преглед.

Знаци за висок ризик за рекрваење по ендоскопска хемостатска терапија (ЕХТ) се:

- Предендоскопска хемодинамска нестабилност, активно крваење при ендоскопија (90% ризик од повторно крваење), видлив крвен сад (50% ризик од повторно крваење), адхерентен коагулум (25 до 30% ризик од повторно крваење), улкус со големи димензии, улкус на заден ѕид на дуоденум, ендоскопска хемостатска монотерапија со епинефрин, неможност на користење на ИПП по ендоскопска постапка, ниско почетно ниво на хемоглобин и потреба за трансфузија, коморбидни болести, употреба на хепарин по ЕХТ, крваење кај пациенти со умерена до тешка болест на црниот дроб [249, 250].

Овие високоризични пациенти првично се сместуваат во единиците за интензивна нега, се следат и се прави повторна ендоскопија (second look), особено затоа што многу од овие фактори (напредната возраст, коморбидитети, крваење во болница, повторно крваење, хиповолемичен шок, потреба од хируршка интервенција) се поврзани со болнички морталитет [251]. Во отсуство на овие стигмата, пациентите може да бидат пуштени на домашно лекување во рок од 48 часа. Нискоризични лезии вклучуваат рамна, пигментирана дамка и улкуси со чиста база.

Улкуси со знаци за висок ризик имаат потреба од ендотерапија, додека улкуси со чиста база не треба да бидат третирани ендоскопски.

Контроверзи постојат дали улкуси со адхерентен коагулум имаат потреба од ендоскопски третман. Генерално, се препорачува обид за отстранување на коагулумот, додека ендоскопска терапија треба да се примени кај пациенти со адхерентен коагулум отпорен на јака иригација.

Еден од главните предизвици при крвавечки пептичен улкус е повторното крваење, кое е поврзано со петкратно зголемување на смртноста.

Лау и сор. во рандомизирана проспективна студија во која биле вклучени 92 пациенти со рекурентен крвавечки улкус, објавија дека повторниот ендоскопски третман е поврзан со помалку компликации од хируршкиот третман и дека ја намалува потребата за хирургија, без да го зголеми ризикот од смрт [252].

Кај повеќето пациенти со појава на перзистентно улкусно крваење или повторно крваење, често е ефикасен втор обид за ендоскопска хемостаза и може да доведе до помалку компликации од операцијата, и се препорачува за терапевтски пристап [253].

Исклучок се пациенти со улкуси поголеми од 2 cm во дијаметар и оние со хипотензија поврзана со епизода на повторно крвавење, бидејќи таквите пациенти се со зголемен ризик од неуспешна реендоскопска хемостаза [254].

Постојат контрадикторни ставови за примената на рутинската „second look“ ендоскопија и нејзиниот ефект кај високоризичните пациенти споредено со внимателното следење, со цел превенција на потребата од хируршки третман поради рекрвавење, лош исход, како и намалување на трошоците за лекување.

Покрај ендоскопијата, кај овие болни е неопходна и парентерална администрација на инхибитори на протонска пумпа.

Сите овие мерки ја редуцираат потребата од трансфузија, потребата од хирургија и го намалуваат периодот на хоспитализација.

Принципите на третманот на крвавечките улкуси се еднакво применливи и за гастрични и за дуоденални улкуси.

Независно од ендоскопскиот третман, 10 до 12% од пациентите со акутно улкусно крвавење имаат потреба од хируршка интервенција, како дефинитивна постапка за контрола на улкусното крвавење. Во повеќето случаи, операцијата се изведува итно, а стапката на смртност е 15 до 25%.

Во комбинација со ендоскопскиот третман се даваат и инхибитори на протонска пумпа, кои ја намалуваат стапката на рекрвавење кај пациенти со крвен коагулум или видлив крвен сад без активно крвавење на базата на улкусот [255].

1.6.1.1.1.2.1. Историски податоци

Историски гледано, воведувањето на ендоскопската метода се соочувало со два сериозни проблеми: гастроинтестиналниот тракт не е рамен и неговата внатрешност е темна.

Општо е прифатено дека Адолф Кусмаул во 1868 година, прв извршил директна езофагогастроскопија, кога пред медицинскиот оддел на Здружението на натуралисти во Фрајбург внесол ригидна цевка во желудник на професионален голтач на мечови.

Кусмауловата работа имала големо влијание на понатамошниот развој на горнодигестивната ендоскопска метода. Се смета за татко на модерната гастроентерологија [256].

Јохан фон Микулич доктор од Виена во соработка со Јозеф Лајтер реномиран производител на инструменти од Виена во 1881 година, конструираа гастроскоп, опремен со дистално поставена жица од платина во форма на буквата У, како извор на светлина со водено ладење. Со овој инструмент се обезбеди адекватно и конзистентно осветлување на слузницата на хранопроводот и желудникот.

Микулич и Лајтер беа меѓу првите кои ги комбинираа трите најважни елементи кои ја дефинираат ендоскопијата: унификација на изворот на електрична енергија, оптички систем, и цевка за гледање во еден уред со докажан клинички успех. Како резултат на ваквите значајни иновации, Микулич се смета за еден од најзначајните пионери и основоположници на гастроскопијата.

Поради ригидноста, овие инструменти беа со значителен ризик од перфорација.

Првиот опис за користење на клипси во гастроинтестиналната ендоскопија беше од Хајаши и сор. пред повеќе од 35 години во Јапонија, додека Зеендра и сор. во Хамбург, Германија, пред 20 години, помогнаа во промовирањето на улогата на клипсите во ендоскопската хемостаза.

1.6.1.1.2.2. Инјекциона терапија

Инјекционата терапија е најчесто користена ендоскопска метода во целиот свет, главно поради тоа што е сигурна, широко достапна, лесно се изведува, и е евтина. Ова е веројатно најлесниот метод на третман поради тоа што не бара директно гледање за време на инјектирањето и може да се користи при тангенцијални лезии, кога врвот на ендоскопот е ангулиран или ретрофлексиран.

Се изведува со помош на игла за еднократна употреба со која се инјектира раствор на разреден адреналин (1:10000 до 1:20000) во нормален физиолошки раствор. Повисоките дози на инјектиран адреналин се со поголема веројатност да предизвикаат несакани кардиоваскуларни ефекти, особено кога се вбригуваат во близината на гастроезофагеалниот спој и дисталниот езофагус.

Со инјекциона терапија, хемостаза се постигнува преку комбинација на компресија, вазоконстрикција и активирање на тромбоцити. Делува воглавно преку тампонада, предизвикана од волуменот на растворот којшто се инјектира (стандардна доза е 15 до 25 ml). Таа не предизвикува тромбоза на крвен сад. Постојат докази дека употребата на поголем волумен (на пример, 20 до 40 ml) ја прави инјекционата терапија поефикасна во намалувањето на повторното крвавење од конвенционалниот релативно низок волумен, иако вкупните клинички резултати, вклучувајќи стапки на хируршки третман и морталитет не покажаа подобрување.

Според Парк и сор., кај улкуси на корпусот на желудникот за спречување на повторни крвавења, инјекција од 35 до 45 ml волумен со раствор на епинефрин од 1:10000 е поефикасна од инјекција од 15 до 25 ml волумен со истиот раствор [257].

Иако и раствори на други агенси, како што се полидоканол, физиолошки раствор, па дури и декстроза, може да имаат сличен ефект, ниеден од нив не се докажал супериорен во остварување на хемостаза. Инјектирање на склерозантно средство (вклучувајќи апсолутен

алкохол) треба да се избегнува поради екстензивна и неконтролирана некроза на базата на улкусот, што може да доведе до перфорација или други компликации.

Во поголемиот број случаи, инјекционата терапија треба да се користи во комбинација со другите техники на ендоскопска хемостаза на гастродуоденално улкусно крвање.

Инјекционата терапија со адреналин како дефинитивна хемостатска терапија не се препорачува поради ризик од повторно крвање.

Комбинираната терапија е поефикасна од инјекционата монотерапија со епинефрин. Дополнителен ендоскопски третман по инјекциона терапија со епинефрин кај пациенти со висок ризик од крвавечки пептичен улкус го намалува рекурентното крвање и потребата за хируршка интервенција. Главни несакани дејства се некроза на сидот на желудникот и ризик од перфорација [258].

1.6.1.1.1.2.3. Термичка терапија

Термичката терапија е основата на ендоскопската хемостаза и може да се подели на контактна термичка терапија (термичка сонда, монополарна и биполарна електрокоагулација) и неконтактна термичка терапија (ласерска фотокоагулација, аргон плазма коагулација - АПК).

Иако ниту една метода на ендоскопска топлинска коагулациона терапија не е супериорна, почесто се користи електрокоагулација со биполарна контакт сонда.

Хемостаза на крвниот сад се постигнува со топлотното дејство на сондите при нивен контакт со крвавечката лезија. Термички контактни сонди може да запрат крвање на артерии до 2 мм. Ризиците од употребата на термички сонди вклучуваат перфорација и предизвикување поголемо крвање.

Додека хемостатските ефекти на контактните сонди во клинички студии се добро утврдени, известувањата за примена на аргон плазма коагулацијата во третманот на крвавечкиот улкус се од неодамна. Во рандомизирана контролирана студија, која споредува АПК коагулација со термичка сонда, претходната се покажала подеднакво безбедна и ефикасна. Не биле откриени значителни разлики во однос на иницијалната хемостаза, зачестеноста на повторени крваења, потребата за итна операција, бројот на трансфудирани единици на крв, должината на болничкиот престој и стапката на смртност.

1.6.1.1.1.2.4. Механичка терапија

За ендоскопска хемостаза на крвавечки гастродуоденален улкус, од неодамна во употреба се механички средства во облик на хемостатски клипси.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Циполета и сор. во нивната студија го споредува ефектот на хемоклипсите во однос на термичката сонда за постигнување хемостаза. Според него примената на хемоклипси доведува до значително намалување на рекурентни крвавења (1,8% наспроти 21%) [259].

Пласирање на хемоклипси на дното на фиброзен улкус може да е проблематично, особено кога се користи тангенцијално, или со ретрофлексиран ендоскоп. Тешкотијата на успешната примена во овие ситуации може да ја ограничи ефикасноста на хемоклипсите.

1.6.1.1.1.2.5. Контрола на активно крвање или лезии со висок ризик

Иако повеќето ендоскописти преферираат двојна ендоскопска терапија кај пациенти со обилно крвање од пептичен улкус, моментално не постои дефинитивна препорака во овој поглед.

При активно крвање од пептичен улкус, инјекционата терапија може да намали или дури и да запре крвање. Исто така, овозможува јасен приказ на крвниот сад со што прилично се олеснува екзактна топлинска коагулација.

Теоретски, прекин на протокот на крв спречува растурање на топлинска енергија, со што се намалува оштетување на ткиво.

Во систематични прегледи и мета анализи двојната ендоскопска терапија се покажа значително супериорна во однос на инјекционата монотерапија. Меѓутоа, оваа терапија не покажа предност во однос на термичката или механичката монотерапија, во однос на исходот кај пациенти со високоризично крвање од пептичен улкус.

Кај пациенти со активно гастродуоденално улкусно крвање или високо ризични лезии (Forrest Ia, Ib или IIa), се препорачува употреба на ендоскопска терапија со две различни методи на хемостаза, вклучувајќи инјекција на епинефрин [260].

При комбинација на инјекциона терапија со топлинска коагулација при крвечки пептичен улкус, постои значителен ризик од компликации, како некроза на сидот на желудникот и перфорација.

Ендоскопскиот третман со хемоклипси и термокоагулација е со компарабилна успешност.

1.6.1.1.1.2.6. Третман на гастродуоденален улкус со адхерентен коагулум

При гастродуоденален улкус покриен со коагулум, обидот да се отстрани коагулумот со испирање е ризичен. По отстранување на коагулумот објективно се прикажува степенот на крвање (на пример, активно крвање, видлив крвен сад, рамна дамка, чиста база), што овозможува да се избере соодветен третман.

Комбинацијата на инјекциона терапија со термичка сонда или биполарна компресивна (коаптивна) коагулација, често се користи и се покажа поефикасна кај пациенти со активно

крвавење. Упорно испирање по терапијата е корисно за да се утврди соодветноста на постигнатата хемостаза.

За дуоденален улкус со адхерентен коагулум, одлуката за хемостазата треба да се реevalуира во секоја ситуација. Податоците од литературата се контроверзни, а изборот е оставен на ендоскопистот. Меѓутоа, ако при ендоскопската постапка се направил обид за отстранување на коагулумот, истата мора да биде проследена и со инјектирање на епинефрин со термичка терапија или апликација на клипси [261].

1.6.1.1.1.2.7. Третман на перзистентно и рекурентно крвавење по иницијална хемостаза

И покрај ефикасноста на ендоскопската хемостаза, повторно крвавење се јавува во 10 до 25% од случаите, без оглед на методот на ендоскопското лекување. Втор обид за ендоскопска контрола е оправдан. Некои експерти се загрижени за опасностите од секундарната ендоскопија, која може да резултира со одложување на операција, перфорација, и зголемен морбидитет и морталитет. Комбинирани техники се разумни во случаи кога првиот обид за ендоскопска терапија можел да доведе до некроза и слабост на сидот на улкусот. Со инјекциона терапија како иницијална постапка, дебелината на субмукозниот слој се зголемува, со што се намалува ризикот и се овозможува побезбедно изведување на ендоскопска постапка.

1.6.1.1.1.2.8. Планирана повторна ендоскопија (Second look endoscopy)

Врз основа на постоечките докази, планирана повторна ендоскопија во рок од 24 часа по првичната ендоскопска терапија не се препорачува.

И покрај намалениот ризик од повторно крвавење во две мета анализи при коагулација со термичка сонда, планираната повторна ендоскопија немаше ефект врз вкупниот морталитет или потребата за хируршка интервенција.

Планирана повторна ендоскопија може да се примени кај пациенти со висок ризик за повторно крвавење (шокова состојба при прием, свежа крв во желудник, ендоскопски знаци за активно крвавење, големи улкуси и високи улкусни лезии на мала кривина) ако не е започната интравенска терапија со високи дози на ИПП. Слично на тоа, ако при иницијалната ендоскопија, коагулумот го оневозможува ендоскопскиот преглед или ендоскопската хемостаза не е сигурна, може да биде индицирана планирана повторна ендоскопија.

1.6.1.1.1.3. Транскатетерна ангиографска емболизација

Ако крвавењето продолжува или се повторува, се презема интервентен радиолошки или хируршки третман.

На пациенти кои не се погодни за хируршка интервенција, може да се направи транскатетерна ангиографска емболизација. Поради обемната колатерална циркулација на горниот дел од гастроинтестиналниот тракт, исхемични компликации се многу ретки.

Транскатетерска артериска емболизација (ТАЕ) е безбедна метода и е ефикасен прв избор на третман за пациенти кај кои ендоскопската хемостаза не е успешна.

Со напредокот на катетер-базираните техники и поновите емболични агенси, се прошири улогата на интервентна радиологија во третманот на крвавечкиот пептички улкус во текот на изминатата деценија. Ако е достапна, перкутаната емболизација може да се смета како алтернатива за хирургијата [262].

1.6.1.1.2. Третман на покриена перфорација

Направените истражувања за физиологијата на перфорираниот гастродуоденален улкус во текот на првата половина на 20 век покажаа дека, по настанување на перфорацијата, таа веднаш е покриена од соседните органи. Фибрински чеп се појавува брзо, на местото на перфорацијата и околу неа. Ова е почеток на дефинитивното затворање, на што се надоврзуваат адхезии меѓу перфорациониот отвор и соседните органи и реституција на сидот на дигестивниот тракт.

Според Донован, овој феномен на самолекување е ефикасен во најмалку 50% од пациентите [263].

Овие опсервации се основа за развојот на конзервативниот третман, познат како метода по Тејлор, кој се состои од парентерална исхрана, назогастрична аспирација, антибиотици со широк спектар и ацидосупресивна терапија.

Оваа постапка е базирана на теоријата дека ефективна декомпресија на желудникот и континуирана дренажа го зголемува самоизлекувањето.

Овој третман е особено атрактивен кај високоризични хируршки болни (возраст, придружни заболувања). Услов за примена на конзервативен третман на покриена перфорација е пациентите да се хемодинамски стабилни, без знаци за токсичитет и со уреден абдоминален статус.

Критериуми за покриена перфорација се: исполнување на дуоденумот со контраст, прикажување на улкусот и отсуство на излевање на контраст во абдоминалната празнина.

Најраниот извештај за ваков третман е од Редвуд, кој во 1870 година објавил два случаи на перфорирани пептичен улкус, лекувани без хируршки третман.

Во 1935 година, Вангенстин истакна дека перфорираниите улкуси се во можност сами да се покријат и објави седум случаи, кои ги третираше без хируршка интервенција.

Во 1946 година, Тејлор објави прва успешна серија на конзервативно лекувани 28 пациенти со перфориран пептичен улкус.

Дијагнозата на покриена перфорација на перфориран дуоденален улкус се поставува врз основа на јасни клинички симптоми и локални абдоминални знаци. Присуство на пневмоперитонеум ја потврдува дијагнозата на покриена перфорација, додека количината на перитонеална течност видена при УЗ преглед го предвидува успехот на постапката [264].

Нехируршкиот третман треба да вклучува назогастрична дренажа, антибиотици, интравенозна администрација на инхибитори на протонска пумпа и континуирано следење на клиничката слика и локалниот абдоминален наод.

Ако знаците на перитонитис не се повлекуваат во рок од 12 часа, дијагнозата на самопокривање е дискутабилна.

1.6.1.2. Оперативен третман

Итна операција за пациентите со ургентен гастродуоденален улкус е индицирана при слободна перфорација (*perforatio libera*), неуспешна ендоскопска хемостаза при првичното или повторното крвавење, рекурентно крвавење со шокова состојба, хемодинамиски нестабилни пациенти при прием и покрај агресивната реанимација и пациенти кај кои е неуспешен обидот за хемостаза со интервентна радиологија.

Рана консултација со хирург е дел од препорачаниот мултидисциплинарен пристап за пациентите со крвавечки гастродуоденален улкус.

Итната операција не треба да се одложува, кога се смета за неопходна, дури и ако пациентот е во шок, бидејќи секое доцнење може да доведе до смртоносен исход.

Со новите сознанија за пептичната улкусна болест, улогата на хирургијата за ургентниот гастродуоденален улкус е значително променета во текот на последните децении.

Стапката на итниот оперативен третман за пептичната улкусна болест во Велика Британија е намалена од 8% на 2% помеѓу 1993 и 2006 година. Во истиот период во САД, приемиците во болниците за ПУБ се намалени за 28,2%, а употребата на ендоскопскиот третман е зголемена за 58,9% [265, 266].

Контролата врз продукција на гастрична киселина, со цел на дефинитивно излекување на улкусот, традиционално се остваруваше со хируршки процедури, кои вклучуваат гастрична ресекција, гастрична денервација и комбинации на овие постапки [267].

Хемиската, медикаментозна супресија на киселината, првично преку воведувањето на H₂RA инхибиторите, а посебно со инхибиторите на протонската пумпа, ја намали стапката на хируршката ваготомија, поради високата ефикасност на инхибиторите на протонската пумпа во спречувањето на производство на киселина.

Ерадикацијата на *H. pylori*, односно престанокот на употреба на НСАИЛ или аспирин, заедно со киселинската супресија со ИПП станаа медицински еквивалент на оперативните техники за трајно излекување на пептичната улкусна болест, потиснувајќи ги истите во историските поглавја на хируршките учебници [268].

Во „Реквиетот за ваготомија“, Џон Александер Вилијамс, пред околу 3 децении, предвиде дека „ваготомијата за улкуси е засенета од освојувањето на спирални организми“ [269].

Изминатиот период го потврди ова предвидување. Елективната хирургија за пептичен улкус е практично напуштена. Се помал е бројот на извршени ваготомии, поради што младите хирурзи се со ограничено искуство во изведувањето на овие постапки.

Според анкетите на хирурзите во Велика Британија и националните податоци од Соединетите Американски Држави, повеќето хирурзи веќе не вршат ваготомија како оперативна метода за крвавечки дуоденален улкус [270].

Целта на итната операција повеќе не е да се излечи болеста, туку да се спаси животот на пациентот кој е непосредно загрозен.

Таквиот став е во прилог на современиот пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус за контрола на штетата со минимална интервенција и подразбира хируршко лекување на компликацијата на пептичниот улкус, која непосредно го загрозува животот на болниот.

Животоспасувачката операција при слободна перфорација се состои во воспоставување континуитет на сидот на гастродуоденумот и деконтаминација на абдоминалната празнина, а при крвање е ограничена на безбедна хемостаза [271].

За крвавечки гастрични улкуси, покрај хемостаза се препорачува биопсија или ексцизија на улкусот, во зависност од локализацијата.

Во светлината на новите сознанија, хирурзите треба да ги ревидираат индикациите за видот на оперативниот третман на ургентниот гастродуоденален улкус и критички да го преоценат постхоспиталниот статус и третман на овие болни.

1.6.1.2.1. Оперативен третман на перфориран гастродуоденален улкус

Сутура со оментопексија е стандарден третман за перфориран гастродуоденален улкус, поради ефикасноста на современата антиулкусна терапија [272].

Класичен, васкуларизиран оментален печ на петелка, кој служи за „зачепување“ на перфорациониот отвор прв опиша Селан Џонс (Cellan-Jones) во 1929 година, иако најчесто и погрешно му се припишува на Роско Греам (Roscoe Reid Graham), од Торонто, кој во 1937

година извести за употреба на слободен графт на оментум за „зацепување“ на перфорациониот отвор.

Моментално, парче од оментум, се поставува над перфорациониот отвор и се прицврстува на тоа место со шевови пласирани од двете страни на отворот. Оваа постапка е „златен стандард“ за третман на овие состојби [273].

Контроверзите во врска со хируршкиот третман на перфориран пептичен улкус, сега се насочени на избор меѓу отворен или лапароскопски пристап.

Анализите на одредени автори и прегледот на Кохрановата база на податоци не укажуваат на предности на лапароскопскиот наспроти отворениот пристап во третманот на перфорираниот пептичен улкус и препорачуваат дополнителни рандомизирани испитувања за да се анализира ефикасноста на лапароскопскиот во споредба со отворениот пристап [274, 275].

Во моментов, двете методи и отворениот и лапароскопскиот пристап остануваат во рамките на стандардниот третман, во зависност од искуството на хирургот и состојбата на пациентот.

1.6.1.2.2. Оперативен третман на крвавечки гастродуоденален улкус

Независно од ендоскопскиот третман, 10 до 12% од пациентите со акутно улкусно крвање имаат потреба од хируршка интервенција, како дефинитивна постапка за контрола на улкусното крвање. Целта на хируршкиот третман е постигнување сигурна хемостаза [276].

За остварување на оваа цел се преферира минимален хируршки пристап, кој вклучува гастротомија или дуоденотомија со локална хемостаза со двојно опшивање на улкусот со „U“ шевови преку крвниот сад, а може да вклучува и лигатура на крвен сад околу желудникот или дуоденумот [277].

Доколку овој пристап не овозможува егзактна хемостаза се применуваат порадикални оперативни третмани, како што се гастрична ресекција/гастректомија или комбинација на гастрична денервација со ресекциона метода или со ексцизија на улкусната лезија.

Изборот на оперативниот третман на крвавечкиот пептичен улкус сè уште е прашање на контроверзност. Нема клиничка студија во прилог на одредена постапка, а одлуката треба да се направи на индивидуална основа од страна на операторот. Видот на операцијата, во голема мерка зависи од локализацијата и видот на улкусната лезија, сериозноста на крвањето и општата состојба на пациентот.

Крвањето од дуоденални улкуси се третираат со опшивање на улкусот. Гастричните улкуси веројатно најдобро е да се ексцидираат или да се направи ресекција-гастректомија, во зависност од нивната големина и локализација [278].

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Генерално, при акутни крвавечки улкус со плитка база и кај хемодинамски нестабилен пациент се препорачува локална хемостаза, додека кај хронични, калозни и пенетрантни улкуси, кај хемодинамски стабилен пациент се препорачува ресекциона постапка.

Морталитетот од ова заболување е околу 10% до 25%. Болеста често се јавува кај постари пациенти со чести коморбидитети.

1.7. РИЗИК СКОРИНГ СИСТЕМИ

1.7.1. РИЗИК СКОРИНГ СИСТЕМИ ЗА ПЕРФОРИРАН ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

Ризичните фактори, како што се придружни посериозни заболувања, предоперативен шок и долготрајна перфорација (повеќе од 24 часа), се опфатени со Боевиот бодовен систем за процена на исходот од заболувањето. Стапката на смртност се зголемува прогресивно со зголемувањето на бројот на ризик-факторите: 0%, 10%, 45,5% и 100% соодветно. Точно го предвидува исходот кај 93,8% од пациентите [279].

Mannheim бодовниот систем ги опфаќа возраста над 50 години, женскиот пол, органската слабост, малигнитетот, времетраењето на перфорацијата повеќе од 24 часа, потеклото на сепсата, дифузниот генерализиран перитонит и видот на ексудатот (чист, пурулентен или фекален) како фактори на ризик за лош исход [280].

Голем број автори, покрај овие фактори на ризик, ја истакнуваат и големината на перфорациониот отвор над 5 мм, како негативен фактор при перфориран улкус [281, 282].

1.7.2. РИЗИК СКОРИНГ СИСТЕМИ ЗА КРВАВЕЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

Има повеќе ризик скоринг системи кои се користат кај крвавечките гастродуоденални улкуси за проценка на потребата за ургентна интервенција и за предвидување на развојот на болеста по иницијалната ендоскопска интервенција.

Првите се комбинација на клинички, лабораториски и ендоскопски параметри (Blatchford, Baylor, Rockall), а другите користат чисто ендоскопски параметри (Forrest) [283, 284, 285, 201].

Овие фактори на ризик се корисни при одредувањето на високоризични пациенти во однос на рекрвањење и смрт.

Како фактори на ризик за неповолен исход кај крвањењето при ПУБ, првенствено, се земаат предвид напреднатата возраст, шоквата состојба, коморбидитетот, големината и локализацијата на улкусот (улкус поголем од два см во дијаметар, улкус на заден ѕид на дуоденум, улкус на желудник, улкус на мала кривина).

Ендоскопскиот наод за активно крвањење и видлив крвен сад е со поголем ризик за рекрвањење за разлика од рамните пигментни лезии и улкусите со чиста база, кои се со ниска стапка на рекрвањење.

Поголемиот дел од пациентите починале од причини кои не се поврзани со крвање. Оптимизација на третманот треба да тежнее кон намалување на ризикот од мултиорганска слабост (МОС) и кардиопулмонална инсуфицијенција, наместо да се фокусира само на успешна хемостаза.

1.8. ТРЕТМАН НА УРГЕНТНИОТ ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС ПО БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ

Третманот по болничкото лекување се состои од лекување на инфекцијата и лекување на улкусната лезија, како главни терапевтски пристапи во излекувањето на пептичната улкусна болест. Овие третмани се одвиваат истовремено по протокол. Доколку не постои инфекција со *H. pylori* се лекува само улкусната лезија.

Покрај овие главни терапевтски пристапи како дополнителен и составен дел на постхоспиталниот третман е хигиено-диететскиот режим и отстранувањето на ризичните фактори.

1.8.1. ЛЕКУВАЊЕ НА ИНФЕКЦИЈАТА

Ерадикациона терапија треба да се примени кај сите пациенти со инфекција со *H. pylori* по животоспасувачката постапка поради ургентен гастродуоденален улкус [286].

Ран почеток на искоренување на *H. pylori*, по отпуштањето од болница, треба да се земе предвид, за да се добие повисока стапка на искоренување [287].

За разлика од многу други инфекции, при оваа инфекција имунолошкиот систем не придонесува за излекување на инфекцијата со *H. pylori*.

Најновите упатства од Консензусот од Фиренца од 2010 и 2016 година на Европската студиска група за *H. pylori*, за првата линија на третман (амоксицилин или метронидазол, кларитромицин и инхибитор на протонска пумпа) се совпаѓаат со препораките од Американскиот колеџ на гастроентеролози и препорачуваат тројната терапија да трае 14 дена [288].

Стапките на ерадикација со овој режим се значително паднати, во некои земји на неприфатливо ниско ниво (<80% или дури и <70%), главно поради зголемената преваленција на отпорност на кларитромицин поради неговата широка употреба во лекувањето и на други заразни болести [289, 290].

Поедини автори предлагаат инфекцијата со *H. pylori* да се лекува како и сите други бактериски инфективни болести, односно терапевтските режими со „намера за лекување“ (intention to treat), да имаат по протокол (per protocol - PP) стапка на ерадикација од најмалку 90%.

Греам и сор. предлагаат новите терапии да се користат врз основа на претходно дефинирани критериуми, кои ќе ги одвојат прифатливите од неприфатливите резултати. Стапките на

излекување, ги класифицираат во 5 категории, од Ф или неприфатливи (80%), до Б или добри (90 до 95%) и А или одлични (95 до 100%). Тие сугерираат да се препишуваат само терапиите кои се оценети како „одлични“ (градус А). Режимите оценети како „добри“ (градус Б) може да се користат, само ако резултатите оценети како градус А „одлични“ не се остварливи. Категоријата „одлични“ се базира на стапките на излекување, кои се очекуваат кај други распространети бактериски инфективни болести [291].

Со цел да се постигне стапка на ерадикација поголема од 90% во последниве години, беа предложени неколку терапевтски режими за иницијален третман, како што се [292, 293]:

- 1) Секвенционална терапија, којашто оригинално е опишана како последователна примена на двојна терапија (ИПП плус амоксицилин во тек на 5 дена), проследено со (ИПП плус кларитромицин и метронидазол/тинидазол) во наредните 5 дена;
- 2) Конкомитантна или истовремена терапија е модификација на секвенционалната терапија, при која сите четири лека се даваат истовремено (ИПП, амоксицилин, кларитромицин, метронидазол /тинидазол);
- 3) Левофлксацин-базирана тројна терапија;
- 4) Хибридна (двојна конкомитантна) терапија, и
- 5) Четворна терапија со бизмут.

Секвенционалната последователна примена на двојна терапија е прифатена и во најновите упатства од конференцијата во Мастрихт/Фиренца од 2010 и 2016 година како алтернатива која би можела да доведе до посакуваната ерадикација на *H. pylori* со иницијалниот третман над 90%. Се проценува дека предноста на употребата на три антибиотика би можело да доведе до такво нешто.

Европската студиска група за *H. pylori* на средбите во Мастрихт како прва линија третман препорачуваше тројна терапија со кларитромицин, амоксицилин или метронидазол и инхибитор на протонска пумпа во траење од 7 дена. Истиот режим го препорача и Азијско-Пацифичкиот консензус на својата втора конференција.

Американскиот колеџ на гастроентеролози ја препорачува истата кларитромицин тројна терапија, во тек на 14 дена.

Најновите упатства на Европската студиска група за *H. pylori* од средбите во Фиренца од 2010 и 2016 година, за првата линија на третман се совпаѓаат со препораките на Американскиот колеџ на гастроентеролози и препорачуваат тројната терапија да трае 14 дена.

Како втора линија третман или „salvage“ терапија се препорачуваат бизмут-базирана четворна терапија, левофлксацин тројна терапија, рифабутин тројна терапија и др.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

По два неуспешни третмана, се препорачува да се направи култура на *H. pylori* од примероци од биопсија на желудникот и да се добие антибиограм и инфекцијата да се лекува врз основа на тој резултат.

1.8.2. ЛЕКУВАЊЕ НА УЛКУСНАТА ЛЕЗИЈА

Хистамин-2-рецепторните антагонисти одиграа револуционерна улога во антиацидната терапија и во санацијата на улкусната лезија (Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine).

Инхибиторите на протонската пумпа во моментов се најмоќни инхибитори на гастричната киселина и се главна терапија во санацијата на улкусната лезија (Omeprazole, Lansoprazole, Rabeprazole, Pantoprazole, Esomeprazole).

Во принцип, потребна е 6 до 8 недели терапија со ИПП за целосно излекување на дуоденална улкусна лезија.

Пациентите со идиопатски улкуси добиваат долгорочна антиулкусна терапија [294].

1.8.3. ХИГИЕНО-ДИЕТЕТСКИ РЕЖИМ, КОРЕКЦИЈА НА ТЕРАПИЈАТА СО НСАИЛ И ОТСТРАНУВАЊЕ НА ФАКТОРИТЕ НА РИЗИК

Кај пациентите со ургентен гастродуоденален улкус, неопходно е отстранување на ризик-факторите и хигиено-диететски режим.

На пациентите кои конзумираат НСАИЛ или аспирин им се препорачува нивна замена со други лекови со сличен ефект. За пациенти кај кои употребата на НСАИЛ е неизбежна, се препорачува најниската можна доза на НСАИЛ и преминување кон помалку токсични НСАИЛ, како што се новите НСАИЛ или инхибиторите на циклооксигеназа-2 (COX-2), кај пациенти со висок ризик за гастроинтестинални компликации, без кардиоваскуларни болести.

Пациенти со умерен ризик за гастроинтестинални компликации и со висок ризик за кардиоваскуларни болести треба целосно да избегнуваат НСАИЛ или COX-2 инхибитори и да примаат алтернативна терапија.

Упатството на Американскиот колеџ за гастроентерологија (ACG) од 2009 година, препорачува пациентите кои се под терапија со НСАИЛ, а имаат потреба од ниски дози на терапија со аспирин за кардиоваскуларни болести да се третираат со напроксен плус мисопростол или ИПП [295].

За пациентите кои мора да продолжат со НСАИЛ, а се *H. pylori* позитивни, се препорачува доза на одржување на ИПП, за да се спречат рецидивите, дури и по искоренувањето на *H. pylori*.

Употребата на традиционалните НСАИЛ и ИПП еднаш дневно е споредлива со селективен СОХ-2 инхибитор за превенција од улкусно крвање кај пациенти со анамнеза за пептична улкусна болест [296].

Во 2009 година, Американскиот колеџ за гастроентерологија (ACG) издаде упатство за превенција на НСАИЛ поврзани улкусни компликации кои ги поддржуваат препораките во овој дел [295].

Според Упатството на ACG, сите пациенти кои почнуваат долгорочна терапија со НСАИЛ треба прво да се тестираат за H. pylori. НСАИЛ треба веднаш да се прекине кај пациенти со позитивен тест за H. pylori, доколку тоа е дозволиво.

За пациентите кои мора да продолжат со НСАИЛ, се препорачува доза на одржување на ИПП, за да се спречат рецидивите, дури и по искоренувањето на H. pylori [297].

Ако НСАИЛ треба да продолжат, менување кон СОХ-2 селективни инхибитори е опција. Употребата на традиционалните НСАИЛ и ИПП еднаш дневно е споредлива со селективен СОХ-2 инхибитор со претпазливост од улкусно крвање кај пациенти со историја на пептична улкусна болест [298].

Активни улкуси поврзани со употребата на НСАИЛ се третираат со соодветна терапија со ИПП и престанок на употреба на НСАИЛ. За пациенти со позната улкусна анамнеза и кај кои употребата на НСАИЛ е неизбежна, се препорачува најниска можна доза на НСАИЛ и најкраткотрајна употреба на НСАИЛ и котерапија со ИПП или мисопрокол.

Во студија од 2005 година кај пациенти со аспирин-индуциран улкус, спротивно на постоечкото мислење, аспирин плус есомепразол (Nexium) бил супериорен во однос на клопидогрел (Plavix) во спречувањето на рецидивно крвање на гастричен улкус [299].

Лаи и сор. ги потврдија овие резултати во двојно-слепа рандомизирана студија во 2006 година [300].

Во студија на Хсу и сор., комбинација на есомепразол и клопидогрел повеќе ја намалува појавата на рекурентен улкус кај пациенти со атеросклероза и историја на пептичен улкус споредено со употреба само на клопидогрел [301].

Оваа комбинација не влијае врз дејството на клопидогрел на агрегацијата на тромбоцити.

1.9. СЛЕДЕЊЕ НА ЕФЕКТИТЕ ОД ТЕРАПИЈАТА

1.9.1. КОНТРОЛНИ ПРЕГЛЕДИ

Следењето на ефектите од третманот се состои од веродостојна потврда за ерадикација на инфекцијата и излекување на улкусната лезија, преку извршени соодветни контролни испитувања.

За проценка на успешноста на ерадикационата терапија и потврда на искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori*, Европската студиска група го препорачува уреа издишниот тест. Како еквивалент на уреа издишниот тест, Европската студиска група и Американскиот колеџ за гастроентерологија го препорачуваат моноклоналниот тест на антиген на *H. pylori* во столица.

Американската администрација за храна и лекови за проценка на ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* препорачува да се извршат два различни инвазивни теста. Доколку овие два теста се негативни, се смета дека инфекцијата кај овие пациенти е искоренета. Оваа комбинација на два теста извршена на примероците од ендоскопската биопсија, треба да се направи минимум 4 недели по завршувањето на ерадикационата терапија.

Ако се користи еден неинвазивен тест, пр. уреа издишен тест или моноклонален тест на антиген на *H. pylori* во столица, да се изврши двапати, по 4 и по 8 недели од завршувањето на терапијата [302].

За проценка на ефикасноста на терапијата за искоренување на инфекцијата со *H. pylori* се користи и комбинација на неинвазивен и инвазивен тест. При горнодигестивната ендоскопија пожелно е да се земат примероци за хистолошко и за микробиолошко и културелно испитување, како и да се верифицира состојбата на улкусната лезија.

Резултатите од серолошките тестови може да останат позитивни и долго време по искоренување на инфекцијата. Времето за проценка на ефектот од терапијата со серолошкиот тест треба да е минимум шест месеци до една година по завршувањето на третманот за искоренување на инфекцијата, некогаш и подолго.

Негативен резултат на серолошкиот тест со сигурност докажува излекување на инфекцијата, додека пад на титарот на антитела од 50% е индиректен показател за успешна елиминација на бактеријата.

Уреа издишниот тест се смета за најсигурен тест за утврдување активна инфекција со специфичност и сензитивност кои се поголеми од 95% [303, 304].

Супериорен е во однос на сензитивноста и специфичноста споредено со културата и хистологијата, како и во препознавањето на неуспехот на терапијата за ерадикација [305].

Проценката за искоренување на инфекцијата со *H. pylori*, со сигурен неинвазивен тест како што е тестот на ^{13}C уреа од здив, треба да се изврши 4 до 8 недели по завршувањето на терапијата [306].

За проценка на улкусната лезија се користи горна гастроинтестинална ендоскопија. Со оваа процедура се визуелизира состојбата на улкусната лезија и се верифицира ефектот од антисекреторната терапија.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Описот на санирана улкусна лезија на ендоскопскиот наод укажува дека ацидосупресивната терапија е ефикасна, односно дека улкусната лезија е во резолуција.

2. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Кај пациентите со ургентен, животозагрозувачки улкус на гастродуоденумот кај кои е применета примарна животоспасувачка постапка (минимална хируршка, ендоскопска и медикаментозна) во Република Македонија не постои алгоритам на постапки за дефинитивно излекување на нивното основно заболување.

Со таквиот пристап, пептичната улкусна болест, особено онаа со инфективна етиологија не е излекувана и може да доведе до повторна компликација или до хронично болен пациент со постојани или повремени улкусни тегоби и потреба од посебен начин на исхрана и животни навики, употреба на H_2RA антагонисти или инхибитори на протонска пумпа, амбулантски прегледи, па дури и хоспитални третмани.

Мотивот за истражувањето треба да придонесе во Република Македонија да се воведат препораки во третманот на овие пациенти, во насока на дефинитивно излекување на нивното основно заболување, пептичната улкусна болест.

3. ЦЕЛИ

3.1. ПРИМАРНА ЦЕЛ

Врз основа на застапеноста на етиолошките фактори и ефикасноста на терапијата, да се одредат насоки-препораки во третманот на пациентите со ургентен пептичен улкус по животоспасувачката интервенција, за дефинитивно излекување на нивната основна болест.

3.2. СЕКУНДАРНИ ЦЕЛИ

1. Да се одреди ефикасноста на кларитромицин тројната терапија како иницијална терапија за ерадикација на *H. pylori* во Република Македонија,

2. Да се одреди преваленцата на *H. pylori*, НСАИЛ и аспирин кај ургентниот гастродуоденален улкус.

3. Да се одреди дијагностичката вредност на Ртг нативната снимка на абдоменот во дијагностиката на перфориран гастродуоденален улкус.

4. Да се одреди фреквенцијата и прогностичката вредност на Forrest класификацијата при крвавечки улкуси за проценка на повторно крвање.

5. Да се одреди застапеноста на старосната група и ризик-факторите во двете подгрупи.

3.3 ХИПОТЕЗИ

Х1. Не постои сигнификантна разлика во излекувањето на улкусната лезија и инфекцијата со *H. pylori*, кај пациентите пред и по примената терапија за излекување на улкусната лезија и за ерадикација на *H. pylori* во двете подгрупи.

Х2. Не постои сигнификантна разлика во застапеноста на ургентниот гастродуоденален улкус чиј етиолошки фактор е инфекција со *H. pylori*, НСАИЛ, вклучително и аспирин и идиопатскиот (не Хеликобактер не НСАИЛ) улкус кај двете подгрупи.

Х3. Не постои сигнификантна разлика во утврдување на дијагноза на перфориран гастродуоденален улкус со РТГ нативната снимка на абдоменот и примената на компјутеризирана томографија на абдомен со контраст и/или ултразвучен преглед на абдомен кај двете подгрупи како дополнителни методи.

Х4. Не постои сигнификантна разлика во одредување фреквенција и прогностичка вредност со Forrest класификација при крвавечки улкуси за проценка на повторно крвање.

Х5. Не постои сигнификантна разлика во однос на застапеноста на старосната група и ризик-факторите во двете подгрупи.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1 ДИЗАЈН НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Се работи за проспективна, рандомизирана студија на пациенти со ургентен гастродуоденален улкус, перфорација и крвање, третирани примарно со животоспасувачки постапки (минимални хируршки, ендоскопски и медикаментозни) и кај коишто е применет алгоритам на понатамошен третман (медикаментозен, хигиено-диететски режим) со цел да се излекува, ерадира болеста.

Проспективното време на имплементација на истражувањето се однесува на периодот потребен за собирање на примерокот на пациенти за испитуваната група.

Испитуваната група се подели на две подгрупи: подгрупа А-пациенти со перфориран гастродуоденален улкус и подгрупа Б-пациенти со крвавечки улкус.

Пациентите кои беа вклучени во студијата усмено и писмено беа информирани за студијата и потпишаа информативна согласност.

4.2. ИСПИТАНИЦИ

Истражувањето опфати група од 65 испитаници на возраст од 15 до 85 год. возраст, од кои 33 беа со перфориран гастродуоденален улкус, а 32 со крвавечки гастродуоденален улкус.

Испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус (подгрупа А) беа лекувани на „Универзитетската клиника за дигестивна хирургија“ и „Универзитетската клиника за траума, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар“, а испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус (подгрупа Б) беа лекувани на „Универзитетската клиника за дигестивна хирургија“, „Универзитетската клиника за траума, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар“ и „Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија“.

Примерокот на испитаници во групата е направен со почитување на поставените инклузиони и ексклузиони критериуми.

4.2.1. КРИТЕРИУМИ ЗА СЕЛЕКЦИЈА

Селекцијата на испитаниците за студијата е направена според однапред утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми.

4.2.1.1. Инклузиони критериуми:

- Пациенти со отпусна дијагноза за крвавечки и перфориран гастродуоденален улкус, лекувани на „Универзитетската клиника за дигестивна хирургија“, „Универзитетската клиника за траума, ортопедија, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен

центар “ и „Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија“, а на кои во текот на хоспитализацијата им е применета минимална, животоспасувачка интервенција.

4.2.1.2. Ексклузивни критериуми:

- Пациенти кои претходно имале позитивен серолошки или друг дијагностички тест за присуство на *H. pylori* и кои примале терапија за ерадикација на *H. pylori* по шема.

- Пациенти кај кои улкусот е поврзан со одредени хиперацидни состојби (Zollinger–Elison синдром, антрална Г-клеточна хиперплазија, мастоцитоза и базофилна леукемија), т.н. стрес улкуси при екстензивни изгореници (Curling улкус) и при трауми на ЦНС (Cushing улкус), акутни заболувања, мултиорганска слабост, механичка вентилација, одредени инфективни и други заболувања (инфекции со цитомегаловирус, туберкулоза, Кронова болест, цироза, саркоидоза, ХБИ, миелопролиферативни заболувања), употреба на кортикостероиди, зрачна терапија на абдоминален регион.

- Пациенти на кои при третманот во болница им е применета дефинитивна хируршка постапка (ресекција или ацидосупресивна постапка).

- Пациенти кои претходно биле оперирани на гастродуоденумот, при што им е направена ваготомија, ресекција или комбинирана постапка – ресекција со ваготомија.

- Бремени жени, деца под 14 години, психијатриски болни.

4.3. ПОСТАПКИ ВРЗ ИСПИТАНИЦИТЕ ПРИ БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ – ХОСПИТАЛЕН ПРОТОКОЛ

4.3.1. АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК

Во рамките на истражувањето е користен специјално дизајниран прашалник за оваа цел, со загарантирана тајност на добиените податоци.

Во анкетниот прашалник од посебен интерес беа следните прашања:

- Пол,
- Возраст,
- Дали употребувал или употребува нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и аспирин,
- Дали консумира или конзумирал цигари и алкохол,
- Претходен позитивен серолошки или друг тест на *H. pylori*,
- Претходен третман на гастродуоденален улкус по шема за лекување на *H. pylori*,
- Дали пациентот претходно бил опериран на желудник или дванаесетпалачно црево и кој вид операција.

4.3.2. СЕРОЛОШКО ИСПИТУВАЊЕ НА IgG АНТИТЕЛА КОН HELICOBACTER PYLORI

Присутноста на *H. pylori*, се одредуваше серолошки на „Универзитетската клиника за клиничка биохемија“ со Immulite 2000 *H. pylori* IgG (Siemens Healthcare Diagnostics) анализатор.

Immulite 2000 *H. pylori* претставува солидно-фазна, хемилуминисцентна имунометриска анализа и се користеше за квалитативна детекција на IgG антитела кон *H. pylori* во серумот на испитаниците. Позитивен серолошки одговор е резултат на антигените на *H. pylori*.

Вредности поголеми или еднакви на 1,1 U/ml се сметаат за позитивни и индицираат присуство на антитела во примерокот. Негативни се оние кои се под 0,9 U/ml.

Методата е сензитивна за одредување колонизација. Диференцијација помеѓу колонизација и активно заболување со оваа метода не е возможна.

Материјали во китот:

1. *Helicobacter pylori* IgG Bead Pack (L2HPG12) баркод обележани перли, содржат 200 зрна обложени со инактивиран парцијално пурифициран антиген на *H. pylori*.
2. *Helicobacter pylori* IgG Reagent Wedge – баркодирани реагенси (11.5 ml раствор на пуфер и 11,5 ml алкална фосфатаза конјугирана со моноклонално анти-хумано IgG антитело во пуфер.
3. *Helicobacter pylori* Adjuster - два флакони (низок и висок), по 4 мл секој.
4. *Helicobacter pylori* контроли.
5. *Helicobacter pylori* дилуент за примерокот.

Потребна количина примерок: 10 μ L серум.

4.3.3. ГОРНА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ЕНДОСКОПИЈА

Стандардна горна гастроинтестинална ендоскопија при состојби на крвавечки гастродуоденален улкус со дијагностичка, терапевтска и прогностичка намена, со примена на класификацијата по Форест.

4.3.4. IMAGING ТЕХНИКИ КАЈ ПЕРФОРИРАН ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС

Стандардна РТГ нативна снимка на абдомен во стоечка положба или на лев декубитус, при сомневање на перфориран гастродуоденален улкус. Позитивен наод при овој преглед е пневмоперитонеум.

Кај одредени испитаници се правеше ултразвучен преглед на абдоменот и/или КТ преглед на абдомен со контраст. Позитивен наод при овие прегледи е пневмоперитонеум или присуство на течност во абдоменот.

4.3.5. ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

Лабораториските испитувања се во рамките на рутинските постапки што се преземаат при овие состојби со анализа на вредностите на леукоцитите, амилазата и С-реактивниот протеин кај подгрупата А и хемоглобинот кај подгрупата Б.

4.4. ПОСТАПКИ ВРЗ ИСПИТАНИЦИТЕ ПО БОЛНИЧКОТО ЛЕКУВАЊЕ – ТЕРАПЕВТСКИ И КОНТРОЛЕН ПРОТОКОЛ

4.4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ПРОТОКОЛ

4.4.1.1. *Helicobacter pylori* позитивни пациенти

Како **прва линија на третман** за *H. pylori*, се користеше кларитромицин базирана тројна терапија во траење од 14 дена.

- *пациентот не е алергичен на пеницилин:*

првите 2 недели - табл. Кларитромицин 2 x 500 мгр., табл. Амоксицилин 2 x 1000 мгр. и табл. Пантопразол 2 x 40 мгр.; следните 6 недели – табл. Пантопразол 1 x 40 мгр.

Како **втора линија на третман** за *H. pylori*, при неуспешна прва линија на третман се применуваше левофлорксацин базирана тројна терапија по следната шема:

- првите 10 дена - табл. Левофлорксацин 2 x 250 мгр., табл. Метронидазол 2 x 400 мгр. и табл. Пантопразол 2 x 40 мгр.; следните 20 дена - табл. Пантопразол 1 x 40 мгр.

4.4.1.2. Пациенти кои претходно употребувале или употребуваат НСАИЛ и/или аспирин и се *Helicobacter pylori* негативни пациенти

При нормален титар на IgG антитела насочени против *H. pylori*, а пациентите употребувале НСАИЛ или аспирин се советуваше нивно прекинување или замена и ацидосупресивна терапија со ИПП по следниот протокол:

- првите 2 недели - табл. Пантопразол 2 x 40 мгр.; следните 6 недели - табл. Пантопразол 1 x 40 мгр.

4.4.1.3. Пациенти кои претходно употребувале НСАИЛ и/или аспирин и се *Helicobacter pylori* позитивни пациенти

При покачен титар на IgG антитела насочени против *H. pylori*, а пациентите употребувале НСАИЛ или аспирин се советуваше нивно прекинување или замена и се применуваше истиот протокол како при ерадикација на *H. pylori*.

4.4.1.4. Идиопатски гастродуоденални улкуси (не-Хелико не-НСАИЛ)

Доколку титарот на IgG антитела насочени против *H. pylori* не е покачен, а пациентите не употребувале НСАИЛ се применуваше ацидосупресивна терапија со ИПП по следниот протокол:

▪ првите 2 недели - табл. Пантопразол 2 x 40 мгр.; следните 10 недели – табл. Пантопразол 1 x 40 мгр.

4.4.2. КОНТРОЛЕН ПРОТОКОЛ

Пациентите по примената терапија беа подвргнати на следните контролни испитувања:

4.4.2.1. Дијагностички тестови за утврдување на ефикасност на ерадикациона терапија

Успешноста на 1 линија на третман се проценуваше 1 месец по прекилот на третманот со инвазивни (хистопатолошко и микроскопско и културелно испитување на *H. pylori*) и неинвазивни дијагностички тестови (уреа издишен тест и тест за одредување антиген на *H. pylori* во фецес).

Зависно од применетите дијагностички тестови, испитаниците беа поделени во 2 групи:

- Кај првата група испитаници се правеше хистопатолошко и микроскопско и културелно испитување на *H. pylori* и уреа издишен тест или тест за одредување антиген на *H. pylori* во фецес.

Со горна гастроинтестинална ендоскопија се земаа примероци од желудникот за хистопатолошко и микробиолошко и културелно испитување. Примероците од биоптичниот материјал се земаа по ажурираната Сиднејска класификација (2 биопсии од антрум, 2 биопсии од корпус и 1 биопсија од ангулус).

Земените биоптични примероци се ставаа во стерилни шишенца во кои има 2-3 мл физиолошки раствор и веднаш се транспортираа до Институтот за патологија и Институтот за микробиологија,

- Кај втората група испитаници се правеше уреа издишен тест и тест за одредување антиген на *H. pylori* во фецес или еден од овие два теста направен два пати во интервал од 4 недели.

Успешноста на 2 линија на третман се проценуваше со уреа издишниот тест и тестот за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес.

Кај дел од испитаниците 1 и 2 години по примената ерадикациона терапија се правеше контролен серолошки тест.

4.4.2.1.1. Хистопатолошко испитување

Хистопатолошкото испитување се вршеше на Институтот за патологија.

За хистолошка евалуација на присуството на *H. pylori* парафинските пресеци беа боени со хемалаун + еозин и со боење на кисела Giemsa за визуелизација на *H. pylori*. Се правеше и имунохистохемиска детекција на *H. pylori*.

Присуството на линеарен кафен гранулиран сигнал во мукозниот покрив на гастричната лигавица се земаше како позитивен наод за присуство на *H. pylori*.

4.4.2.1.2. Микробиолошко и културелно испитување

Микробиолошката дијагноза на инфекција предизвикана од *H. pylori*, се одредуваше на Институтот за микробиологија.

Обработка на биоптичниот примерок:

Се правеа микроскопски препарати и посеvки на селективна хранителна подлога.

- Микроскопско испитување: препаратот се бои според Грам. Типичните бактериски клетки се Грам негативни бацили со извиткана форма, како галебови крила.

- Се засадуваа на селективна подлога - *H. pylori* агар, се инкубираа на 37°C во тек на 6 дена. Колониите се ситни, нежни, светлосиви, нехемолитични, со глатка и сјајна површина.

- Идентификацијата се вршеше со микроскопски препарат и со биохемиски тестови. На изолираната бактерија се испитуваше осетливоста кон антибиотици, со диск-дифузионен антибиограм.

Одговарање на наодите:

- Микроскопски и културелно не се најдени бактерии суспектни за *H. pylori*. Овој наод укажува дека ерадикацијата на *H. pylori* е успешна и дека инфекцијата е излечена.

- Микроскопски во биоптичниот материјал се докажани типични бактериски клетки за *Helicobacter pylori*. На посеvките не израсна *H. pylori*.

- Микроскопски и културелно е докажан *H. pylori* (+ антибиограм). Овој наод укажува дека инфекцијата сè уште е присутна.

4.4.2.1.3. Уреа издишен тест (Urea breath test - UBT)

Тестот се вршеше на „Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија“ со *Helicobacter pylori* Diagnostic Equipment C13 Infrared Spectrometer IR- force 300 (Beijing Richen- force Science Technology Co., Ltd.).

¹³C- уреа издишниот тест со инфрацрвена спектрометрија е неинвазивен, високосензитивен и специфичен метод за откривање на инфекција со *H. pylori* и се смета за сигурен тест за проценка на активна инфекција со *H. pylori*.

Се базира на способноста на *H. pylori* да ја конвертира уреата во амонијак и јаглерод диоксид, при што се мери обележаниот јаглероден диоксид во примерок од издишаниот воздух.

Пациентот треба да биде испостен најмалку 2 часа пред тестирањето. Пополека пациентот издишува во првата кесичка и ја наполнува со воздух колку што е можно повеќе. Ова е базичната кесичка (t-0). Се растворуваат уреа (¹³C) гранулите во 80-100 мл ладна вода и се пие

смесата. По 30 минути се зема и втората кесичка ($t=3Q$) и повторно пополека се издишува во втората кесичка. По преземањето на примероците се користи IR - force 300 Модел 13C Infrared Spectrometer за исчитување на резултатите.

Мерната вредност се вика DATA OVER BASE (DOB). Кога мерната DOB вредност е $>4,0 \pm 0,4$, може да се констатира позитивен резултат.

Позитивен резултат укажува на присуство на *H. pylori* во желудникот. Негативен резултат е потврда дека инфекцијата со *H. pylori* е успешно искоренета и дека кај пациентот нема активна инфекција.

Следниве фактори може да влијаат на резултатите од тестот:

- Користење на антибиотици, бизмут препарати, инхибитори на протонска пумпа, и други *H. pylori* сензитивни лекови кои се земени еден месец пред употреба на тестот.

- Акутно горно гастроинтестинално крвање може да покаже лажно негативен *H. pylori* резултат. Еден месец по гастроинтестиналното крварење може да се направи релевантен тест со реален резултат.

4.4.2.1.4. Тест на антиген на Helicobacter pylori во столица (Stool antigen test - SAT; Fecal antigen test - FAT)

Тестот за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес, се одредуваше на Институтот за микробиологија, а кај некои испитаници и во здравствени установи соодветно опремени за оваа дијагностичка метода.

Идентификација на антиген на *H. pylori* директно во фецес:

- антигените на *H. pylori* се идентификуваат со имунохроматографски тест така што примерокот (фецес) помешан со реагенсите од китот (комерцијален тест) се нанесува на касетата во соодветното отворче. За 10 минути се отчитува резултатот.

Интерпретација на резултатот:

- Појава на две линии во прозорчето на пластичната касета означува позитивен резултат, т.е. присуство на антиген на *H. pylori*. Линијата означена со Т е тест-линијата, а линијата означена со С е контролата на тестот,

- Појава само на контролната линија означува негативен резултат, т.е. отсуство на антиген на *H. pylori*.

Интензитетот на линиите е варијабилен и зависи од количината на присутниот антиген на *H. pylori* во фецесот.

Доколку е отсутна контролната линија, тогаш тестот не е валиден. Испитувањето треба да се повтори со нов тест.

4.4.2.2. Горна гастроинтестинална ендоскопија за утврдување на ефикасноста на ацидосупресивната терапија

Еден месец по ацидосупресивниот третман, на испитаниците кои користеле НСАИЛ и на испитаниците со идиопатски улкуси им се правеше горна гастроинтестинална ендоскопија со која се верифицираше состојбата на улкусната лезија за да се докаже ефектот на ацидосупресивната терапија.

Исто така, горна гастроинтестинална ендоскопија им се правеше и на испитаниците кај кои ефектот на 1 линија третман се верифицираше и со инвазивен тест. Кај овие испитаници покрај земањето примероци за хистопатолошко и културелно испитување на *H. pylori* се верифицираше и состојбата на улкусната лезија за да се докаже ефектот на ацидосупресивната терапија.

4.4.3. ПРОЦЕНКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Уреа издишниот тест се смета за најсигурен дијагностички тест за утврдување на активна инфекција со *H. pylori*. Согласно тоа проценката на ефикасноста на 1 и 2 линија на третман се базираше на резултатите од тој тест. Негов еквивалент се сметаше тестот за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес.

4.4.3.1. Успешна прва линија на третман

1а. Негативна хистолошка евалуација на присуство на *H. pylori*, негативен микробиолошки наод (микроскопски и културелно не се најдени бактерии суспектни за *H. pylori*) заедно со негативен уреа издишен тест или негативен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес означува успешна 1 линија на третман.

1б. Негативен уреа издишен тест заедно со негативен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес означува успешна 1 линија на третман.

1в. Двоен негативен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес извршен во два временски интервали означува успешна 1 линија на третман.

1г. Негативна хистолошка евалуација на присуство на *H. pylori*, микроскопски наод за присуство на бактериски клетки за *H. pylori*, без раст на *H. pylori* на посевките со негативен уреа издишен тест означува успешна 1 линија на третман.

1д. Присуство на *H. pylori* во мукоза со негативно имунохистохемиско боене, негативен микробиолошки наод со негативен уреа издишен тест означува успешна 1 линија на третман.

4.4.3.2. Неуспешна прва линија на третман

2а. Позитивна хистолошка евалуација на присуство на *H. pylori*, позитивен микробиолошки наод заедно со позитивен уреа издишен тест или позитивен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес означува неуспешна 1 линија на третман.

2б. Позитивен уреа издишен тест заедно со негативен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес означува неуспешна 1 линија на третман.

2в. Позитивна хистолошка евалуација на присуство на *H. pylori*, позитивен микробиолошки наод заедно со негативен уреа издишен тест се смета за несигурен наод и поради тоа се проценуваше како неуспешна 1 линија на третман.

4.4.3.3. Успешна втора линија на третман

3а. Негативен уреа издишен тест заедно со негативен тест за одредување на антиген на *H. pylori* во фецес означува успешна 2 линија на третман.

4.4.3.4. Успешност на ерадикациона терапија базирана на серолошки тест по една или две години од третманот

4а. Негативен серолошки тест се смета за сигурна потврда за искоренување на инфекцијата со *H. pylori*.

4б. Двојно помали вредности на серолошкиот тест по 1 или 2 години од иницијалниот серолошки тест извршен во болница. Овој наод е во прилог на искоренување на инфекцијата со *H. pylori*. Треба да се повтори по 6 месеци или 1 година.

4в. Слични вредности на серолошки тест со иницијалниот серолошки тест извршен во болница. Овој наод не исклучува успешна ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*. Треба да се направат други посигурни тестови за проценка на успешноста на третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* или да се повтори по 6 месеци или 1 година.

4.4.3.5. Ефикасност на третманот на улкусната лезија

Горноендоскопски наод со знаци на цикатрикс и/или санација на улкусната лезија или наод без видлива улкусна лезија означува успешно излекувана улкусна лезија.

4.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Статистичката анализа се изработуваше во статистичките програми: STATISTICA 7.1; SPSS 17.0;

Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

1. Базите на податоците се формираа со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
2. Атрибутивните статистички серии се анализира со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики-Тест на разлики (Difference test).
3. Веројатноста за корелативните-асоцијациони односи меѓу дистрибуциите на фреквенциите на две или повеќе атрибутивни варијабли се проценуваше со Хи-квадрат-тест.
4. Нумеричките серии се анализира со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација).
5. Со Shapiro-Wilk`s-тест се испитува нормална расподелба на варијаблите.
6. За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).

Резултатите се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата учествуваат 65 испитаници со ургентен гастродуоденален улкус, од кои 33 пациенти се со перфориран гастродуоденален улкус и 32 пациенти се со крвавечки гастродуоденален улкус.

5.1. СОЦИОДЕМОГРАФСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ

5.1.1. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ПОЛОВА ЗАСТАПЕНОСТ

Во групата на испитаници со ургентен гастродуоденален улкус 11 се од женскиот, а 54 од машкиот пол. Во групата на испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус 3 се од женскиот, а 29 се од машкиот пол. Во групата на испитаници со перфориран гастродуоденален улкус 8 се од женскиот, а 25 се од машкиот пол.

Табела бр. 1 Приказ на испитаниците според половата застапеност

Пол	Вкупно		Крвавечки		Перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
мажи	54	83,1	29	90,6	25	75,8
жени	11	16,9	3	9,4	8	24,2
вкупно	65	100	32	100	33	100

Графикон бр. 1 Приказ на испитаниците според половата застапеност



Кај испитаниците во примерокот 16,9% се од женскиот, а 83,1% од машкиот пол. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 1 и граф. бр. 1). Во групата на испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус 9,4% се од женскиот, а 90,6% од машкиот пол. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 1 и граф. бр. 1). Во групата на испитаници со перфориран гастродуоденален улкус 24,2% се од женскиот, а 75,8% од машкиот пол. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 1 и граф. бр. 1).

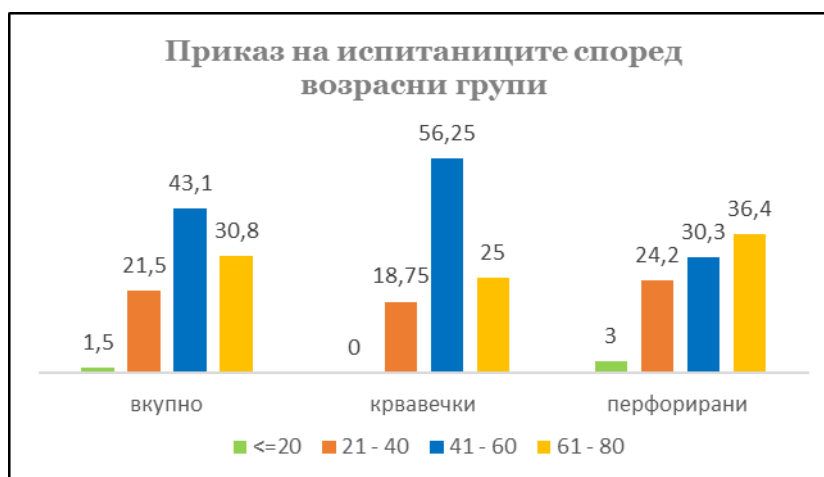
5.1.2. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ВОЗРАСНИ ГРУПИ

Испитаниците во примерокот според возрастната група се поделени на пет возрастни групи: од 15 до 20 години; од 21-40 години; од 41-60 години; од 61 до 80 години и повеќе од 80 години.

Табела бр. 2 Приказ на испитаниците според возрастните групи

Возрасни групи од - до	Вкупно		Крвавечки		Перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
<=20	1	1,5	0	0	1	3
21 - 40	14	21,5	6	18,75	8	24,2
41 - 60	28	43,1	18	56,25	10	30,3
61 - 80	20	30,8	8	25	12	36,4
>80	2	3,1	0	0	2	6,1
вкупно	65	100	32	100	33	100

Графикон бр. 2 Приказ на испитаниците според возрастни групи



Во примерокот најзастапена возрастна група е од 41 до 60г. со 43,1%, потоа следува возраста од 61 до 80г. со 30,8%, возрастната група од 20 до 41г. со 21,5%, возрастната група над 80г. и се регистрира еден пациент (3,1%) под 20г. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу возраста од 41 до 60г. и од 61 до 80г. верзус останатите три модалитети за $p < 0,05$ (Difference test) (таб. бр. 2 и граф. бр. 2).

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во групата на испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус најзастапена возрасна група е од 41 до 60г. со 56,25%, потоа следува возраста од 61 до 80г. со 25,0% и возрасната група од 20 до 40г. со 18,75%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу возраста од 41 до 60г. верзус останатите два модалитети за $p < 0,05$ ($p = 0,0109$, $p = 0,0019$, Difference test)(таб. бр. 2 и граф. бр. 2).

Во групата на испитаници со перфориран гастродуоденален улкус најзастапена возрасна група е од 61 до 80г. со 36,4%, потоа следува возраста од 41 до 60г. со 30,3%, возрасната група од 20 до 40г. со 24,2%, под 80г. со 6,1% и под 21г. се регистрира еден испитаник. Процентуалната разлика која се регистрира е статистички несигнификантна за трите најзастапени модалитети за $p > 0,05$ (Difference test)(таб. бр. 2 и граф. бр. 2).

5.2. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЛОКАЛИЗАЦИЈА НА УЛКУСНАТА ЛЕЗИЈА

Според локализацијата примерокот е испитуван на улкусни лезии на желудник и на дуоденум, и испитаници со улкусни лезии според анатомските регии на гастродуоденумот: 1. корпус, 2. антрум, 3. пилорус, 4. булбус на дуоденум (pars superior duodeni) и 5. втор дел на дуоденум – Д2 (pars descendens duodeni).

Според локализацијата во најголем процент улкусната лезија во примерокот е локализирана на дуоденум - 73,8%, а во 26,2% е локализирана на желудник. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$)(таб. бр. 3 и граф. бр. 3).

Табела 3 Приказ на испитаниците според локализација на улкусната лезија:

дуоденум vs желудник

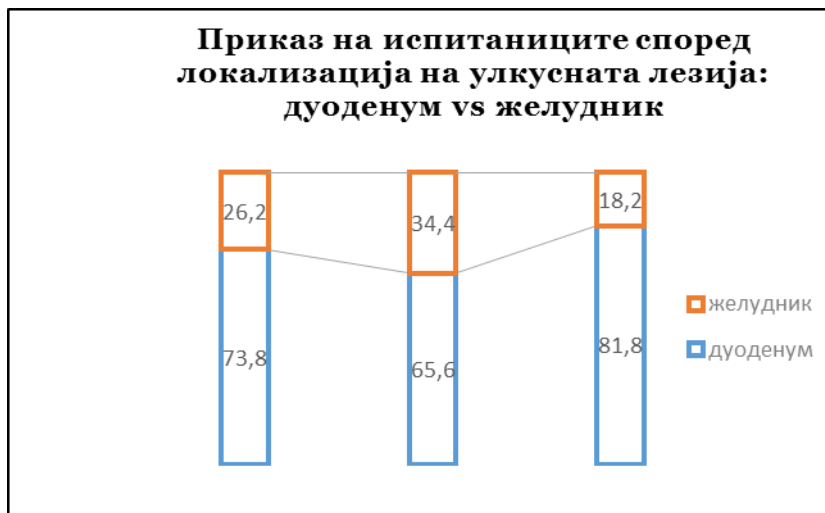
Локализација	Вкупно		Крвавечки		Перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
дуоденум	48	73,8	21	65,6	27	81,8
желудник	17	26,2	11	34,4	6	18,2
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Според локализацијата во најголем процент крвавечкиот улкус кај испитаниците е локализиран на дуоденум - 65,6%, а кај 34,4% е локализиран на желудник. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0113$)(таб. бр. 3 и граф. бр. 3). Според локализацијата во најголем процент перфорираниот улкус кај испитаниците е локализиран на

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус дуоденум - 81,8%, а кај 18,2% е локализиран на желудник. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$) (таб. бр. 3 и граф. бр. 3).

Графикон бр 3 Приказ на испитаниците според локализација на улкусната лезија:

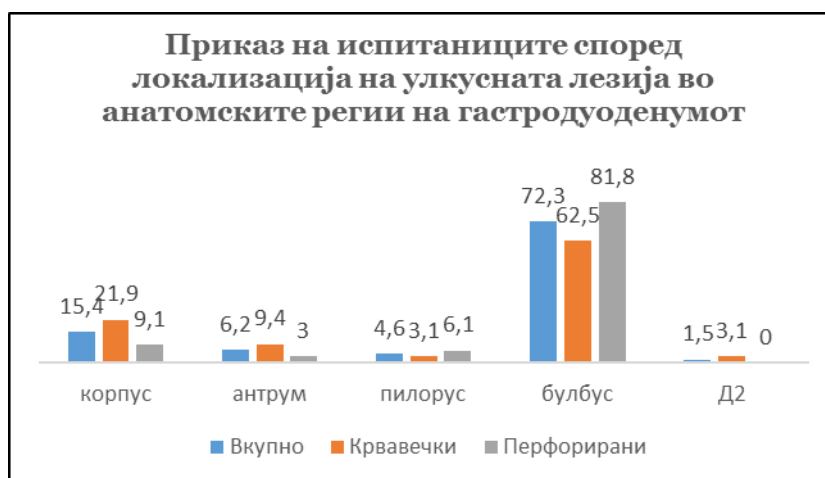
дуоденум vs желудник



Табела бр. 4 Приказ на испитаниците според локализација на улкусната лезија во анатомските регии на гастродуоденумот

Анатомска регија	Вкупно		Крвавечки		Перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
корпус	10	15,4	7	21,9	3	9,1
антрум	4	6,2	3	9,4	1	3,0
пилорус	3	4,6	1	3,1	2	6,1
булбус	47	72,3	20	62,5	27	81,8
Д2	1	1,5	1	3,1	0	0
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Графикон бр. 4 Приказ на испитаниците според локализација на улкусната лезија во анатомските регии на гастродуоденумот



Според локализацијата улкусот во примерокот во најголем процент е локализиран на булбусот – 72,3%, потоа на корпусот - 15,4%, антрумот – 6,2%, пилорусот – 4,6% и Д2 – 1,5%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна помеѓу локализацијата на булбусот верзус останатите модалитети за $p < 0,05$ (таб. бр. 4 и граф. бр. 4).

Според локализацијата во најголем процент крвавечкиот улкус е локализиран на булбус – 62,5%, а 21,9% на корпус, 9,4% на антрум и по 3,1% на пилорус и Д2. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (таб. бр. 4 и граф. бр. 4).

Според локализацијата во најголем процент перфорираниот улкус е локализиран на булбус - 81,8%, 9,1% на корпус, 6,1% на пилорус и 3,0% на антрум. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (таб бр. 4 и граф. бр. 4).

5.3. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ

ПОСТАПКИ ПРИ ПРИЕМОТ ВО БОЛНИЦА

Според лабораториските параметри и ендоскопските и imaging процедури при приемот во болница, испитаниците со крвавечки улкус се испитувани на вредностите на хемоглобин во крв и Forrest класификација, а испитаниците со перфориран улкус на вредности на леукоцити, С - реактивен протеин (CRP), амилази во серум, РТГ наод на нативна снимка на абдомен, ехотомографски наод на абдомен и КТ наод на абдомен со контраст.

5.3.1. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СПОРЕД ЛАБОРАТОРИСКИТЕ
 НАОДИ НА ХЕМОГЛОБИН, ЛЕУКОЦИТИ, С-РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН И АМИЛАЗИ
 ПРИ ПРИЕМОТ ВО БОЛНИЦА

Испитаниците со крвавечки улкус во истражувањето според вредностите на хемоглобинот (Hb) во крвта при приемот во болница се поделени во шест групи: 1 група – со нормални вредности; 2 група - со вредности на Hb од 111 до 130 g/l; 3 група - со вредности на Hb од 91 до 110 g/l; 4 група - со вредности на Hb од 71 до 90 g/l; 5 група - со вредности на Hb помали од 70 g/l и 6 група со вредности на Hb помали од 50 g/l.

Табела бр. 5 Приказ на испитаниците со крвавечки улкус според вредностите на хемоглобинот во крв при приемот во болница

Вредности на хемоглобин	број	%
нормални вредности	4	12,5
од 111 до 130 g/l	3	9,4
од 91 до 110 g/l	5	15,6
од 71 до 90 g/l	14	43,7
од 50 до 70 g/l	4	12,5
< 50 g/l	2	6,3
вкупно	32	100,0

Графикон бр 5. Приказ на испитаниците според вредностите на хемоглобинот во крв при приемот во болница



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

При прием во болница најголем дел од испитаниците со крвавечки улкус биле со вредности на Hb во крв под референтните - 87,5%, додека само четворица испитаници, односно 12,5% имале нормални вредности на Hb . Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.000$). Најголем процент од испитаниците – 43,7% имале вредност на Hb од 71 до 90 g/l, потоа 15,6% имале вредности од 91 до 110 g/l, а двајца испитаника имале вредности на Hb под 50 g/l (таб. бр. 5 и граф. бр. 5).

Испитаниците со перфориран улкус во истражувањето според вредностите на леукоцитите во крв при приемот во болница се поделени на пет групи: 1 група – со нормални вредности на леукоцити ($4-9 \times 10^9/L$); 2 група – со вредности на леукоцити од 9,1 до $12 \times 10^9/L$; 3 група – со вредности на леукоцити од 12,1 до $15 \times 10^9/L$; 4 група – со вредности на леукоцити од 15,1 до $20 \times 10^9/L$; 5 група – со вредности на леукоцити поголеми од $20 \times 10^9/L$.

Табела бр. 6 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на леукоцитите во крв при приемот во болница

Вредности на леукоцити	број	%
нормални вредности ($4-9 \times 10^9/L$)	4	12,1
од 9,1 до $12 \times 10^9/L$	15	45,5
12,1 до $15 \times 10^9/L$	7	21,2
15,1 до $20 \times 10^9/L$	3	9,1
$> 20 \times 10^9/L$	4	12,1
вкупно	33	100,0

Графикон бр. 6 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на леукоцити во крв при приемот во болница



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

4 од испитаниците, односно 12,1% имаат нормални вредности на леукоцити, а 87,9% имаат покачени вредности на леукоцити. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05 (p = 0.0000)$.

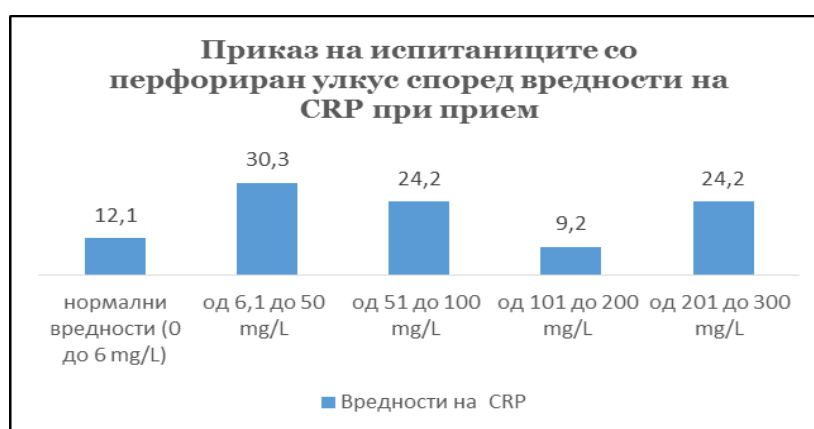
45,5% од испитаниците имаат вредности до 12×10^9 леукоцити, а 4 испитаници имаат вредности над 20×10^9 (таб. бр. 6 и граф. бр. 6).

Испитаниците со перфориран улкус во истражувањето според вредностите на С-реактивниот протеин (CRP) во крв при прием во болница се поделени во пет групи: 1 група – со нормални вредности на CRP (0-6 mg/L); 2 група – со вредности на CRP од 6,1 до 50 mg/L; 3 група – со вредности на CRP од 51 до 100 mg/L; 4 група – со вредности на CRP од 101 до 200 mg/L и 5 група – со вредности на CRP од 201 до 300 mg/L.

Табела бр. 7 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на С-реактивен протеин (CRP) во крв при прием во болница

Вредности на CRP	број	%
нормални вредности	4	12,1
од 6,1 до 50 mg/L	10	30,3
од 51 до 100 mg/L	8	24,2
од 101 до 200 mg/L	3	9,2
од 201 до 300 mg/L	8	24,2
вкупно	33	100,0

Графикон бр. 7 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на С-реактивен протеин (CRP) во крв при прием во болница



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Најголемиот број испитаници со перфориран улкус - 87,9%, при приемот во болница имаат покачени вредности на CRP, а 12,1% од испитаниците имаат нормални вредности. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,000$).

48,4% од испитаниците имаат вредности помеѓу 51 и 300 mg/L, а 30,3% од испитаниците имаат вредности помеѓу 6,1 и 50 mg/L (таб.бр. 7 и граф. бр. 7).

Испитаниците со перфориран улкус во истражувањето според вредностите на амилазите во крв при прием во болница се поделени во пет групи: 1 група – со нормални вредности на амилази; 2 група – со вредности на амилази во крв кои се поголеми за 1,1 до 1,5 пати од референтните вредности ; 3 група – со вредности на амилази во крв кои се поголеми за 1,6 до 4 пати од референтните вредности.

Табела бр. 8 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на амилази во крв при прием во болница

Вредности на амилази	број	%
нормални вредности	25	75,7
>од 1,1 до 1,5 пати	5	15,2
>од 1,6 до 4 пати	3	9,1
вкупно	33	100,0

Графикон бр. 8 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според вредности на амилази во крв при приемот во болница



Испитаниците со перфориран улкус во најголем процент имаат нормални вредности на амилази при прием во болница – 75,7%, зголемени вредности се регистрираат кај 24,3%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$) (таб. бр. 8 и граф. бр. 8).

5.3.2. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СО КРВАВЕЧКИ УЛКУС

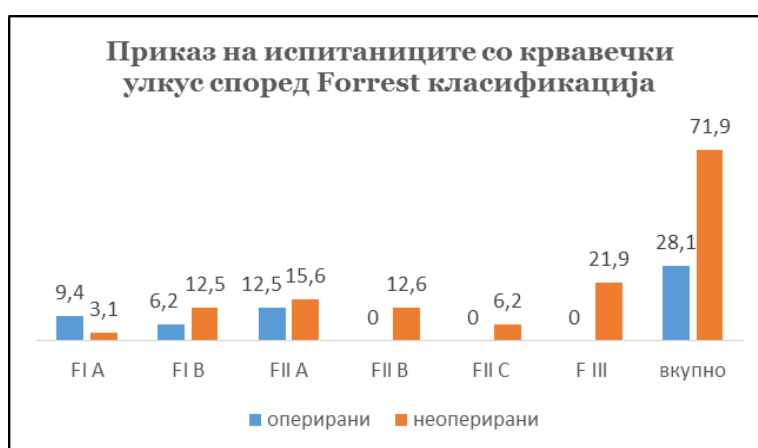
СПОРЕД FORREST КЛАСИФИКАЦИЈА: ОПЕРИРАНИ VS НЕОПЕРИРАНИ

Испитаниците со крвавечки улкус во истражувањето се поделени на оперирани и неоперирани и анализирани според класификацијата по Forrest.

Табела бр. 9 Приказ на испитаници со крвавечки улкус според Forrest класификација:
оперирани vs неоперирани

Foresst класификација	вкупно		оперирани		неоперирани	
	број	%	број	%	број	%
FI A	4	12,5	3	9,4	1	3,1
FI B	6	18,75	2	6,2	4	12,5
FII A	9	28,1	4	12,5	5	15,65
FII B	4	12,5	0	0	4	12,5
FII C	2	6,25	0	0	2	6,25
F III	7	21,9	0	0	7	21,9
вкупно	32	100,0	9	28,1	23	71,9

Графикон бр. 9 Приказ на испитаници со крвавечки улкус според Forrest класификација



Според Foresst класификацијата, FIA во примерокот е застапена со 12,5%, FIB со 18,75%, FIIA е застапена со 28,1%, FII B со 12,5%, FII C со 6,25% и FIII со 21,9%.

Оперирани се 28,1% од испитаниците, а неоперирани се 71,9% од испитаниците (таб. бр. 9 и граф. бр. 9).

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во подгрупата на оперирани крвавечки улкуси според Foresst класификација, FIIA е застапена со 44,5%, FIA со 33,3% и FIB со 22,2%, а нема ниту еден опериран испитаник од групите FIIB, FIIC и FIIC. Најголем дел од оперираните испитаници според Foresst класификација се од групата FIIA (таб. бр. 10 и граф. бр. 10).

Во подгрупата на неоперирани крвавечки улкуси според Foresst класификација застапени се сите стадиуми, FIII со 30,4%, FIIA со 21,7%, FIB и FIIB со по 17,4%, FIIC е застапен со 8,7% и FIA со 4,4% (таб. бр. 10 и граф. бр. 10).

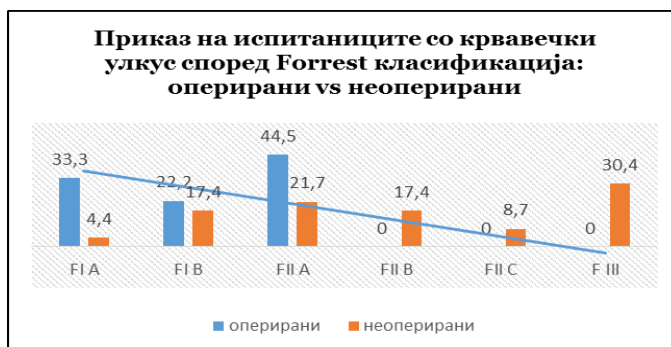
Табела бр. 10 Приказ на соодносот кај оперираните и соодносот кај неоперираниите испитаници со крвавечки улкус според Forrest класификација

Foresst класификација	оперирани		неоперирани	
	број	%	број	%
FI A	3	33,3	1	4,4
FI B	2	22,2	4	17,4
FII A	4	44,5	5	21,7
FII B	0	0	4	17,4
FII C	0	0	2	8,7
F III	0	0	7	30,4
вкупно	9	100	23	100

Во подгрупата на оперирани крвавечки улкуси според Foresst класификација, FIIA е застапена со 44,5%, FIA со 33,3% и FIB со 22,2%, а нема ниту еден опериран испитаник од групите FIIA, FIIB, FIIC и FIII. Најголем дел од оперираните испитаници според Foresst класификација се од групата FIIA (таб. бр. 10 и граф. бр. 10).

Во подгрупата на неоперирани крвавечки улкуси според Foresst класификација застапени се сите стадиуми, FIII со 30,4%, FIIA со 21,7%, FIB и FIIB со по 17,4%, FIIC е застапен со 8,7% и FIA со 4,4% (таб. бр. 10 и граф. бр. 10).

Графикон бр. 10 Приказ на соодносот кај оперираните и соодносот кај неоперираните испитаници со крвавечки улкус според Forrest класификација



5.3.3. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СО ПЕРФОРИРАН УЛКУС СПОРЕД РТГ НАТИВНАТА СНИМКА, ЕХО И КТ НАОДОТ НА АБДОМЕНОТ ПРИ ПРИЕМОТ ВО БОЛНИЦА

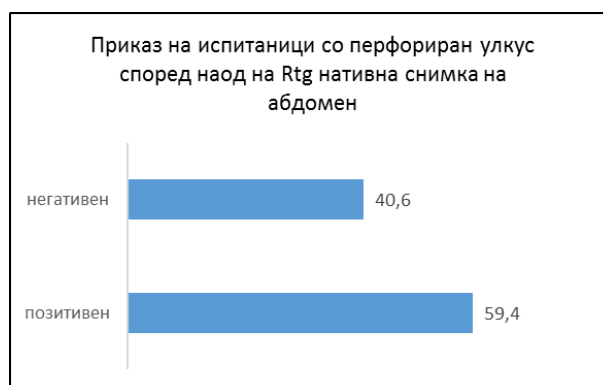
5.3.3.1. Дескриптивна анализа на испитаниците со перфориран улкус според наодот на РТГ нативната снимка на абдоменот

Кај 32 испитаници со перфориран улкус направена е РТГ нативна снимка на абдоменот. Кај повеќе од половина испитаници - 59,4% наодот е позитивен (пнеумоперитонеум) (таб. бр. 11 и граф. бр. 11).

Табела бр. 11 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според наод на РТГ нативна снимка на абдоменот

РТГ наод	број	%
позитивен	19	59,4
негативен	13	40,6
вкупно	32	100,0

Графикон бр. 11 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според наод на РТГ нативна снимка на абдоменот



5.3.3.2. Анализа на испитаниците со перфориран улкус според ехо и КТ наод на абдомен со контраст

Анализирани се 2 групи испитаници - 5 испитаници кај кои е направен КТ на абдомен со контраст и 7 испитаници кај кои е направен ехотомографски преглед на абдомен.

Табела бр. 12 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според КТ наод на абдомен со контраст и ехотомографски наод на абдомен

КТ наод	број	%	Ехо наод	број	%
позитивен	3	60	позитивен	4	57,1
негативен	2	40	негативен	3	42,9
вкупно	5	100,0	вкупно	7	100,0

Позитивните наоди на КТ прегледот со контраст и ехотомографскиот преглед на абдоменот во двете групи испитаници е со приближно еднаков позитивен наод во прилог на перфориран улкус - 60% од испитаниците кај кои е направен КТ преглед со контраст, наспроти 57,1% од испитаниците кај кои е направен ехотомографски преглед на абдомен (таб. бр. 12).

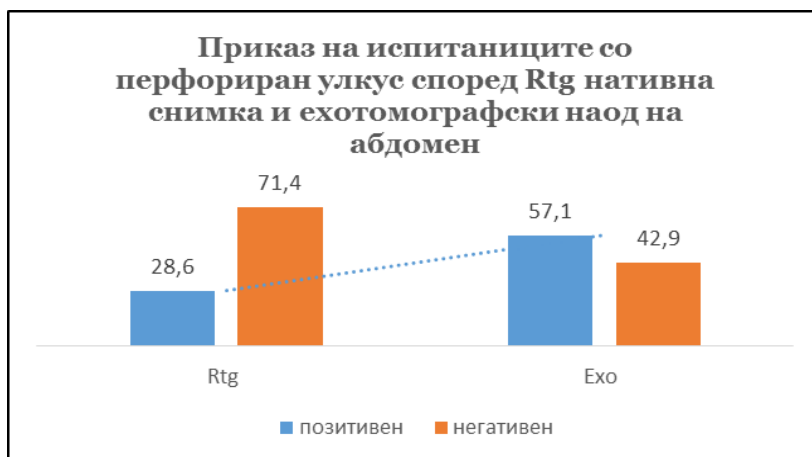
5.3.3.3. Корелација на РТГ наодот на нативна снимка на абдомен со ехотомографскиот наод на абдомен и РТГ наодот на нативна снимка со КТ наодот со контраст

Споредени се наодите на РТГ нативната снимка на абдомен и ехотомографскиот преглед на абдомен кај 7 испитаници кај кои се направени овие 2 дијагностички постапки и наодите на РТГ нативната снимка на абдомен и КТ прегледот на абдомен со контраст кај 5 испитаници кај кои се направени овие 2 процедури.

Табела бр. 13 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според RTG нативна снимка и ехотомографски наод на абдомен

RTG наод	број	%	Ехо наод	број	%
позитивен	2	28,6	позитивен	4	57,1
негативен	5	71,4	негативен	3	42,9
вкупно	7	100,0	вкупно	7	100,0

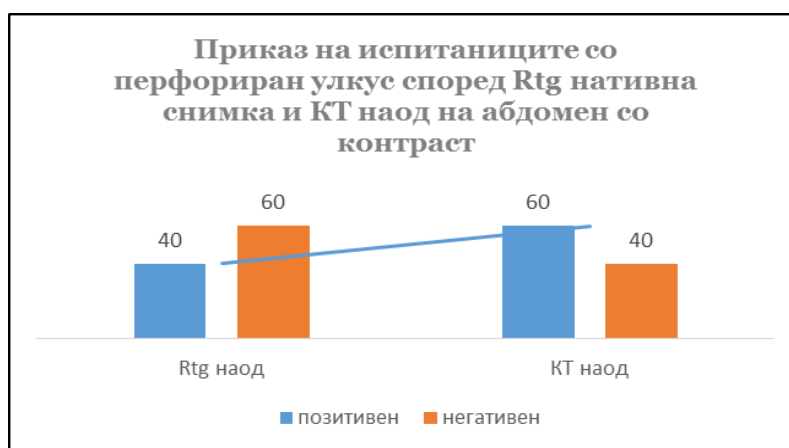
Графикон бр. 12 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според RTG нативна снимка и ехотомографски наод на абдомен



Табела бр. 14 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според РТГ нативна снимка на абдомен и КТ наод на абдомен со контраст

RTG наод	број	%	КТ наод	број	%
позитивен	2	40	позитивен	3	60
негативен	3	60	негативен	2	40
вкупно	5	100,0	вкупно	5	100,0

Графикон бр. 13 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според РТГ нативна снимка на абдомен и КТ наод на абдомен со контраст



Кај 7 испитаници кај кои е направена РТГ нативна снимка на абдомен и ехотомографски преглед на абдомен, позитивниот наод во прилог на перфориран улкус е зголемен приближно за 50% - од 28,6% на 57,1% (таб. бр. 13 и граф. бр. 12), а кај 5 испитаници кај кои е направена РТГ нативна снимка на абдомен и КТ преглед на абдомен со контраст, позитивниот наод во прилог на перфориран улкус е зголемен од 40% на 60% (таб. бр. 14 и граф. бр. 13).

5.4. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ТРЕТМАНОТ И ДОЛЖИНАТА НА БОЛНИЧКИОТ ПРЕСТОЈ

Според видот на третманот испитаниците во примерокот се поделени во две групи: оперирани и неоперирани. Покрај тоа, испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се анализирани според надомест на крвни деривати, а испитаниците со перфориран улкус на времето поминато од почетокот на болеста до почетокот на оперативниот третман и видот на оперативниот наод. Според должината на болничкиот престој примерокот е анализиран зависно од возраста и видот на третманот.

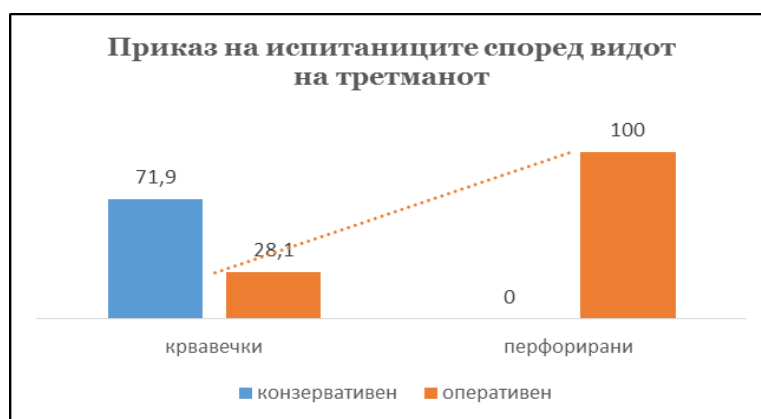
5.4.1. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ВИДОТ НА ТРЕТМАНОТ

Табела бр. 15 Приказ на испитаниците според видот на третманот

Третман	крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%
конзервативен	23	71,9	0	0
оперативен	9	28,1	33	100,0
вкупно	32	100,0	33	100,0

71,9% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се третирани конзервативно, а 28,1% се третирани оперативно. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0005$, Difference test) (таб. бр. 15 и граф. бр. 14). Сите испитаници со перфориран гастродуоденален улкус се третирани оперативно (таб. бр. 15 и граф. бр. 14).

Графикон бр. 14 Приказ на испитаниците според видот на третманот



5.4.2. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СО КРВАВЕЧКИ УЛКУС СПОРЕД НАДОМЕСТ НА КРВНИ ДЕРИВАТИ

Испитаниците со крвавечки улкус во истражувањето според надоместот на еритроцити се поделени на 5 групи: првата група испитаници немаат примено надомест на еритроцити, втората група испитаници имаат примено надомест од 350ml еритроцити, третата група испитаници имаат примено надомест од 700ml еритроцити, четвртата група испитаници имаат примено надомест од 1050ml еритроцити и петтата група испитаници имаат примено надомест од 1400ml еритроцити.

Табела бр. 16 Приказ на испитаниците со крвавечки улкус според надомест на еритроцити

Надомест на еритроцити/ml	број	%
нема	9	28,1
350 ml	2	6,3
700 ml	11	34,4
1050 ml	4	12,5
1400 ml	6	18,7
вкупно	32	100,0

Надомест на еритроцити примиле 71,9% од испитаниците со крвавечки улкус, од кои 34,4% примиле 700 ml. Процентуалната разлика помеѓу испитаниците кои примиле надомест на еритроцити верзус оние кои не примиле е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0005$) (таб. бр. 16 и граф. бр. 15).

Графикон бр. 15 Приказ на испитаниците со крвавечки улкус според надомест на еритроцити



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Според надоместот на плазма, испитаниците со крвавечки улкус во истражувањето се поделени на 6 групи: првата група испитаници немаат примено надомест на плазма, втората група испитаници имаат примено надомест од 220ml плазма, третата група испитаници имаат примено надомест од 440ml плазма, четвртата група испитаници имаат примено надомест од 660ml плазма, петтата група испитаници имаат примено надоместок од 880ml плазма и шестата група испитаници имаат примено надомест од 1100ml плазма.

Табела бр. 17 Приказ на испитаниците со крвавечки улкус според надомест на плазма

Надомест на плазма	број	%
нема	1	3,1
220 ml	18	56,3
440 ml	3	9,4
660 ml	3	9,4
880 ml	4	12,5
1100ml	2	6,3
вкупно	32	100,0

Надомест на плазма примиле 96,9% од испитаниците со крвавечки улкус, од кои 56,3% примиле 220 ml. Процентуалната разлика помеѓу испитаниците кои примиле надомест на плазма верзус оние кои не примиле е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.000000$) (таб. бр. 17 и граф. бр. 16).

Графикон бр. 16 Приказ на испитаниците со крвавечки улкус според надомест на плазма



5. 4.3. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СО ПЕРФОРИРАН УЛКУС СПОРЕД ВРЕМЕТО ПОМИНАТО ОД ПОЧЕТОКОТ НА БОЛЕСТА ДО ПОЧЕТОКОТ НА ОПЕРАТИВНИОТ ТРЕТМАН

Испитаниците со перфориран улкус во истражувањето во однос на времето поминато од почетокот на болеста до почетокот на операцијата се поделени на 5 групи: првата група испитаници се оперирани во првите 6 часа од почетокот на болеста, втората група испитаници се оперирани помеѓу 6 до 12 часа од почетокот на болеста, третата група испитаници се оперирани помеѓу 12 до 24 часа од почетокот на болеста, четвртата група испитаници се оперирани помеѓу првиот и вториот ден од почетокот на болеста, петтата група испитаници се оперирани помеѓу третиот и петиот ден од почетокот на болеста.

Табела бр. 18 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според времето поминато од почетокот на болеста до почетокот на оперативниот третман

Време/ од - до	број	%
< 6ч.	5	15,2
6 до 12ч.	5	15,2
12 до 24ч.	12	36,4
1 до 2 дена	9	27,2
3 до 5 дена	2	6,0
вкупно	33	100,0

Графикон бр. 17 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според времето поминато од почетокот на болеста до операција



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во првите 24 часа се оперирани 66,8% од испитаниците, а 33,2% од испитаниците се оперирани помеѓу вториот и петтиот ден. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0063$) (таб. бр. 18 и граф. бр. 17).

5. 4.4. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СО ПЕРФОРИРАН УЛКУС СПОРЕД ОПЕРАТИВНИОТ НАОД

Испитаниците со перфориран улкус во истражувањето според оперативниот наод се поделени во 3 групи: првата група испитаници се со локален, циркумскриптен перитонит, втората група испитаници се со дифузен серопурулентен перитонит и третата група испитаници се со дифузен фибринопурулентен перитонит.

Табела бр. 19 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според оперативниот наод

Оперативен наод	број	%
локален, циркумскриптен перитонит	3	9,1
дифузен серопурулентен перитонит	6	18,2
дифузен фибринопурулентен перитонит	24	72,7
вкупно	33	100,0

Графикон бр. 18 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според оперативниот наод



Кај 72,7% од испитаниците со перфориран улкус според оперативниот наод се регистрира дифузен фибринопурулентен перитонит, кај 18,2% дифузен серопурулентен перитонит, а кај 9,1% од испитаниците присутен е локален, циркумскриптен перитонит (таб. бр. 19 и граф. бр. 18). Процентуалната разлика помеѓу испитаниците кај кои се регистрира дифузен фибринопурулентен перитонит верзус останатите два модалитети на наод е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$).

5.4.5. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ТРЕТМАНОТ, ВОЗРАСТА И ДОЛЖИНАТА НА БОЛНИЧКИОТ ПРЕСТОЈ

Табела бр. 20 Приказ на испитаници со крвавечки улкус според третманот и должината на болничкиот престој верзус возраста

Крвавечки улкус/ оперирани						
денови/ возраст	21-40г		41-60		61-80	
	број	%	број	%	број	%
до 7 дена	1	25,0	3	75,0	0	0
до 10 дена	2	50,0	0	0	1	100,0
до 15 дена	1	25,0	0	0	0	0
над 15 дена	0	0	1	25,0	0	0
вкупно	4	100,0	4	100,0	1	100,0

Крвавечки улкус/ неоперирани						
денови/ возраст	21-40г		41-60		61-80	
	број	%	број	%	број	%
до 7	2	100,0	13	92,9	6	85,7
до 10	0	0	1	7,1	0	0
до 15	0	0	0	0	1	14,3
вкупно	2	100,0	14	100,0	7	100,0

Графикон бр. 19 Приказ на оперираните испитаници со крвавечки улкус според третманот и должината на болничкиот престој верзус возраста



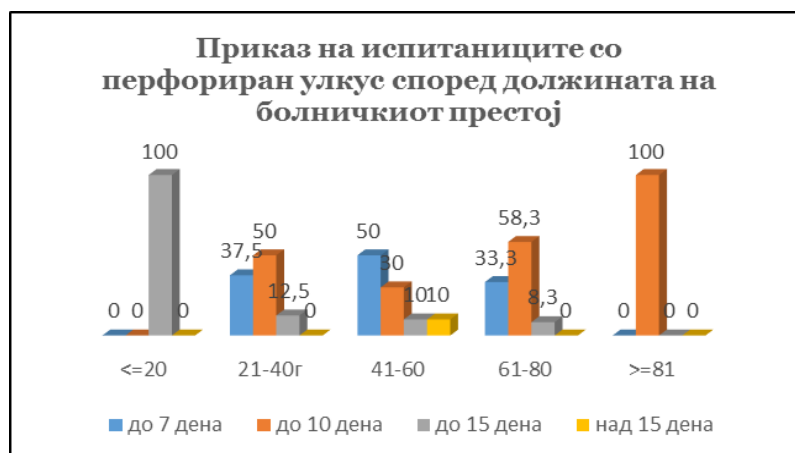
Графикон бр. 20 Приказ на неоперираните испитаници со крвавечки улкус според третманот и должината на болничкиот престој верзус возраста



Табела бр. 21 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според третманот и должината на болничкиот престој верзус возраста

Перфориран улкус										
денови/ возраст	<=20		21-40г		41-60		61-80		>=81	
	број	%	број	%	број	%	број	%	број	%
до 7	0	0	3	37,5	5	50,0	4	33,3	0	0
до 10	0	0	4	50,0	3	30,0	7	58,3	2	100,0
до 15	1	100,0	1	12,5	1	10,0	1	8,3	0	0
над 15	0	0	0	0	1	10,0	0	0	0	0
вкупно	1	100,0	8	100,0	10	100,0	12	100,0	2	100,0

Графикон бр. 21 Приказ на испитаниците со перфориран улкус според должината на болничкиот престој верзус возраста



Испитаниците во примерокот се поделени според должината на болничкиот престој и возраста.

Испитаниците со крвавечки улкус се поделени и според видот на третман – оперирани и неоперирани; сите испитаници со перфориран улкус се оперирани.

Во текот на истражувањето не се регистрираше поврзаност помеѓу возраста и должината на болничкиот престој и во двете подгрупи за $p > 0,05$ (таб. бр. 20 и 21 и граф. бр.19, 20 и 21).

5.5. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЕТИОЛОШКИТЕ И ФАКТОРИТЕ НА РИЗИК ЗА РАЗВОЈ НА ПЕПТИЧНАТА УЛКУСНА БОЛЕСТ

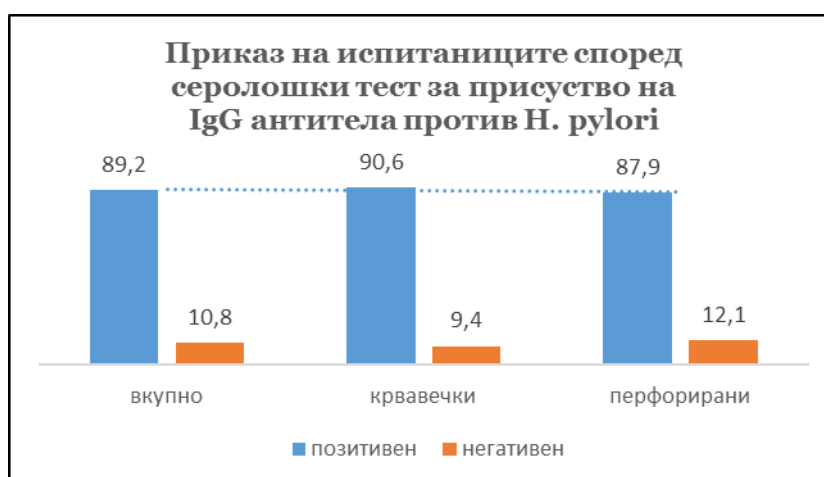
Испитаниците во примерокот според етиолошкиот фактор и факторите на ризик за развој на пептичната улкусна болест во болнички услови се испитувани со серолошки тест за присуство на IgG антитела против *H. pylori* и со специјално дизајниран анкетен прашалник за употреба на нестероидни анти-инфламаторни лекови, пушење цигари и консумација на алкохол. Кај испитаниците во примерокот е одредувана и крвна група.

5.5.1. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД СЕРОЛОШКИ ТЕСТ ЗА ПРИСУСТВО НА IgG АНТИТЕЛА ПРОТИВ H. PYLORI

Табела бр. 22 Приказ на испитаниците според серолошки тест за присуство на IgG антитела против H. pylori во серум

Серолошки тест	вкупно		крвавечки		перфориран	
	број	%	број	%	број	%
позитивен	58	89,2	29	90,6	29	87,9
негативен	7	10,8	3	9,4	4	12,1
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Графикон бр. 22 Приказ на испитаниците според серолошки тест за присуство на IgG антитела против H. pylori во серум



Кај 89,2% од испитаниците во примерокот, серолошкиот тест за присуство на IgG антитела против H. pylori во серум е позитивен, а кај 10,8% е негативен. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 22 и граф. бр. 22).

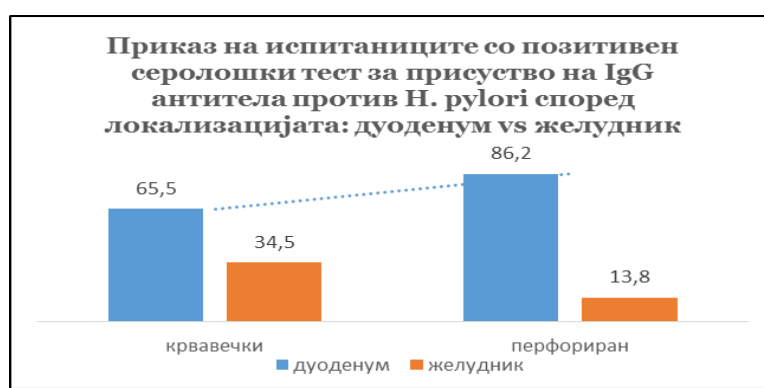
Кај 90,6% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус, серолошкиот тест за присуство на IgG антитела против H. pylori во серум е позитивен, а кај 9,4% е негативен. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 22 и граф. бр. 22).

Кај 87,9% од пациентите со перфориран гастродуоденален улкус серолошкиот тест за присуство на IgG антитела против H. pylori во серум е позитивен, а кај 12,1% е негативен. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 22 и граф. бр. 22).

Табела бр. 23 Приказ на испитаниците со позитивен серолошки тест според локализацијата: дуоденум vs желудник

Локализација	крвавечки		перфориран	
	број	%	број	%
дуоденум	19	65,5	25	86,2
желудник	10	34,5	4	13,8
вкупно	29	100,0	29	100,0

Графикон бр. 23 Приказ на испитаниците со позитивен серолошки тест според локализацијата: дуоденум vs желудник



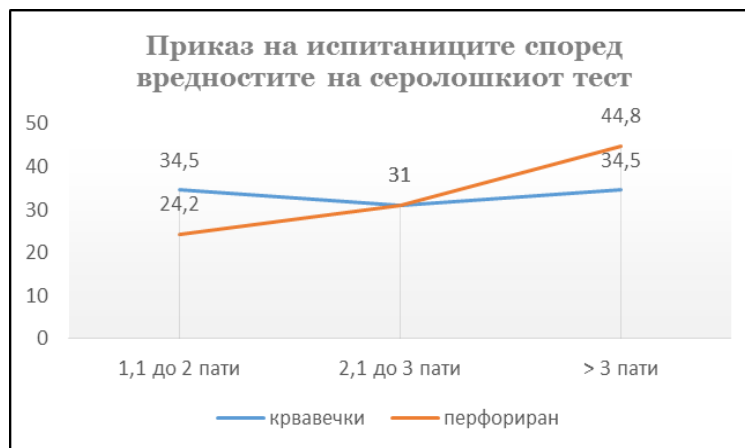
Кај 65,5% од испитаниците со крвавечки улкус со позитивен серолошки тест локализацијата е на дуоденум, а кај 34,5% е на желудник. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0182$, Difference test) (таб. бр. 23 и граф. бр. 23).

Кај 86,2% од испитаниците со перфориран улкус со позитивен серолошки тест локализацијата е на дуоденум, а кај 13,8% е на желудник. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test) (таб. бр. 23 и граф. бр. 23).

Табела бр. 24 Приказ на испитаниците според покачени вредности на серолошкиот тест

Покачување над нормални вредности на серолошки тест	крвавечки		перфориран	
	број	%	број	%
1,1 до 2 пати	10	34,5	7	24,2
2,1 до 3 пати	9	31,0	9	31,0
> 3 пати	10	34,5	13	44,8
вкупно	29	100,0	29	100,0

Графикон бр. 24 Приказ на испитаниците според покачени вредности на серолошкиот тест



Кај испитаниците со крвавечки улкус, групата испитаници со покачени вредности на серолошкиот тест од 1,1 до 2 пати и групата испитаници со покачени вредности над 3 пати се со иста процентуална застапеност – 34,5%, а 31,0% се регистрира кај групата испитаници со покачени вредности на серолошкиот тест од 2,1 до 3 пати. Процентуалната разлика во групите статистички е несигнификантна за $p > 0,05$ (таб. бр. 24 и граф бр. 24).

Кај испитаниците со перфориран улкус, покачени вредности на серолошкиот тест над 3 пати се регистрираат кај 44,8% испитаници, кај 31,0% се регистрира покачување од 2,1 до 3 пати, а кај 24,2% се регистрира покачување од 1,1 до 2 пати. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (таб. бр. 24 и граф. бр. 24).

5.5.2. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД УПОТРЕБА НА НСАИЛ

Табела бр. 25 Приказ на испитаниците според употреба на НСАИЛ

Употребувале НСАИЛ	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
да	21	32,3	13	40,6	8	24,2
не	44	67,7	19	59,4	25	75,8
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

32,3% од испитаниците во примерокот употребувале НСАИЛ, а 67,7% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0001$, Difference test) (таб. бр. 25 и граф. бр. 25).

Приближно секој трет испитаник во примерокот употребувал НСАИЛ.

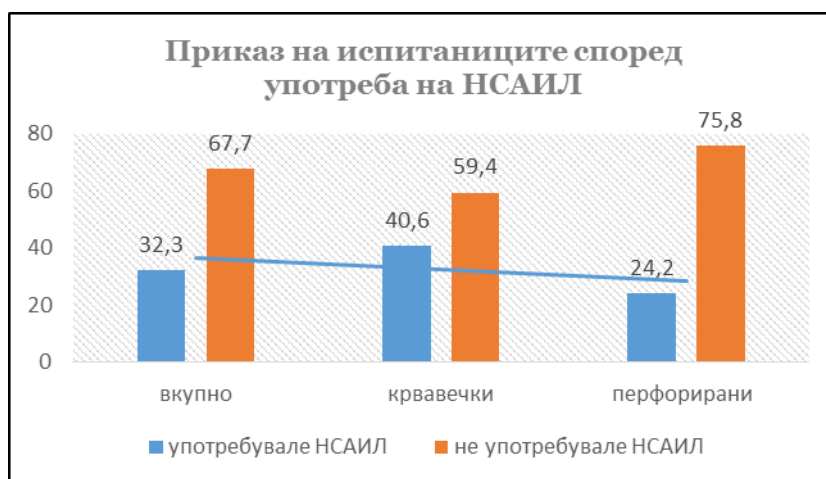
40,6% од испитаниците со крвавечки улкус употребувале НСАИЛ, а 59,4% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (таб. бр. 25 и граф. бр. 25).

Приближно секој втор до трет испитаник со крвавечки улкус употребувал НСАИЛ.

24,2% од испитаниците со перфориран улкус употребувале НСАИЛ, а 75,8% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0005$, Difference test) (таб 25 и граф 25).

Приближно секој четврт испитаник со перфориран улкус употребувал НСАИЛ.

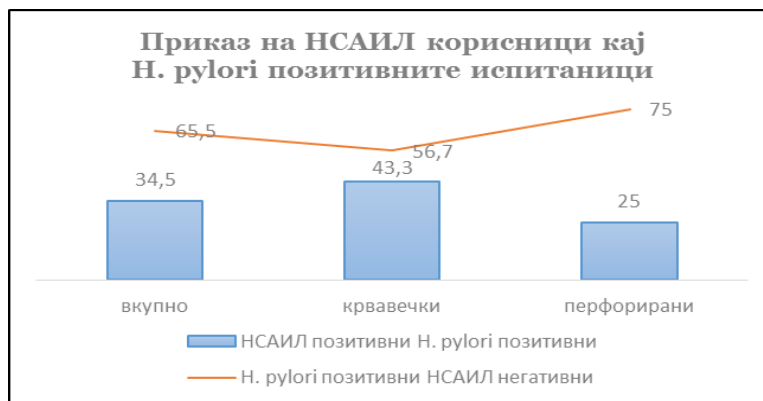
Графикон бр. 25 Приказ на испитаниците според употреба на НСАИЛ



Табела бр. 26 Приказ на НСАИЛ корисници кај *H. pylori* позитивните испитаници

НСАИЛ корисници кај <i>H. pylori</i> позитивните испитаници	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
<i>H. pylori</i> позитивни НСАИЛ позитивни	20	34,5	13	43,3	7	25,0
<i>H. pylori</i> позитивни НСАИЛ негативни	38	65,5	17	56,7	21	75,0
Вкупен број <i>H. pylori</i> позитивни	58	100,0	30	100,0	28	100,0

Графикон бр. 26 Приказ на НСАИЛ корисници кај *H. pylori* позитивните испитаници



34,5% од испитаниците во примерокот со позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувале НСАИЛ, а 65,5% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0008$) (таб. бр. 26 и граф. бр. 26).

Приближно секој трет испитаник во примерокот со позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувал НСАИЛ.

43,3% од испитаниците со крвавечки улкус кои имаат позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувале НСАИЛ, а 56,7% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ ($p = 0,2993$) (таб. бр. 26 и граф. бр. 26).

Нешто повеќе од секој втор испитаник со крвавечки улкус кој е со позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувал НСАИЛ.

25,0% од испитаниците со перфориран улкус кои имаат позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувале НСАИЛ, а 75,0% не употребувале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0002$) (таб. бр. 26 и граф. бр. 26).

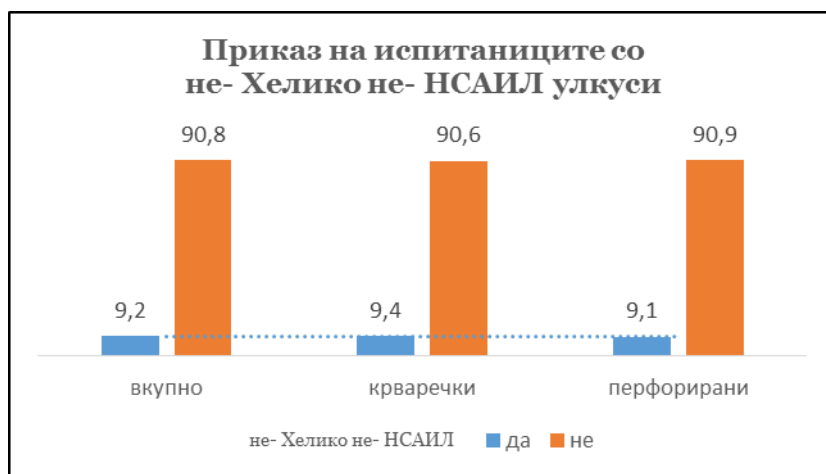
Секој четврти испитаник со перфориран улкус кој е со позитивен серолошки тест на *H. pylori* употребувал НСАИЛ.

5.5.3. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА НЕ-ХЕЛИКО НЕ-НСАИЛ УЛКУСИ

Табела бр. 26 Приказ на испитаниците со не-Хелико не-НСАИЛ улкуси

не Хеликобактер не НСАИЛ улкуси	вкупно		крваречки		перфориран	
	број	%	број	%	број	%
да	6	9,2	3	9,4	3	9,1
не	59	90,8	29	90,6	30	90,9
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Графикон бр. 26 Приказ на испитаниците со не-Хелико не-НСАИЛ улкуси



Во примерокот наод на “не Хеликобактер не НСАИЛ” улкуси се регистрира кај 9,2% од испитаниците, а не се регистрира кај 90,8%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб бр. 26 и граф. бр. 26).

Кај 9,4% од испитаниците со крвавечки улкус се регистрира наод на “не Хеликобактер не НСАИЛ” улкус, а не се регистрира кај 90,6%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 26 и граф. бр. 26).

Кај 9,1% од испитаниците со перфорирани улкус се регистрира наод на “не Хеликобактер не НСАИЛ” улкус, а не се регистрира кај 90,9%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 26 и граф. бр. 26).

Наодите на “не Хеликобактер не НСАИЛ” улкуси се скоро идентични кај испитаниците во примерокот, испитаниците со крвавечки улкуси и испитаниците со перфорирани улкус - 9,2%, 9,4% и 9,1% соодветно и кај сите од нив приближно секој десетти испитаник е со наод на “не Хеликобактер не НСАИЛ” улкус.

5.5.4. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СПОРЕД ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ

Табела бр. 27 Приказ на испитаниците според пушење цигари

Пуши цигари	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
да	39	60,0	16	50,0	23	69,7
не	26	40,0	16	50,0	10	30,3
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

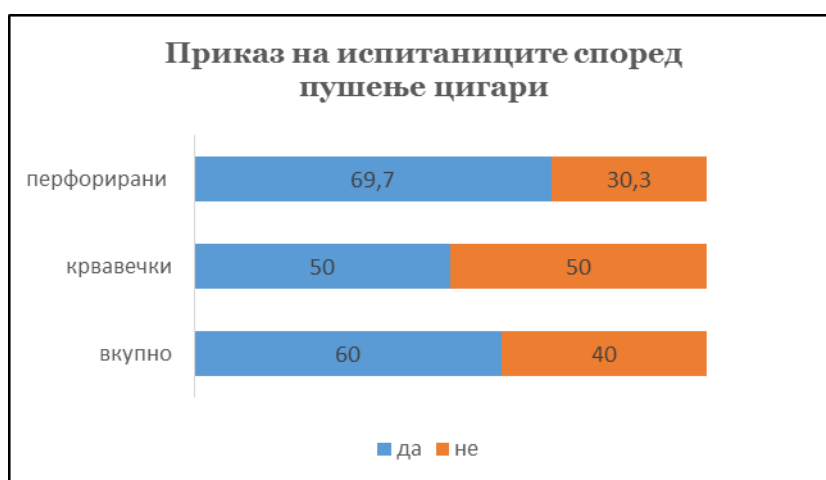
60,0% од испитаниците во примерокот се пушачи, а 40,0% не пушат цигари (таб. бр. 27 и граф. бр. 27). Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0226$, Difference test) (таб. бр. 27 и граф. бр. 27).

50,0% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се пушачи, а 50,0% не пушат цигари (таб. бр. 27 и граф. бр. 27).

Секој втор испитаник со крвавечки улкус пуши цигари.

69,7% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус се пушачи, а 30,3% не пушат цигари. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0014$, Difference test) (таб. бр. 27 и граф. бр. 27).

Графикон бр. 27 Приказ на испитаниците според пушење цигари



5.5.5. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СПОРЕД КОНСУМИРАЊЕ АЛКОХОЛ

Табела бр. 28 Приказ на испитаниците според консумирање алкохол

Консумира алкохол	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
да	18	27,7	9	28,1	9	27,3
не	47	72,3	23	71,9	24	72,7
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

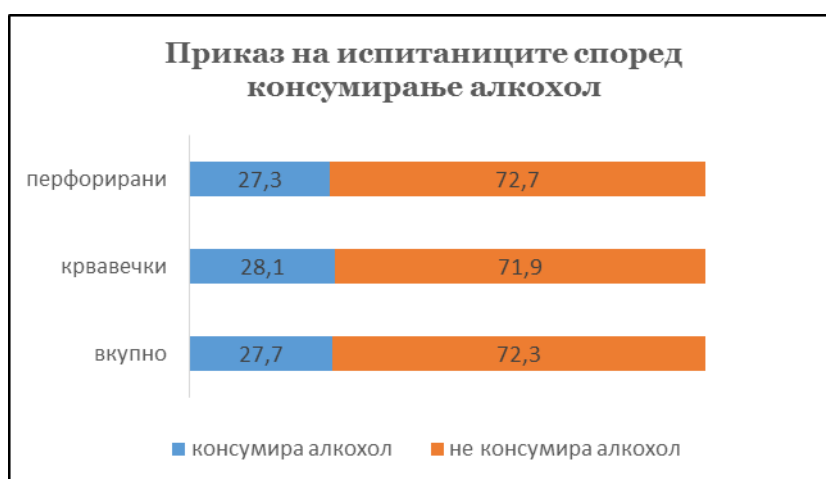
72,3% од испитаниците во примерокот не консумирале алкохол, а 27,7% консумирале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test) (таб. бр. 28 и граф. бр. 28).

71,9% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус не консумирале алкохол, а 28,1% консумирале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0005$, Difference test) (таб бр. 28 и граф. бр. 28).

72,7% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус не консумирале алкохол, а 27,3% консумирале. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0002$, Difference test) (таб. бр. 28 и граф. бр. 28).

Скоро идентичен процент од испитаниците во примерокот, кај крвавечките улкуси и испитаниците со перфориран улкус - 27,7%, 28,1% и 27,3%, соодветно консумирале алкохол, односно кај сите од нив приближно секој трет испитаник консумирал алкохол.

Графикон бр 28 Приказ на испитаниците според консумирање алкохол

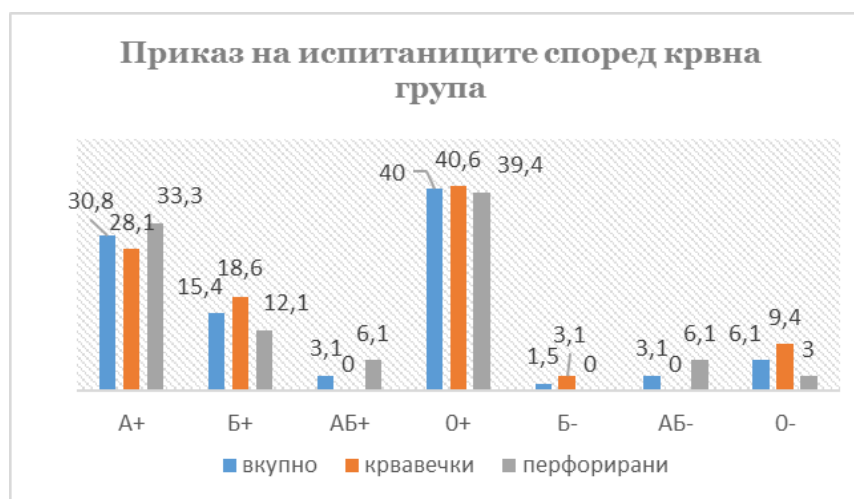


5.5.6. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ИСПИТАНИЦИТЕ СПОРЕД КРВНА ГРУПА

Табела бр. 29 Приказ на испитаниците според крвна група

Крвна група	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
A+	20	30,8	9	28,1	11	33,3
B+	10	15,4	6	18,6	4	12,1
AB+	2	3,1	0	0	2	6,1
o+	26	40,0	13	40,6	13	39,4
B-	1	1,5	1	3,1	0	0
AB-	2	3,1	0	0	2	6,1
o-	4	6,1	3	9,4	1	3,0
вкупно	65	100,0	32	100,0	33	100,0

Графикон бр. 29 Приказ на испитаниците според крвна група



40,0% од испитаниците во примерокот припаѓаат на крвната група O+, а 30,8% на A+, потоа следи B+ со 15,4%. Процентуалната разлика помеѓу A+ и O+ верзус останатите крвни групи е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ (таб. 29 и граф. бр. 29).

40,6% од испитаниците со крвавечки улкус имаат O+, а 28,1% A+, 18,6% B+.

39,4% од испитаниците со перфорирани гастродуоденални улкуси имаат O+ крвна група, а 33,3% A+ и 12,1% B+ крвна група (таб. бр. 29 и граф. бр. 29).

5.6. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД НАОДИТЕ НА ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ ТЕСТОВИ И ЕФИКАСНОСТА НА ЕРАДИКАЦИОНИОТ ТРЕТМАН

Примерокот се состои од 58 испитаници кои биле позитивни на серолошкиот тест за присуство на IgG антитела против *H. pylori* и кај кои во постхоспиталниот период е применета 1 и 2 линија третман за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

За утврдување на ефикасноста на првата линија на третман за ерадикација на инфекција со *H. pylori*, испитаниците според видот на применетите дијагностички тестови за потребите на истражувањето се поделени во две групи: кај првата група од 29 испитаници се применети хистопатолошко, микробиолошко и културелно испитување и уреа издишен тест, додека кај втората група од 29 испитаници, кај 26 од нив се применети уреа издишен тест и тестот на антиген на *H. pylori* во фецес, а кај тројца испитаници од втората група, ефикасноста на првата линија на третман се утврдуваше со тестот на антиген на *H. pylori* во фецес, направен во два различни временски интервали.

Ефикасноста на втората линија на третман за ерадикација на инфекција со *H. pylori* која беше применета кај 5 испитаници се оценуваше со уреа издишниот тест и тестот на антиген на *H. pylori* во фецес.

5.6.1. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЕФИКАСНОСТА НА ПРВАТА ЛИНИЈА ТРЕТМАН

5.6.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на хистопатолошкиот тест по 1 линија третман

Табела бр. 30 Приказ на испитаниците според хистопатолошкиот наод за присуство на активна инфекција со *H. pylori* по примена 1 линија третман

Хистопатолошки наод	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен	21	72,4	9	69,2	12	75,0
позитивен	5	17,2	3	23,1	2	12,5
имунохистохемиски негативен	3	10,4	1	7,7	2	12,5
вкупно	29	100,0	13	100,0	16	100,0

Примерокот се состои од 29 испитаници кај кои е направено хистопатолошко испитување за утврдување на ефикасноста на 1 линија третман за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

Според хистопатолошкиот наод за присуство на активна инфекција со *H. pylori* по примена 1 линија третман кај испитаниците во примерокот, негативен наод се регистрира кај 82,8% (кај 72,4% испитаници не се присутни бацили на *H. pylori*, а кај 10,4% од испитаниците во мукозата се гледаат присутни бацили на *H. pylori*, но имунохистохемиското боење за *H. pylori* е негативно), а позитивен наод се регистрира кај 17,2% од испитаниците. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб 30 и граф 30).

Графикон бр. 30 Приказ на испитаниците според хистопатолошкиот наод за присуство на активна инфекција со *H. pylori* по примена 1 линија третман



Според хистопатолошкиот наод за присуство на активна инфекција со *H. pylori* по примена 1 линија на третман кај испитаниците со крвавечки улкус негативен наод се регистрира кај 76,9% (кај 69,2% испитаници не се присутни бацили на *H. pylori*, а кај 7,7% од испитаниците во мукозата се гледаат присутни бацили на *H. pylori*, но имунохистохемиското боење за *H. pylori* е негативно), а позитивен наод се регистрира кај 23,1%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0061$, Difference test) (таб 30 и граф 30).

Според хистопатолошкиот наод за присуство на *H. pylori* по примена 1 линија третман кај испитаниците со перфориран улкус негативен наод се регистрира кај 87,5% (кај 75,0% испитаници не се присутни бацили на *H. pylori*, а кај 12,5% од испитаниците во мукозата се гледаат присутни бацили на *H. pylori*, но имунохистохемиското боење за *H. pylori* е негативно), а позитивен наод се регистрира кај 12,5%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,00001$, Difference test) (таб 30 и граф 30).

5.6.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на микробиолошкиот тест по 1 линија третман

Примерокот се состои од 29 испитаници кај кои е направено микробиолошко испитување за утврдување на ефикасност на 1 линија третман за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

Табела бр. 31 Приказ на испитаниците според микробиолошкиот и културелен наод за присуство на активна инфекција со *H. pylori* по примена 1 линија третман

Микробиолошки наод	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
Не е докажан	25	86,2	9	90,0	16	100,0
Микроскопски е докажан	2	6,9	2	6,7	0	0
Микроскопски детектиран, но културите се негативни	2	6,9	2	3,3	0	0
вкупно	29	100,0	13	100,0	16	100,0

Графикон бр. 31 Приказ на испитаниците според микробиолошкиот наод за присуство на *H. pylori* по примена 1 линија третман



Во најголем процент кај испитаниците во примерокот – 93,1%, *H. pylori* не е докажан (микроскопски и културелно не е докажан кај 86,2%, а кај 6,9% микроскопски е детектиран *H. pylori*, но по инкубација од 6 дена културите останаа негативни). Кај 6,9% од испитаниците *H. pylori* е докажан микроскопски и културелно. Процентуалната разлика помеѓу недокажувањето на *H. pylori* микроскопски и културелно верзус на докажување е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 31 и граф. бр. 31).

Во најголем процент кај испитаниците со крвавечки улкус – 93,3% *H. pylori* не е докажан (микроскопски и културелно не е докажан кај 90,0%, а кај 3,3% микроскопски е детектиран *H. pylori*, но по инкубација од 6 дена културите останаа негативни). Кај 6,7% од испитаниците е докажан *H. pylori* микроскопски. Процентуалната разлика помеѓу недокажувањето на *H. pylori* микроскопски и културелно верзус докажување е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 31 и граф 31).

Кај сите испитаници со перфориран улкус т.е. кај 16 испитаници *H. pylori* не е докажан (таб. бр. 31 и граф. бр. 31).

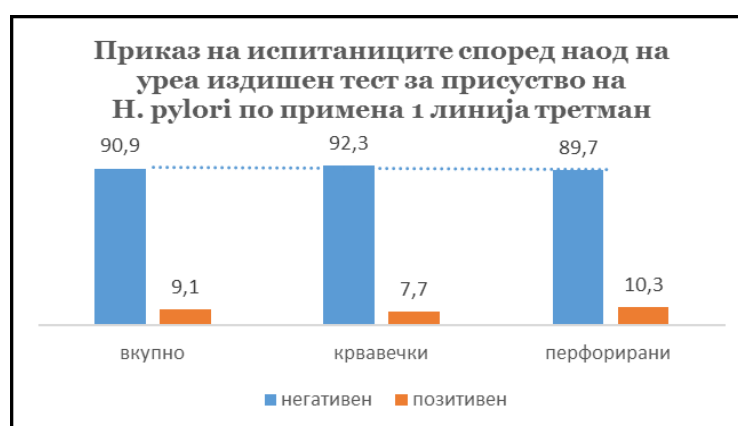
5.6.1.3. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на уреа издишниот тест по 1 линија третман

Примерокот се состои од 55 испитаници кај кои е направен уреа издишен тест за утврдување на ефикасноста на првата линија на третман за ерадикација на инфекција со *H. pylori*; 29 од овие испитаници по случаен избор беа вклучени во првата група, а 26 испитаници во втората група.

Табела бр. 32 Приказ на испитаниците според наод на уреа издишен тест за присуство на *H. pylori* по примена 1 линија третман

Уреа издишен тест по 1 линија третман	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен	50	90,9	24	92,3	26	89,7
позитивен	5	9,1	2	7,7	3	10,3
вкупно	55	100,0	26	100,0	29	100,0

Графикон бр. 32 Приказ на испитаниците според наод на уреа издишен тест за присуство на *H. pylori* по примена 1 линија третман



Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Кај 90,9 % од испитаниците во примерокот уреа издишниот тест беше негативен, а позитивен кај 9,1%. Процентуалната разлика помеѓу негативниот уреа издишен тест верзус позитивниот е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test) (таб. бр. 32 и граф. бр. 32).

Кај 92,3% од испитаниците со крвавечки улкус уреа издишниот тест беше негативен, а позитивен кај 7,7%. Процентуалната разлика помеѓу негативниот уреа издишен тест верзус позитивниот е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test) (таб. бр. 32 и граф. бр. 32).

Кај 89,7 % од испитаниците со перфориран улкус уреа издишниот тест беше негативен, а позитивен кај 10,3%. Процентуалната разлика помеѓу негативниот уреа издишен тест верзус позитивниот е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0.0000$, Difference test) (таб. бр. 32 и граф. бр. 32).

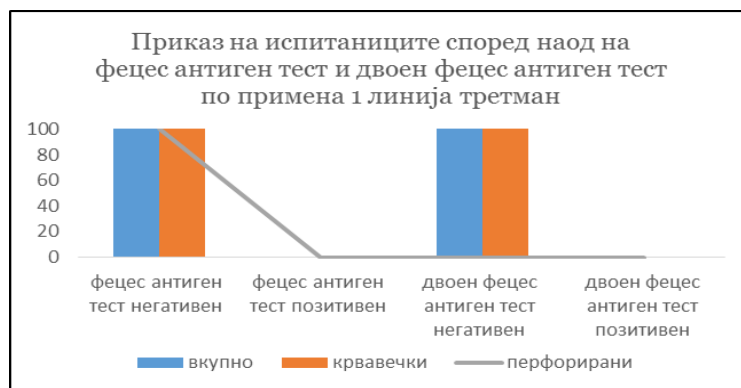
5.6.1.4. Дескриптивна анализа на примерокот според наодите на фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман

Примерокот се состои од 26 испитаници кај кои е направен фецес антиген тест и 3 испитаници кај кои е направен двоен фецес антиген тест за утврдување на ефикасност на 1 линија третман за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

Табела бр. 33 Приказ на испитаниците според наод на фецес антиген тест и двоен фецес антиген тест по примена 1 линија третман

Фецес антиген тест по 1 линија третман	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен	26	100,0	13	100,0	13	100,0
позитивен	0	0	0	0	0	0
вкупно	26	100,0	13	100,0	13	100,0
Двоен фецес антиген тест по 1 линија третман	вкупно		крвавечки		перфорирачки	
	број	%	број	%	број	%
негативен	3	100,0	3	100,0	0	0
позитивен	0	0	0	0	0	0
вкупно	3	100,0	3	100,0	0	100,0

Графикон бр. 33 Приказ на испитаниците според наод на фецес антиген тест и двоен фецес антиген тест по примена 1 линија третман



Кај сите испитаници во примерокот наодите на фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест се негативни (таб. бр. 33 и граф. бр. 33).

5.6.1.5. Корелација на наодите на хистопатолошкиот, микробиолошкиот и уреа издишниот тест по 1 линија третман

Ефикасноста на 1 линија на третман, односно успешноста на ерадикацијата на инфекцијата со *H. pylori* кај 29 испитаници во примерокот е утврдена со 2 инвазивни (хистопатолошко и микробиолошко и културелно испитување) и 1 неинвазивен тест (уреа издишен тест).

Табела бр. 35 Корелација помеѓу наодите на хистопатолошкиот, микробиолошкиот и уреа издишниот тест по 1 линија третман

Хистопатолошки наод	број	%	Микробиолошки и културелен наод	број	%	Уреа издишен тест	број	%
негативен наод – микроскопски и имунохистохемиски не е докажано присуство на <i>H. pylori</i>	21	72,4	негативен наод - микроскопски и културелно не е докажано присуство на <i>H. pylori</i>	25	86,2	негативен наод	25	86,2
негативен наод – микроскопски присутни <i>H. pylori</i> бактерии, имунохистохемиско боење негативно	3	10,4	негативен наод - микроскопски е детектиран <i>H. pylori</i> по инкубација од 6 дена културите останаа негативни	2	6,9			
вкупно нема активна инфекција	24	82,8	вкупно нема активна инфекција	27	93,1	вкупно нема активна инфекција	25	86,2
позитивен наод – микроскопски и имунохистохемиски докажано е присуство на <i>H. pylori</i>	5	17,2	позитивен наод - микроскопски и културелно докажано е присуство на <i>H. pylori</i>	2	6,9	позитивен наод	4	13,8
вкупно	29	100	вкупно	29	100	вкупно	29	100

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во примерокот од 29 испитаници без никаков наод и во целост трите теста се совпаѓаат кај 21 испитаник, односно во 72,4%, додека микробиолошкото и културелно испитување и уреа издишниот тест се без никаков наод и комплетно се совпаѓаат кај 25 испитаници, односно во 86,2% од испитаниците (таб. бр. 35 и граф. бр. 35).

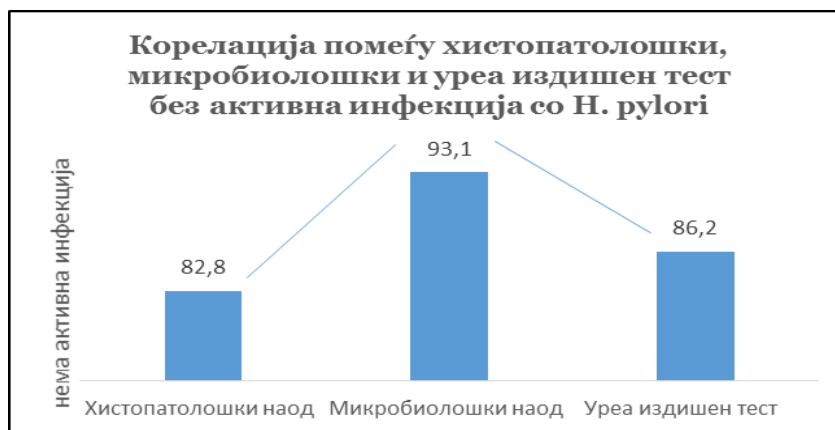
Во однос на присуство на активна инфекција со *H. pylori* во примерокот од 29 испитаници трите теста се без присутна активна инфекција со *H. pylori* и комплетно се совпаѓаат кај 24 испитаници, односно во 82,8%, при што микробиолошкото и културелно испитување е без присутна активна инфекција со *H. pylori* кај 93,1% од испитаниците, а уреа издишниот тест е без присутна активна инфекција со *H. pylori* кај 86,2% од испитаниците (таб. бр. 35 и граф. бр. 36). Процентуалната разлика која се регистрира (82,8%, 93,1%, 86,2%) е статистички несигнификантна за $p > 0,05$.

Графикон бр. 35 Корелација помеѓу наодите на хистопатолошкиот, микробиолошкиот и уреа издишниот тест по 1 линија третман



Во примерокот од 29 испитаници уреа издишниот тест е позитивен, односно е со знаци за активна инфекција со *H. pylori* кај 13,8% од испитаниците. Хистопатолошкиот наод кај 27,6% од испитаниците во примерокот е со присутни бацили на *H. pylori*, од кои со знаци за активна инфекција кај 17,2%. Микробиолошкиот наод со присутен *H. pylori* е кај 13,8% од испитаниците во примерокот, од кои со знаци за активна инфекција се 6,9% од испитаниците (таб. бр. 35 и граф. бр. 35).

Графикон бр. 36 Корелација помеѓу наодите на хистопатолошкиот, микробиолошкиот и уреа издишниот тест кај испитаниците без активна инфекција со *H. pylori*



Графикон бр. 37 Приказ на испитаниците според хистопатолошки, микробиолошки и уреа издишен тест со и без активна инфекција со *H. pylori*



5.6.1.6. Корелација помеѓу наодите на уреа издишниот тест, фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман

Ефикасноста на 1 линија на третман, односно успешноста на ерадикацијата на инфекцијата со *H. pylori* кај 29 испитаници во примерокот е утврдена со 2 неинвазивни теста (уреа издишен тест и фецес антиген тест) кај 26 испитаници и 1 неинвазивен тест (фецес антиген тест) во 2 различни временски интервали кај 3 испитаници.

Табела бр. 36 Корелација помеѓу наодите на уреа издишниот тест, фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман

Уреа издишен тест	број	%	Фецес антиген тест	број	%	Двоен фецес антиген тест	број	%
негативен	25	96,2	негативен	26	100,0	негативен	3	100,0
позитивен	1	3,8	позитивен	0	0	позитивен	0	0
вкупно	26	100,0	вкупно	26	100,0	вкупно	3	100,0

Графикон бр. 38 Корелација помеѓу наодите на уреа издишниот тест, фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест по 1 линија третман



Во примерокот од 26 испитаници кај 25 испитаници (96,2%) двата теста се со негативен наод и во целост се совпаѓаат, а само кај 1 испитаник (3,8%) се разликуваат. Уреа издишниот тест е позитивен со знаци за активна инфекција, додека фецес антиген тестот кај тој испитаник е негативен (таб. бр. 36 и граф. бр. 38).

Двојниот фецес антиген тест е негативен кај сите 3 испитаници кај кои е направен. Процентуалната разлика помеѓу негативните тестови (96,2%, 100,0%, 100,0%) е статистички несигнификантна за $p > 0,05$ (таб. бр. 36 и граф. бр. 38).

5.6.1.7. Дескриптивна анализа на примерокот според ефикасноста на првата линија третман

Примерокот се состои од 58 испитаници кај кои е применета прва линија третман за ерадикација на инфекција со *H. pylori*.

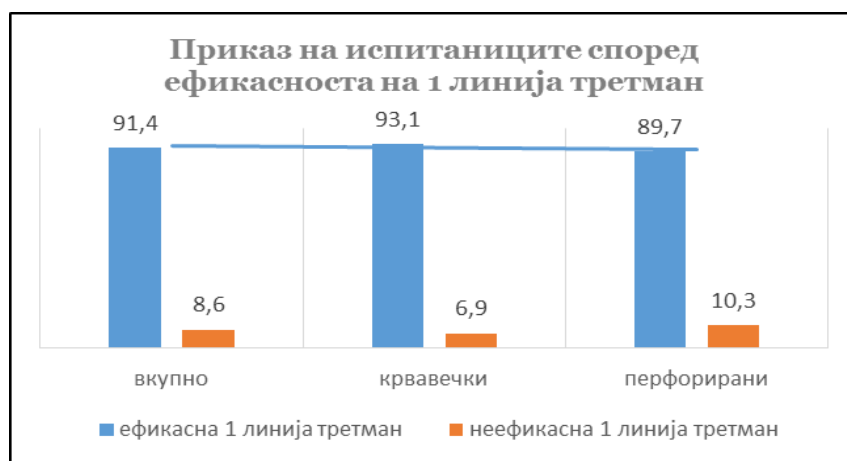
Првата линија третман е ефикасна кај 91,4% од испитаниците во примерокот, а неефикасна е кај 8,6% од испитаниците. Процентуалната разлика помеѓу ефикасноста верзус неефикасноста

на првата линија третман е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 37 и граф. бр. 39).

Табела бр. 37 Приказ на испитаниците според ефикасноста на 1 линија третман

Ефикасност на 1 линија третман	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
ефикасна 1 линија третман	53	91,4	27	93,1	26	89,7
неефикасна 1 линија третман	5	8,6	2	6,9	3	10,3
вкупно	58	100,0	29	100,0	29	100,0

Графикон бр. 39 Приказ на испитаниците според ефикасноста на 1 линија третман



Првата линија на третман е ефикасна кај 93,1% од испитаниците со крвавечки улкус, а е неефикасна кај 6,9% од испитаниците. Процентуалната разлика помеѓу ефикасноста верзус неефикасноста е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 37 и граф. бр. 39).

Првата линија на третман е ефикасна кај 89,7% од испитаниците со перфорирани улкус, а неефикасна е кај 10,3% од испитаниците. Процентуалната разлика помеѓу ефикасноста верзус неефикасноста е статистички сигнификантна за $p < 0,05$ ($p = 0,0000$, Difference test) (таб. бр. 37 и граф. бр. 39).

5.6.2. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРИМЕРОКОТ СПОРЕД ЕФИКАСНОСТА НА ВТОРАТА ЛИНИЈА ТРЕТМАН

Примерокот се состои од 5 испитаници кај кои беше применета втора линија третман поради неефикасност на првата линија третман.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Контролни тестови кои се користеа за оценка на успешноста на втората линија третман беа уреа издишниот тест и фецес антиген тестот.

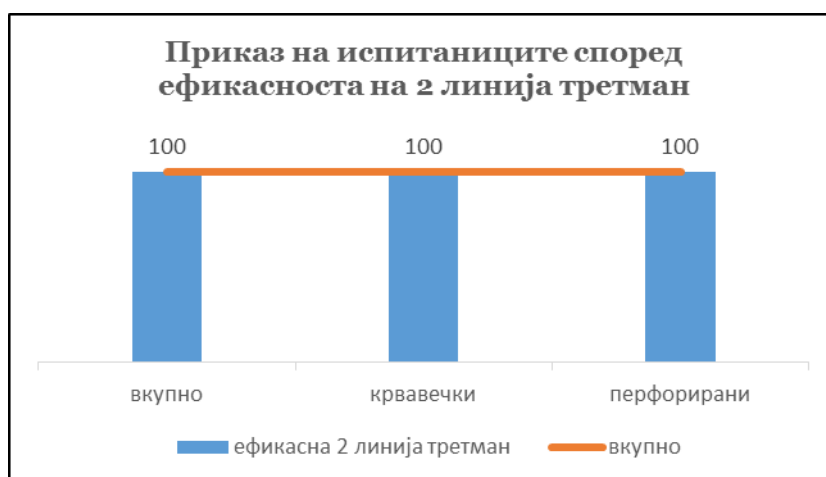
Наодите на уреа издишниот тест и фецес антиген тестот беа негативни кај испитаниците поставени на втора линија третман, односно кај двата испитаника со крвавечки улкус и тројцата испитаници со перфориран улкус кај кои првата линија третман беше неефикасна (таб бр. 38).

Табела бр. 38 Приказ на испитаниците според ефикасноста на 2 линија третман

Уреа издишен тест и Фецес антиген тест	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен уреа издишен тест	5	100,0	2	100,0	3	100,0
негативен фецес антиген тест	5	100,0	2	100,0	3	100,0

Втората линија на третман е ефикасна кај сите 5 испитаници од примерокот, кај кои првата линија третман беше неефикасна (таб. бр. 38 и граф. бр. 40).

Графикон бр. 40 Приказ на испитаниците според ефикасноста на 2 линија третман



Кај тројца испитаници од примерокот кај кои првата линија третман беше неефикасна, е направен серолошки тест по 1 година од втората линија третман - кај 1 испитаник е негативен, а со двојно и повеќе намалена вредност од иницијалната (во болница) е кај 2 испитаника (таб. бр. 39).

Табела бр. 39 Приказ на испитаниците според серолошки тест 1 година по
2 линија третман

Вредност на серолошкиот тест 1 година по 2 линија третман	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен	1	33,3	1	50,0	0	0
двојно и повеќе намален	2	66,7	1	50,0	1	100,0
вкупно	3	100,0	2	100,0	1	100,0

Серолошкиот тест по 1 година од 2 линија третман е негативен кај 1 од испитаниците со крвавечки улкус, а кај вториот е со двојно и повеќе намалена вредност; додека кај едниот испитаник со перфорирани улкус е со двојно и повеќе намалена вредност (таб. бр. 39).

5.6.3. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА НА ПРВАТА И ВТОРАТА ЛИНИЈА ТРЕТМАН СПОРЕД НАОДИТЕ НА СЕРОЛОШКИОТ ТЕСТ ПО 1 И ПО 2 ГОДИНИ ОД ЕРАДИКАЦИОНИОТ ТРЕТМАН

Кај 33 испитаници за проценка на ефикасноста на првата и втората линија третман направен е серолошки тест 1 година по ерадикациониот третман, а кај 9 од овие испитаници, кај кои серолошкиот тест не бил негативен, по случаен избор е повторен серолошкиот тест по 2 години од ерадикациониот третман.

5.6.3.1. Дескриптивна анализа на наодите на серолошкиот тест по една година од ерадикациониот третман

Примерокот се состои од 33 испитаници кај кои е направен серолошки тест по една година од третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

Табела бр. 40 Приказ на испитаниците според вредностите на серолошкиот тест по 1 и по 2 години по ерадикациониот третман

Вредност на серолошки тест 1 година по ерадикациониот третман	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
негативен	13	39,4	8	38,1	5	41,7
двојно и повеќе намален	15	45,5	8	38,1	7	58,3
нема разлика	5	15,1	5	23,8	0	0
вкупно	33	100,0	21	100,0	12	100,0

Графикон бр. 41 Приказ на испитаниците според вредностите на серолошкиот тест 1 година по ерадикациониот третман



Кај 39,4% од испитаниците во примерокот серолошкиот тест извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* е негативен, кај 45,5% од испитаниците вредностите на серолошкиот тест се двојно и повеќе намалени, а кај 15,1% нема значителна разлика на вредностите на серолошкиот тест по 1 година во споредба со иницијалните вредности на тестот направени во болница (таб. бр. 40 и граф. бр. 41).

Серолошкиот тест извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 38,1% од испитаниците со крвавечки улкус е негативен, со двојно и повеќе намалени вредности е кај 38,1%, а кај 23,8% од испитаниците нема значителна разлика од вредностите на тестот направени во болница (таб. бр. 40 и граф. бр. 41).

Серолошкиот тест извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 41,7% од испитаниците со перфорирани улкус е негативен, а со двојно и повеќе намалени вредности е кај 58,3% од испитаниците, а нема испитаник кај кој нема значителна разлика од вредностите на тестот направен во болница (таб. бр. 40 и граф. бр. 41).

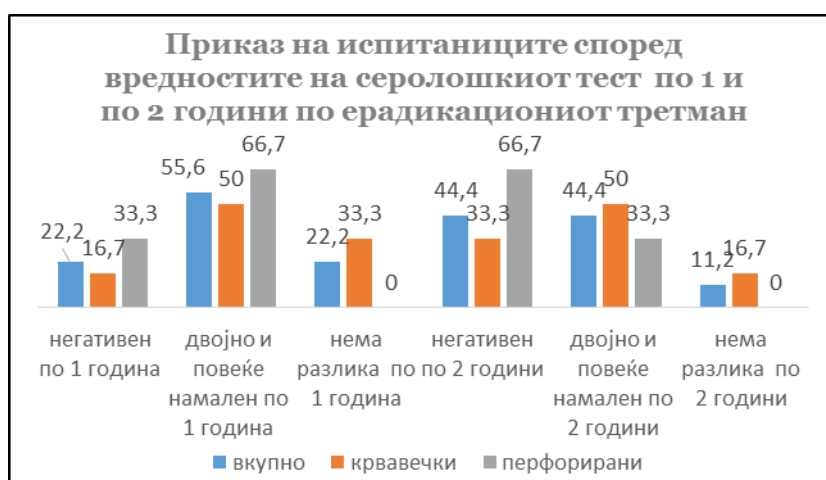
5.6.3.2. Дескриптивна анализа на наодите на серолошкиот тест по една и по 2 години од ерадикациониот третман

Примерокот се состои од 9 испитаници кај кои е направен серолошки тест по 1 и по 2 години од третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

Табела бр. 40 Приказ на испитаниците според вредностите на серолошкиот тест по 1 и по 2 години по ерадикациониот третман

Вредност на серолошки тест	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
1 година по ерадикациониот третман						
негативен	2	22,2	1	16,7	1	33,3
двојно и повеќе намален	5	55,6	3	50	2	66,7
нема разлика	2	22,2	2	33,3	0	0
вкупно	9	100	6	100	3	100
Вредност на серолошки тест						
2 години по ерадикациониот третман						
негативен	4	44,4	2	33,3	2	66,7
двојно и повеќе намален	4	44,4	3	50	1	33,3
нема разлика	1	11,2	1	16,7	0	0
вкупно	9	100	6	100	3	100

Графикон бр. 42 Приказ на испитаниците според вредностите на серолошкиот тест по 1 година и по 2 години по ерадикациониот третман



Серолошкиот тест кај испитаниците во примерокот, извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 22,2% од испитаниците е негативен, двојно и повеќе се намалени вредностите кај 55,6% од испитаниците, а кај 22,2% нема значителна разлика во вредностите споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Серолошкиот тест кај испитаниците во примерокот, извршен две години по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 44,4% од нив е негативен, исто така кај 44,4% вредностите се двојно и повеќе намалени, а кај 11,2% од испитаниците нема значителна

разлика во вредностите споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Серолошкиот тест кај 9 испитаници со крвавечки улкус, извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 16,7% од нив е негативен, двојно и повеќе се намалени вредностите кај 50,0% од испитаниците, а кај 33,3% нема значителна разлика во вредностите споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Серолошкиот тест кај 9 испитаници со крвавечки улкус, извршен две години по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 33,3% од нив е негативен, кај 50,0% вредностите се двојно и повеќе намалени, а кај 16,7% од испитаниците нема значителна разлика во вредностите споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Серолошкиот тест кај 9 испитаници со перфориран улкус, извршен една година по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 33,3% од нив е негативен, двојно и повеќе се намалени вредностите кај 66,7% од испитаниците, а нема испитаник без значителна разлика во вредностите на серолошкиот тест по 1 година споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Серолошкиот тест кај 9 испитаници со перфориран улкус, извршен две години по третманот за ерадикација на инфекцијата со *H. pylori* кај 66,7% од нив е негативен, кај 33,3% вредностите се двојно и повеќе намалени, а нема испитаник без значителна разлика во вредностите на серолошкиот тест по 2 година споредени со иницијалните, болнички вредности (таб. бр. 40 и граф. бр. 42).

Според пресметаниот индекс на динамика кај перфорираниот и крвавечкиот улкус се регистрира темпо на пораст за 100% на негативен серолошки тест помеѓу првата и втората година.

5.7. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА НА ПОСТХОСПИТАЛНИОТ ТРЕТМАН

Сите 65 испитаници во примерокот примиле ацидосупресивна терапија со ИПП за излекување на улкусната лезија во тек на 2 месеци, а 6 од нив се третирани со ИПП во тек на 3 месеци.

58 испитаници во примерокот се третирани со ерадикационен третман; кај 53 испитаници (91,4%) ерадикацијата била успешна со 1 линија третман, додека 2 линија третман се применила и била ефикасна кај 5 испитаници (8,6%); 20 од овие 58 испитаници, односно 34,5% испитаници покрај инфекција со *H. pylori* користеле и НСАИЛ.

1 испитаник од примерокот (1,54%) употребувал НСАИЛ, а е без присутна инфекција со *H. pylori* и успешно е третиран со инхибитор на протонска пумпа во тек на 2 месеци.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

6 испитаници од примерокот, односно 9,2% се без присутна инфекција со *H. pylori* и не употребувале НСАИЛ и се третирани со инхибитори на протонска пумпа во тек на 3 месеци; кај 5 од нив, односно 83,3% третманот бил ефикасен, додека кај 1 од нив по третманот има активна улкусна лезија со субстеноза на пилорус.

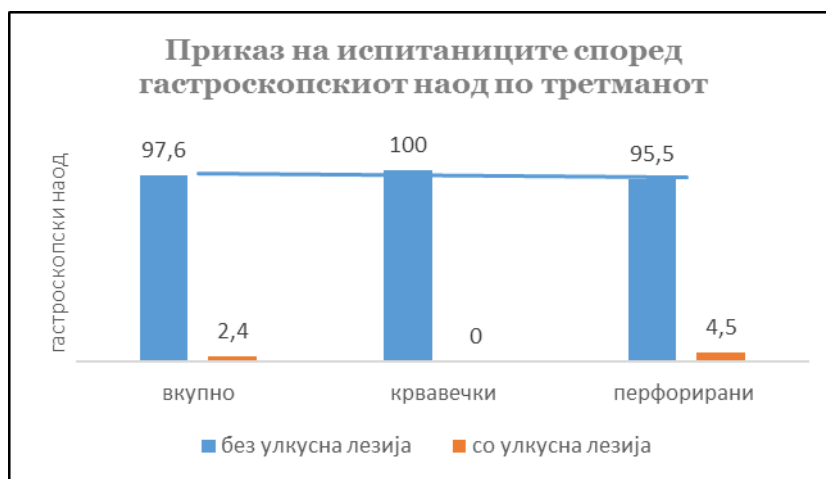
5.7.1. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА НА АЦИДОСУПРЕСИВНАТА ТЕРАПИЈА

Примерокот за проценка на ефикасноста на ацидосупресивната терапија, односно за проценка на излекувањето на улкусната лезија, се состои од 42 испитаници на кои им е направена горнодигестивна ендоскопија - сите испитаници на кои им се земени примероци за хистопатолошко и микробиолошко тестирање за инфекција со *H. pylori*, сите испитаници кои консумирале НСАИЛ и сите испитаници со не-Хелико не-НСАИЛ улкуси.

Табела бр. 41 Приказ на испитаниците според гастроскопскиот наод по третманот

Гастроскопски наод	вкупно		крвавечки		перфорирани	
	број	%	број	%	број	%
без улкусна лезија	41	97,6	20	100	21	95,5
со улкусна лезија	1	2,4	0	0	1	4,5
вкупно	42	100	20	100	22	100

Графикон бр. 43 Приказ на испитаниците според гастроскопскиот наод по третманот



Улкусната лезија е излекувана кај 97,6% од испитаниците во примерокот, од кои кај сите испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус, додека кај 1 испитаник - 4,5% со перфориран улкус на ендоскопскиот преглед присутна е активна улкусна лезија со субстеноза (таб. бр. 41 и граф. бр. 43).

5.7.2. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА СПОРЕД ЕРАДИКАЦИОНИОТ ТРЕТМАН И ИЗЛЕКУВАЊЕТО НА УЛКУСНАТА ЛЕЗИЈА

Табела бр. 42 Приказ на испитаниците според ефикасноста на ерадикациониот третман и третманот за санација на улкусната лезија

Ефикасност на постхоспитален третман	Ерадикационен третман		Третман за излекување на улкусната лезија	
	број	%	број	%
ефикасен	58	100	41	97,6
неефикасен	0	0	1	2,4
вкупно	58	100	42	100

По спроведената терапија и дијагностичките постапки согласно протоколот во истражувањето кај испитаниците е постигната вкупна ефикасност од 100% по првата и втората линија третман за ерадикација на инфекцијата и 97,6% кај ацидосупресивниот третман за излекување на улкусната лезија (таб. бр. 42 и граф. бр. 44).

Графикон бр. 44 Приказ на испитаниците според ефикасноста на ерадикациониот третман и третманот за санација на улкусната лезија



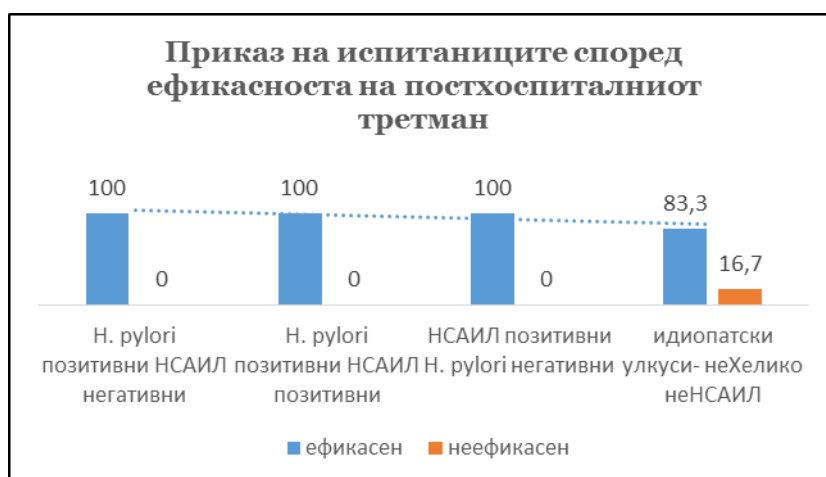
5.7.3. ДЕСКРИПТИВНА АНАЛИЗА НА ЕФИКАСНОСТА СПОРЕД ЕТИОЛОШКИОТ ФАКТОР

Табела бр. 43 Приказ на испитаниците според ефикасноста зависно од етиолошкиот фактор

Ефикасност на постхоспитален третман	H. pylori позитивни НСАИЛ негативни		H. pylori позитивни НСАИЛ позитивни		НСАИЛ позитивни H. pylori негативни		идиопатски улкуси-неХелико неНСАИЛ	
	број	%	број	%	број	%	број	%
ефикасен	38	100,0	20	100,0	1	100,0	5	83,3
неефикасен	0	0	0	0	0	0	1	16,7
вкупно	38	100,0	20	100,0	1	100,0	6	100,0

По спроведената терапија и дијагностичките постапки согласно протоколот во истражувањето кај испитаниците со H. pylori и НСАИЛ асоцирани улкуси е постигната ефикасност на третманот од 100%, додека кај не-Хелико не-НСАИЛ улкусите е постигната ефикасност на третманот од 83,3% (таб. бр. 43 и граф. бр. 45).

Графикон бр. 45 Приказ на испитаниците според ефикасноста на постхоспиталниот третман



6.0 ДИСКУСИЈА

Инфекцијата со бактеријата *H. pylori* и употребата на нестероидните антиинфламаторни лекови, вклучително и аспирин, се главни етиолошки и независно асоцирани фактори за развој на пептичната улкусна болест.

Откривањето на *H. pylori* пред три децении значително го промени разбирањето за патофизиологијата на гастродуоденалните болести, и доведе до подобрување на третманот на болестите поврзани со инфекција со *H. pylori*, меѓу кои и пептичната улкусна болест.

Фармаколошката киселинска супресија, раширената примена на флексибилната ендоскопија и ендоскопските хемостатски техники, придонесоа за промена на парадигмата во третманот на крвавечкиот гастродуоденален улкус од претежно хируршки во претежно интернистички случај [307].

Со новите сознанија за пептичната улкусна болест, улогата на хирургијата е значително променета во последните две децении. Современиот медицински третман на пептичната улкусна болест речиси ја искорени потребата од операциите за дефинитивно излекување на пептичната улкусна болест, како што се проксималната гастрична ваготомија, гастричната ресекција и ресекционите методи комбинирани со ваготомија.

Сега напорите на третманот се фокусираат на искоренување на инфекцијата со *H. pylori* и намалување на придонесот на НСАИЛ и аспирин во улкусната патогенеза.

Сепак, прашањето на тековната улога на хируршкиот третман при ургентната пептична улкусна болест останува важно, бидејќи операцијата е потпора на итен третман на овие, по живот, опасни компликации [308, 309].

Целта на итната операција не е повеќе да се излечи болеста, туку да се спаси животот на пациентот кој е непосредно загрозен.

Притоа, треба да се знае дека таквата постапка од витално значење не ја излекува основната болест.

Долгорочните резултати од итната сутура со оментален печ за перфориран гастродуоденален улкус или конзервативниот третман при покриената перфорација се незадоволителни. Објавени се високи инциденци на улкусен рецидив, кои во некои студии достигнуваат 40 до 50%.

Слични се и истражувањата по медикаментозната, ендоскопската и локалната хируршка хемостаза во однос на долгорочните резултати на инциденца на улкусен рецидив.

Неколку студии покажаа дека перзистентна инфекција со *H. pylori* е независен предиктивен фактор за повторување на крвање од дуоденален улкус [310, 311].

Рекурентен улкус по перфорација на пептичен улкус се јавува главно кај пациенти со инфекција со *H. pylori*, што укажува на тоа дека микроорганизмот игра важна улога во оваа компликација.

Ерадикацијата на *H. pylori* спречува или значително ја намалува појавата на рекурентни гастрични и дуоденални улкуси кај пациенти со перфориран улкус поврзан со инфекција со *H. pylori*, кај кои е применета сатура со пликација на оментален печ на местото на перфорациониот отвор.

Затоа, третманот за искоренување на инфекцијата со *H. pylori* треба да започне непосредно по постхоспиталниот период [312].

Во студијата на Хопкинс и сор. рецидивот на улкусот е значително поредок кај *H. pylori* лекуваните пациенти, наспроти нелекуваните пациенти (6% наспроти 67% кај пациентите со дуоденални улкуси; 4% наспроти 59% кај пациентите со гастрични улкуси) [313].

Мета-анализа од страна на Шарма и сор. покажа дека третманот на *H. pylori* ја намалува рекурентноста на крвавечкиот улкус, 4% во споредба со 17% кај третманот којшто ја лекува само улкусната лезија (бизмут, ранитидин или омепразол) [314].

Според Аркила и сор., ерадикацијата на инфекцијата со *H. pylori*, без продолжување на терапијата за сузбивање на секреција на киселина е доволна за дефинитивно излекување на пептична улкусна лезија. Лекувањето на инфекцијата го намалува релапсот на пептичниот улкус кај пациенти кои не користат НСАИЛ или ацетилсалицилна киселина.

Во рандомизирана студија на 115 пациенти стапката на искоренување на инфекцијата со *H. pylori* кај пациентите кои примале тројна терапија била 100% (95% CI, 87-100%), за разлика од пациентите кои примале четворна терапија - 93% (95% CI, 76-99%), двојна терапија - 83% (95% CI, 64-94%), и 0% (95% CI, 0-12%) кај пациентите кои примале лансопризол и плацебо [315].

Според Корејската асоцијација на гастроентеролози, третманот на инфекцијата со *H. pylori* е многу поефикасен од антисекреторната терапија во превенција на рекурентни кржавења од пептичен улкус [316].

Студијата на Лиу и сор. покажа дека рутинска ацидосупресивна терапија по улкусно крвање не беше потребна за спречување на улкусен рецидив, по успешната ерадикација на *H. pylori* и излекувањето на улкусот [317].

Иако не е воспоставена директна врска помеѓу НСАИЛ-индуцирани улкуси и гастроинтестинална хеморагија или перфорација, овие компликации се јавуваат значително почесто кај пациенти кои земаат НСАИЛ, во споредба со оние кои не ги користат овие лекови.

Овие сериозни несакани ефекти, исто така, имаат тенденција да се јавуваат почесто кај високо ризичните групи кои вклучуваат пациенти со претходна историја на ГИ настан, напредната возраст (> 60 год), висока доза на НСАИЛ и истовремена употреба на кортикостероиди или антикоагуланси.

Со две главни прашања се соочуваат лекарите при користење на нестероидни антиинфламаторни лекови: 1) спречување на НСАИЛ-индуцирани улкуси, особено кај високо ризичните групи, и 2) нивниот третман, кога основното заболување задолжително има потреба од континуирана употреба на НСАИЛ.

Согласно на тоа, лекарите треба да бидат свесни за можноста за развој на асимптоматски улкуси при администрација на аспирин за терапија на кардиоваскуларни болести.

Пациентите со висок ризик од крвање и перфорација од аспирин и други НСАИЛ-индуцирани улкуси треба да сметаат на профилакса со мисопростол. Инхибиторите на протонската пумпа се прифатлива алтернатива за спречување на НСАИЛ поврзани улкуси со компликации.

Водејќи се од наведените сознанија, тековните начела и препораки за пептичната улкусна болест, истражувањето имаше за цел да ја утврди сегашната состојба во третманот на овие болни во Република Македонија и зависно од потребата да придонесе кон примена на современи протоколи и насоки во лекувањето на ургентниот гастродуоденален улкус, согласно Европската студиска група за Н. pylori, Американското здружение на гастроентеролози, Азиско-Пацифичката конференција и други автори и медицински асоцијации.

За таа цел беа испитани 65 пациенти со ургентен гастродуоденален улкус, лекувани на „Универзитетската Клиника за дигестивна хирургија“, „Универзитетската клиника за траума ортопедија анестезија реанимација интензивно лекување ургентен центар“ и „Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија“, сите при Медицинскиот факултет во Скопје. Од нив, 33 беа со перфориран гастродуоденален улкус (подгрупа А), а 32 со крвавечки гастродуоденален улкус (подгрупа Б).

Од вкупниот број испитаници со ургентен гастродуоденален улкус, 16,9% се од женскиот, а 83,1% од машкиот пол, од кои кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус 24,2% се од женскиот, а 75,8% од машкиот пол, додека кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус 9,4% се од женскиот, а 90,6% од машкиот пол.

Кај испитаниците во примерокот најзастапена возрасна група е од 41 до 60г. со 43,1%, потоа следува возрасната група од 61 до 80г. со 30,8%.

Кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус најзастапена возрасна група е од 41 до 60г. со 30,3%, потоа следува возрасната група од 61 до 80г. со 36,4%.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус најзастапена возрасна група е од 41 до 60г. со 56,25%, потоа следува возрасната група од 61 до 80г. со 25,0%.

Најчеста локализација на улкусната лезија кај испитаниците во истражувањето е булбусот на дуоденумот со 72,3%, потоа следува корпусот со 15,4%, антрумот со 6,2%, пилорусот со 4,6% и Д2 кој е застапен кај 1,5% од испитаниците.

Кај оперираните крвавечки улкуси најзастапена е FIIA групата според класификацијата по Foresst со 44,5%, потоа следуваат FIA со 33,3% и FIB со 22,2%. Кај неоперираните крвавечки улкуси најзастапена е FIII групата според класификацијата по Foresst со 30,4%, потоа следуваат FIIA со 21,7%, FIB и FIIB со по 17,4%. Сите испитаници од групите FIIB, FIIC и FIII се лекувани конзервативно.

Според Капел идентификација на причината и локацијата на крвавењето се утврдува кај 95% од пациентите, а само 25% бараат ендоскопска хемостаза [318].

Кај 59,4% од испитаниците со перфориран улкус, РТГ нативната снимка на абдоменот беше со позитивен наод.

Кај испитаниците кај кои е направен и дополнителен ехотомографски преглед двојно е зголемен позитивниот наод во прилог на перфориран гастродуоденален улкус, во споредба со поединечниот наод на рендген нативната снимка на абдомен, од 28,6% на 57,1%, а кај испитаниците кај кои покрај рендген нативната снимка на абдомен е направена дополнителната компјутеризирана томографија со контраст, позитивниот наод во прилог на перфориран гастродуоденален улкус е зголемен од 40,0% на 60,0%.

КТ наодот со контраст и ехотомографскиот наод е со приближно идентичен позитивен наод, во прилог на перфориран гастродуоденален улкус, 60% наспроти 57,1%.

Сите испитаници со перфориран гастродуоденален улкус се третирали оперативно, додека 71,9% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се третирали конзервативно, а 28,1% од нив се третирали оперативно. Користените оперативни техники кај испитаниците во истражувањето беа минимално инвазивни и животоспасувачки - сутура на перфорациониот отвор со оментален печ кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус и локална хемостаза кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус. Конзервативниот третман кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се состоеше од медикаментозна и ендоскопска хемостаза.

Во студијата на Ѓузел и сор. перфорацијата е најчеста компликација која е лекувана оперативно во последната деценија, додека крвавењето е најретка компликација која се лекувала оперативно [319].

Во студијата на Травик неоперативното лекување со медикаменти, ендоскопија и интервентна радиологија, ја намалило улогата на итната операција на помалку од 2 процента кај пациентите со крвавечки пептички улкус [320].

Од резултатите од истражувањето видлива е висока преваленца на *H. pylori*, кој е главен етиолошки фактор за појава на гастродуоденален улкус кај испитаниците во двете подгрупи; *H. pylori* е позитивен кај 89,2% од вкупниот број испитаници, додека кај 10,8% е негативен. Кај 87,9% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус наодот на *H. pylori* е позитивен, а кај 12,1% е негативен. Кај 90,6% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус наодот на *H. pylori* е позитивен, а кај 9,4% е негативен.

Кај испитаниците со позитивен тест за *H. pylori*, улкусната лезија кај 86,2% од испитаниците со перфориран улкус е локализирана во дуоденум, за разлика од 65,5% испитаници со крвавечки улкус со таква локализација.

Преваленцата на инфекцијата со *H. pylori* покажува значајни разлики помеѓу земјите во развој и развиените земји.

Според Довјак дуоденалните улкуси се поврзани со инфекција со *H. pylori* во 90% од случаите, а гастричните улкуси во 70% од случаите [321].

Во Европа, се чини дека преваленцата на *H. pylori* е помала во северните земји во споредба со земјите во Јужна и Источна Европа. Во Северна Америка, преваленцата на *H. pylori* се чини дека е слична на северна Европа.

Кадаџифи и Симсек пријавија повисока стапка на преваленцата на инфекција со *H. pylori* кај пациенти со крвавечки дуоденални улкуси (88%) во споредба со пациенти со некомплицирани дуоденални улкуси (67,2%) и препорачаа терапија за искоренување на *H. pylori* за сите пациенти со дуоденален улкус кај кои е присутен, за да се спречи рекурентно крвање [322].

Кејт и сор. исто така известуваат за значително повисока преваленца на инфекција со *H. pylori* кај пациенти со крвавечки дуоденален улкус од 89% во споредба со 60% кај пациенти со улкуси без крвање [323].

Ван Бланкенстајн со сор. известува дека етничката припадност е силен индикатор за преваленца на инфекција со *H. pylori*. Во рандомизирана студија на етнички Холанѓани преваленцата на *H. pylori* била 28%, додека преваленцата кај жените била 24%. Во таа студија серопреваленцата на *H. pylori* е намалена од 48% кај лица родени помеѓу 1935 и 1946 година, на 16% за оние кои се родени во периодот помеѓу 1977 и 1987 година, најверојатно како последица на ефектот на група на раѓање (birth cohort effect).

Најважниот заклучок во студијата е дека преваленцата на *H. pylori* е многу повисока кај жени доселеници во Холандија со серопозитивна преваленца на *H. pylori* од 64%. Покрај тоа, првата

генерација имигранти имале поголем ризик на инфекција со *H. pylori* од имигрантите од втората генерација [324].

Бастос со сор. соопшти преваленца на инфекцијата со *H. pylori* од 84,2% со што се потврдува дека стапките на инфекција со *H. pylori* во Португалија се меѓу највисоките во Европа [325].

Слични високи вредности се пријавени во Источна Европа. Податоците од Турција известуваат за преваленца на инфекција со *H. pylori* од 82,5 % [326].

Неодамнешни студии во Азија покажаа високи стапки на преваленца на инфекција со *H. pylori*, кои се движат од 54% до 76%. Во Пакистан, распространетоста на пептичната улкусна болест предизвикана од инфекција со *H. pylori* е 85,1%.

Студии од Мароко и Етиопија објавија преваленца на инфекција со *H. pylori* од 75,5% и 65,7%, соодветно, додека во Нигерија беше објавена студија со преваленца од 80%, при испитување со хистологија, а 93,6%, при серолошко тестирање [327, 328, 329].

Од вкупниот број испитаници 32,3% употребувале НСАИЛ и аспирин, а 67,7% не употребувале; 40,6% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус употребувале НСАИЛ и аспирин, а 59,4% не употребувале. 24,2% од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус употребувале НСАИЛ и аспирин, а 75,8% не употребувале.

57,1% од испитаниците кои употребувале НСАИЛ и аспирин се на возраст од 41 до 60г., 38,1% се на возраст од 61 до 80г, а 4,8% од испитаниците се на возраст од 21 до 40г.

Објавените податоци известуваат дека 25% од хроничните корисници на НСАИЛ ќе развијат улкус, а 2 до 4% од нив ќе прокрварат или ќе перфорираат.

Ланас и сор. укажуваат дека користењето на ниски дози на аспирин, во отсуство на други фактори на ризик е поврзано со зголемен ризик за гастроинтестинално крвање и смрт од ГИ компликации [330].

Според Јамагата кај пациенти кои употребуваат ниски дози на аспирин, горногастроинтестинални улкуси се јавуваат во 10 до 40% од случаите. Употребата на аспирин го зголемува ризикот од горногастроинтестинално крвање до 2 пати.

Кај пациентите кои земаат НСАИЛ без аспирин, преваленцата на горногастроинтестинални улкуси е околу 20%. НСАИЛ без аспирин го зголемува ризикот од горногастроинтестинално крвање од 4 до 6 пати [331].

Мета-анализа на 14 рандомизирани контролирани испитувања (RCTs), во која беа вклучени повеќе од 57000 пациенти со ниски дози на аспирин (75-325 mg на ден), откри релативен ризик од 2,07 за значително гастроинтестинално крвање [332].

Мета-анализа на 16 случаи контролирани студии покажа дека ризикот од крвање од пептички улкус е зголемен за фактор од 1,79 при инфекција со *H. pylori*, за фактор од 4,85 при употреба на НСАИЛ и со 6,13 во присуство и на НСАИЛ и на инфекција со *H. pylori*, што силно сутерира адитивен ефект [333].

Овие гастроинтестинални настани резултираат со повеќе од 100000 хоспитализации секоја година во САД и меѓу 7000 и 10000 смртни случаи, особено кај оние кои се назначени дека се во категоријата на висок ризик. Во голема мета-анализа, вкупниот релативен ризик за овие компликации кај пациенти кои земаат НСАИЛ беше околу 2,4% [334].

Исто така, голем процент од пациентите на ниски дози на аспирин се постари, имаат повеќе коморбидитети и кардиоваскуларни болести и најверојатно, истовремено им се пропишани антикоагуланти, НСАИЛ и кортикостероиди, при што секој од нив го зголемува релативниот ризик за гастроинтестинално нарушување за неколку пати, во однос на само ниски дози на аспирин.

Од вкупниот број испитаници во истражувањето, 9,2% немале инфекција со *H. pylori*, ниту употребувале НСАИЛ или аспирин (не-Хеликобактер не-НСАИЛ). Од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус, 9,4% биле такви случаи, а од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус биле 9,1%.

При поставување на правилна дијагноза на идиопатска пептична улкусна болест мора да се внимава на присуство на фактори кои доведуваат до лажно негативен тест за *H. pylori* [335].

Непрепознаената употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови, поради скришно користење или несоодветна анамнеза за нивна употреба е причина за необјаснет пептичен улкус до 60% од пациентите.

Серумските нивоа на тромбоксан Б2 укажуваат на скришна употреба на НСАИЛ во голем број на не-*H. pylori* и не-НСАИЛ пациентите.

Онг со сор., врз основа на серумските нивоа на тромбоксан Б2, известуваат дека во нивната студија 30,8% од пациентите со не-*H. pylori* не-НСАИЛ улкуси употребувале НСАИЛ [336].

Хиперсекреторни синдроми, како што е Золинџер-Елисоновиот (Zollinger-Ellison) синдром, иако ретки, треба да бидат исклучени.

Откако ќе бидат исклучени сите познати причини, може да се постави дијагноза на идиопатски пептичен улкус.

Преваленцата на пептични улкуси кои не се поврзани со *H. pylori* ниту НСАИЛ – идиопатски улкуси, според некои објавени студии е во пораст.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Во Северна Америка, преваленцата е од 20% до 40%, во Јужна Европа од 4,1% до 8%, а Северна Европа од 10% до 15%. Азија и неразвиените земји имаат ниска преваленца на идиопатски пептичен улкус [337].

Студии од Италија и Јапонија покажуваат дека преваленцата на идиопатскиот улкус сè уште е ниска во овие популации [338, 339].

Нишикава и сор. известуваат за инциденца од 1,3% на не-Н. pylori не-НСАИЛ пептични улкуси, додека Чан и сор. известуваат за 4,1% не-Н pylori не-НСАИЛ крвавечки улкуси [340, 341].

Аројо и сор. заклучуваат дека пептичната улкусна болест во Јужна Европа сè уште е високо поврзана со инфекција со Н. pylori. Во нивната студија само 1,6% од дуоденалните и 4,1% од гастричните улкуси се не-Н. pylori не-НСАИЛ улкуси [342].

Во студијата на Арендс и сор. идиопатските улкуси беа присутни во 4,9% од случаите, од кои 2,9% гастрични улкуси и 2,0% дуоденални улкуси [343].

Идиопатските пептични улкуси почесто се јавуваат кај постарите и потешко болните пациенти. Тие се поотпорни на ацидосупресивна терапија и се поврзани со поголем ризик од крвање, рецидив и поголема вкупна стапка на смртност, во споредба со вообичаените Н. pylori-позитивни и/или НСАИЛ-пептични улкуси [344].

Веројатноста за појава на рекурентен улкус во 12-месечно следење во студијата на Хунг и сор. изнесува 13,4% кај пациенти со идиопатски улкуси и 2,5% кај пациенти со Н. pylori позитивни улкуси кои примиле ерадикациона терапија, односно не-Н. pylori не-НСАИЛ улкусите имаат 5 пати поголем ризик од повторна појава во споредба со Н. pylori позитивните улкуси третирани со ерадикациона терапија [345].

Врз основа на намалениот ефект на антисекреторните лекови во услови без инфекција со Н. pylori, некои автори предлагаат пролонгирана, па дури и терапија на одржување на антисекреторни лекови во третманот на ИПУ. Сепак, досега не постојат проспективни студии за проценка на ефикасноста на антисекреторните лекови во третманот на ИПУ.

Поради тоа, потребни се дополнителни истражувања за да се одреди оптималната доза, времетраењето на третманот и потребата од терапија на одржување со антисекреторни лекови за спречување на рецидив на идиопатски пептичен улкус.

Од вкупниот број испитаници во истражувањето, пушачи се 60%. 50,0% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус се пушачи, а од испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус 69,7%.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

27,7% од испитаниците во истражувањето консумирале алкохол, од кои 28,1% од испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус и 27,3% од испитаниците со перфориран улкус консумирале алкохол.

Студијата на Свенс со сор. укажува дека пушењето е фактор на ризик за перфорации кај гастродуоденални улкуси и го зголемува ризикот за перфорација 10 пати во возрастната група од 15 до 74 години [346].

Андерсен со сор. во нивната студија ја проценувале поврзаноста помеѓу пушењето, употребата на алкохол (вклучувајќи го и видот на алкохол), и ризикот од перфориран улкус.

Според нивните резултати, пушењето на повеќе од 15 цигари дневно го зголемува ризикот од перфориран улкус за повеќе од три пати, во споредба со непушачите, додека пиенењето на повеќе од 42 чаши алкохол неделно го зголемува ризикот од крвање до четири пати, во споредба со пиене на помалку од една чаша пијалок неделно. Во студијата учесниците кои пиеле повеќе од 21 пијачка неделно, но не и вино, биле изложени на зголемен ризик од крвање од гастродуоденален улкус, во споредба со учесниците кои пиеле иста количина на алкохол, но каде што 25% од нивната доза била вино [347].

Парахер и сор. заклучиле дека пушењето не е независен фактор на ризик, но ги подобрува негативните ефекти на *H. pylori*, со што во комбинација влијае на оштетувањето на гастроинтестиналната мукозна обвивка. Пушењето, исто така, го зголемува ризикот од инфекција со *H. pylori* [348].

40,0% од испитаниците во истражувањето припаѓаат на крвната група O+, а 30,8% од испитаниците на крвната група A+.

58 испитаници во истражувањето кај кои тестот за присуство на IgG антитела против *H. pylori* во серум беше позитивен беа подложени на прва линија на третман со амоксицилин, кларитромицин и пантопразол во траење од 14 дена.

За верификација на ефектот на ерадикационата терапија во истражувањето кај испитаниците се користеа минимум 2 дијагностички теста, освен кај 3 испитаници кај кој се користеше 1 дијагностички тест повторен во 2 различни временски интервали. За проценка на валидноста на дијагностичките тестови, а зависно од нивната примена, испитаниците во истражувањето беа поделени во 2 групи.

Кај една група испитаници беа применети 2 инвазивни (хистопатолошки и микробиолошки тест) и 1 неинвазивен тест (уреа издишен тест), а кај другата група испитаници беа применети 2 неинвазивни теста (уреа издишен тест и фецес антиген тест), а кај три испитаника од оваа група и двоен фецес антиген тест во 2 различни временски интервали.

Дефинитивната проценка на наодите од тестовите и кај двете групи се вршеше врз основа на резултатот од уреа издишниот тест кој се смета за најсигурен дијагностички тест за докажување на активна инфекција со *H. pylori*, односно за потврда на успешноста на ерадикационата терапија (моноклоналниот фецес антиген тест се смета за еквивалент на уреа издишниот тест).

Уреа издишниот тест беше направен кај 55 испитаници (од 58 серолошки позитивни на *H. pylori*) од кои кај 90,9% испитаници уреа издишниот тест беше негативен, а кај 9,1% од нив беше позитивен. Од испитаниците со перфориран улкус кај 89,7% од нив беше негативен, а позитивен кај 10,3%. Од испитаниците со крвавечки улкус кај 92,3% од нив уреа издишниот тест беше негативен, а кај 7,7% од нив беше позитивен.

Во групата испитаници кај кои беа применети хистопатолошки, микробиолошки и уреа издишен тест, трите теста беа без присутна активна инфекција со *H. pylori* и комплетно се совпаѓаа кај 82,8% од испитаниците, а микробиолошкиот и уреа издишниот тест кај 86,2% од испитаниците.

Во групата испитаници кај кои беа применети уреа издишниот тест, фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест, трите теста беа без присутна активна инфекција со *H. pylori* и комплетно се совпаѓаа кај 96,2% од испитаниците - фецес антиген тестот и двојниот фецес антиген тест беа негативни кај сите испитаници, а уреа издишниот тест беше позитивен кај 1 испитаник.

Првата линија третман беше успешна кај 91,4% од испитаниците, а неуспешна кај 8,6% од испитаниците.

Кај серолошки позитивните испитаници со перфориран гастродуоденален улкус првата линија на третман беше успешна кај 89,7% од испитаниците, а неуспешна кај 10,3%. Кај серолошки позитивните испитаници со крвавечки гастродуоденален улкус првата линија на третман беше успешна кај 93,1% од испитаниците, а неуспешна кај 6,9% од испитаниците.

Втората линија на третман, левофлоксацин, метронидазол и пантопразол во тек на 10 дена, беше применета кај 5 испитаници кај кои првата линија третман беше неефикасна и кај сите беше успешна. Ефикасноста на 2 линија третман беше верифицирана со уреа издишен тест и фецес антиген тест.

Кај 33 испитаници за проценка на ефикасноста на првата и втората линија на третман направен е серолошки тест 1 година по ерадикациониот третман, а кај 9 од овие испитаници, кај кои серолошкиот тест не бил негативен, по случаен избор серолошкиот тест е повторен по 2 години од ерадикациониот третман.

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

Резултатите од истражувањето укажуваат дека серолошкиот тест извршен 1 година по ерадикациониот третман е негативен приближно кај околу 40% од нив – 39,4% во примерокот, 38,1% кај испитаниците со крвавечки улкус и 41,7% од испитаниците со перфориран улкус.

Негативниот наод на тестот направен по 2 години во споредба со резултатите на тестот по 1 година е двојно зголемен и укажува на временска зависност на овој тест - индексот на динамика кај перфорираниот и крвавечкиот улкус регистрира темпо на пораст за 100% на негативен серолошки тест помеѓу првата и втората година.

Негативни вредности на серолошкиот тест се сигурна потврда за успешна ерадикација на инфекцијата со *H. pylori*.

По спроведената терапија и дијагностичките постапки согласно протоколот во истражувањето кај испитаниците со *H. pylori* и НСАИЛ асоцирани улкуси е постигната ефикасност на третманот од 100%, додека кај не-Хелико не-НСАИЛ улкусите е постигната ефикасност на третманот од 83,3%.

Резултатите од истражувањето укажуваат дека преваленцата на *H. pylori* кај ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија е на високо ниво од околу 90% и е приближно слична и во двете групи испитаници – и кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус и кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус. Овие резултати укажуваат дека инфекцијата со *H. pylori* е главен етиолошки фактор за развој на ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија.

Етиолошката поврзаност во ова истражување, помеѓу инфекцијата со *H. pylori* и ургентниот гастродуоденален улкус, соодветствува со преваленцата присутна во земјите во развој.

Резултатите од испитаниците во истражувањето укажуваат дека препорачаниот терапевтски режим како прва линија на третман за ерадикација на *H. pylori* во Република Македонија е со задоволителна стапка на ерадикација од 91,4%. Кај испитаниците со крвавечки гастродуоденален улкус изнесува 93,1%, а кај испитаниците со перфориран гастродуоденален улкус изнесува 89,7%. Ова укажува дека тројната терапија со амоксицилин, кларитромицин и пантопразол (АКП) ја остварува препорачаната со „намера за лекување“ по протокол-стапка на ерадикација од најмалку 90%, а според критериумите на Греам би ја оцениле како добра, односно градус Б.

Вообичаено, во медицинските установи каде што се лекуваат овие болни (хируршки, интернистички и единици за интензивно лекување) не се одредува присуство на инфекција со *H. pylori* кај пациентите со ургентен гастродуоденален улкус за време на хоспиталниот престој.

Болничкиот третман кај сите пациенти со перфориран улкус е оперативен и скоро исклучиво се состои од примена на животоспасувачка постапка (сутура со оментален печ).

Кај најголемиот број пациенти со крвавечки улкус болничкиот третман се состои од медикаментозна, ендоскопска или хируршка постапка, при што првенствена цел при оперативната процедура е да се направи егзактна и сигурна хемостаза и со таа постапка да се спаси животот на болниот. И дефинитивната хируршка метода, која е по правило ресекциона има своја примена кај крвавечките гастродуоденални улкуси, зависно од локалниот наод и општата кондиција на пациентот.

Во Република Македонија не постојат протоколи за постхоспитално следење и третман на пациентите со ургентен гастродуоденален улкус кај кои е применета минимална, животоспасувачка постапка.

Согласно резултатите од истражувањето и тековната состојба во третманот на болните со ургентен гастродуоденален улкус во Република Македонија, како и протоколите кои се употребуваат во високоразвиените земји и поголем дел од земјите во развој би препорачале воведување на процедури кои не се во секојдневна клиничка пракса во Република Македонија, а се составен дел од современиот пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус. Истовремено би се осврнале и би ги потенцирале сознанијата, кои моментално се суштествени за овој клинички ентитет.

ПРЕПОРАКИ ЗА ХОСПИТАЛЕН И ПОСТХОСПИТАЛЕН ПРОТОКОЛ КАЈ УРГЕНТЕН ГАСТРОДУОДЕНАЛЕН УЛКУС КАЈ КОИ Е ПРИМЕНЕТА ЖИВОТОСПАСУВАЧКА ПОСТАПКА

1. Одредување на инфекција со *H. pylori* во болнички услови.

Серолошкиот тест е единствениот кој не е засегнат од претходна употреба на антимикуробни и ацидосупресивни лекови, како и при крвавечки улкуси и треба да се користи како иницијален тест за дијагноза на прв пат настаната инфекција со *H. pylori*. Не е добар за утврдување активна инфекција и се нарекува “пасивен тест”[349].

2. Да се утврди користење на НСАИЛ, фактори на ризик и други податоци од интерес за пептичната улкусна болест.

Анамнестички да се добијат податоци за користење НСАИЛ, пушење цигари, конзумирање алкохол, начин на исхрана и навики во живот, претходна инфекција со *H. pylori*, минати и придружни заболувања, употреба на антибиотици и други лекови и сл.

3. Непосредно по болничкиот третман, веднаш да се започне со ерадикациона и ацидосупресивна терапија доколку етиолошкиот фактор е инфекција со *H. pylori*.

Доколку етиолошкиот фактор е инфекција со *H. pylori*, непосредно по болничкото лекување се пристапува кон нејзино искоренување.

Улкусната болест е во групата заболувања кои се со препорачани индикации за терапија за искоренување на *Helicobacter pylori*. Спротивно на вообичаената практика при други бактериски инфекции, каде изборот на оптималната терапија се одредува со антибиограм, при лекувањето на инфекцијата со *H. pylori* иницијалната терапија е пропишана емпириски.

Европската студиска група за изучување на *H. pylori* на средбите во Мастрихт и Фиренца како прва линија на третман ја препорачува тројната терапија со кларитромицин, амоксицилин или метронидазол и инхибитор на протонска пумпа во траење од 14 дена. Американскиот колеџ на гастроентерохепатологи ја препорачува истата кларитромицин тројна терапија, во тек на 14 дена.

Секвенционалната последователна примена на двојна терапија е прифатена и во најновите упатства од конференцијата во Мастрихт/Фиренца од 2010 и 2016 година како алтернатива која би можела да доведе до посакуваната ерадикација на *H. pylori* со иницијалниот третман над 90%. Се проценува дека предноста на употребата на три антибиотици би можело да доведе до такво нешто.

Како втора линија третман или salvage терапија се препорачуваат бизмут-базирана четворна терапија, левофлорксацин тројна терапија, рифабутин тројна терапија и др.

По два неуспешни третмани, се препорачува да се направи култура на *H. pylori* од примероци од биопсија на желудникот и да се добие антибиограм и инфекцијата да се лекува врз основа на тој резултат.

Резистентноста на *H. pylori* на најчесто користените антибиотици е во пораст во целиот свет. Генерално, резистентноста на *H. pylori* на метронидазол е распространета, а резистентноста на амоксицилин и тетрациклини е ниска; меѓутоа, сликата е многу покомплексна на регионално ниво. На пример, резистентноста на амоксицилин е под 3% во Америка и Европа, но повеќе од 60% во Африка. Африка, исто така има највисока стапка на отпорност на метронидазол (92,4%) и тетрациклини (43,9%).

Според Де Франческо и сор. вкупната стапка на резистентност на антибиотици е 17,2% (95% CI: 16,5-17,9%) за кларитромицин, 26,7% (95% CI: 25,2-28,1%) за метронидазол, 11,2% (95% CI: 9,6-12,7%) за амоксицилин, 16,2% (95% CI: 14,4-18%) за левофлорксацин, 5,9% (95% CI: 4,7-7,1%) за тетрациклин, 1,4% (95% CI: 0,81-9%) за рифабутин и 9,6% (95% CI: 8,5-10,7%) за повеќе антибиотици. Стапката на распространетост на резистентноста на кларитромицин, метронидазол и левофлорксацин значително се зголемува од Европа до Азија, Америка и Африка. Резистентноста на тетрациклин е мала, <3% во сите земји, но во Африка е 43,9%. Превалената на резистентност кон кларитромицин е повисока кај неулкусна диспепсија, додека резистентноста кон метронидазол е повисока кај пептичниот улкус. И резистентноста

Современ пристап во третманот на ургентниот гастродуоденален улкус

кон кларитромицин и кон метронидазол е значително повисока кај жените отколку кај мажите. Податоците за резистентноста кон амоксицилин се многу спротивставени.

Зголемената резистентност на кларитромицин и левофлосацин се припишува на широката употреба на овие антибиотици за инфекции на респираторниот и уринарниот тракт [350].

Метаанализа на 20 клинички испитувања во САД утврди стапки на резистенција на *H. pylori* на кларитромицин 10,1%, на метронидазол 36,9% и на амоксицилин 1,4% [351].

Мултицентрични и едноцентрични студии во Велика Британија, Хрватска, Чешка, Турција, Грција, Полска, Русија, Словенија, Турција, Естонија, Италија, Бугарија, Германија и Белгија известуваат за стапки на резистенција на метронидазол и кларитромицин од 40,3% и 10,6%, соодветно.

Голем проспективен проект за контрола на резистентност во североисточна Германија покажа примарни стапки на резистенција на метронидазол и кларитромицин од 26,2% и 2,2%, соодветно.

Високи стапки на резистентност на метронидазол и кларитромицин се забележани во Португалија, Бразил, Хонг Конг, Саудиска Арабија и Либан.

Генерално, резистентност на *H. pylori* кон метронидазол во мултицентрични и едноцентрични студии е поголема од сите други антимицробни агенси во комбинација [352].

Во Италија секвенционалната терапија се покажа како многу корисна (амоксицилин плус ИПП во првите 5 дена и кларитромицин, метронидазол и ИПП во следните 5 дена) во споредба со другите препорачани режими; остварени се стапки на ерадикација помеѓу 97,3% во педијатриската популација, 97% во една постара популација, и 89% во мултицентрична студија во која биле вклучени повеќе од 1000 пациенти. Добри резултати со оваа терапија се постигнати во Африка, со позитивен исход помеѓу 89,9% и 94,2%. Сепак, во Јужна Америка оваа терапија е помалку ефикасна, каде во Перу процентот на успех е 73%, а вкупната стапка е 81,1%. Во Азија, добар резултат е постигнат во Јужна Кореја со 92,6%, додека во Кина ерадикацијата е 78,3%.

Како заклучок, "идеална терапија", парадоксално, се чини дека е "утопија", и покрај огромниот обем на студии во оваа област и неспорниот напредок во медицинската пракса постигнат од откривањето и лекувањето на *H. pylori*.

Клучна точка може да биде можност, во блиска иднина, да се групираат *in vivo* и *in vitro* студиите по географски области, со цел да се идентификуваат најдобрите терапевтски режими, кој се зависни и се во врска со локалната средина.

4. Ерадикацијата на инфекцијата мора да биде потврдена со примена на соодветни, валидни тестови.

Според европските упатства, уреа издишниот тест - UBT (urea breath test) и моноклоналниот тест на антиген на *H. pylori* во столица - FAT (feces antigen test) тест се единствените неинвазивни тестови кои се препорачуваат за потврда на успехот на ерадикационата терапија. Тестот на уреа од здив и тестот на антиген на *H. pylori* од фецес откриваат активна инфекција, поради што се наречени "активни тестови".

Уреа издишниот тест се смета за валиден и сигурен тест за утврдување на активна инфекција и е со сензитивност од 88 до 95% и специфичност од 95% до 100%.

Во студијата на Като и сор., 6 месеци по третманот за ерадикација, сензитивноста и специфичноста на тестот била 100%. Овие резултати укажуваат на тоа дека ¹³C-UBT е супериорен во однос на сензитивноста и специфичноста споредено со култура и хистологија и во однос на препознавањето на неуспехот на терапијата за ерадикација [354].

Поради неговата сензитивност и специфичност, моноклоналниот фекален антиген тест може да се препорача за неинвазивно испитување на ерадикација на инфекција со *H. pylori* како алтернатива на тестот на уреа од здив [355].

Според Европската група за проучување на *H. pylori* (Maastricht consensus report 2-2000) дијагностичката точност на фецес антиген тестот е еквивалентна на тестот на уреа од здив за утврдување на активна инфекција со *H. pylori* во постерадикациониот период, ако се користат валидни моноклонални тестови. Фецес антиген тестот (FAT) е одобрен од Американската администрација за храна и лекови како алтернативна можност на уреа издишниот тест за проценка на ефикасноста на ерадикациониот третман.

Мета-анализа на 22 студии, покажа дека лабораториските (SAT) тестови со користење на моноклонални антители имаат висока точност и за иницијалното поставување на дијагнозата (пред третманот) како и за следењето на терапијата (пост-третман дијагноза) за ерадикација на *H. pylori* [356].

Консензус извештајот од Фиренца/Мастрихт од 2010 и 2016 година (the Maastricht IV-V/Florence Consensus Report), препорачува да се прекине употребата на ИПП 2 недели, а на антибиотици 4 недели пред изведување на тестовите на уреа од здив, антиген на *H. pylori* од фецес, брз уреаза тест, хистологија и култура. Овие податоци се потврдени од неодамнешните студии [357, 358].

Хистолошкиот тест има неколку ограничувања. Промените на ткивото се оценуваат субјективно, што резултира со различна проценка на параметрите кои се евалуираат. Исто така, потребна е ендоскопија за добивање примероци на ткиво за хистологија. Поради

нееднаква дистрибуција на *H. pylori* во гастричната слузница, потребно е да се добијат примероци на ткиво од различни регии на желудникот. Сензитивноста и специфичноста на хистолошкото испитување за дијагноза на инфекција со *H. pylori* варираат од 53% до 90%, во зависност од искуството на патологот и густината на колонизацијата. Зголемување на бројот на биопсии и примена на специфични боења може да ја зголеми сензитивноста на хистолошкиот преглед.

И за микробиолошкото и културелното тестирање потребна е ендоскопија за добивање примероци на ткиво. Веќе многу години, улогата на културата во дијагностицирање на инфекција со *H. pylori* е ограничена само на истражувачки и епидемиолошки студии. Обично не се смета за рутинска дијагностичка метода. Во клиничката пракса, културата главно се користи за да се потврди резистентноста на *H. pylori* кон антибиотици по 2 неуспешни третмани. Вредноста на културата е пред се да изврши тестирање за антимикуробна осетливост на кларитромицин, левофлоксацин, метронидазол, рифамицин и на крајот на амоксицилин и тетрациклини.

5. При НСАИЛ или аспирин асоцирани улкуси, како и при не-Хеликобактер не-НСАИЛ улкуси треба да се примени адекватен хигиенодиететски режим и употреба на инхибитори на протонска пумпа.

Инхибиторите на протонската пумпа во моментов се најмоќни антисекреторни медикаменти, кои овозможуваат санација на улкусната лезија. Во принцип, потребна е терапија со ИПП од 6 до 8 недели за целосно излекување на гастродуоденална улкусна лезија. Пациенти со идиопатски улкуси треба да добиваат долгорочна антиулкусна терапија.

ИПП имаат многу добар безбедносен профил, иако вниманието мора да продолжи да се фокусира на негативните ефекти, особено при долгорочни и/или високи дози на терапија, како пр. инфекција со *Clostridium difficile*, пневмонија од општа популација, фрактура на колк, и недостаток на витамин B12.

Долготрајната употреба на ИПП исто така е поврзана со смалена апсорпција на некои лекови. Долгорочната терапија со ИПП преку смалување на гастричната секреција на киселина ја смалува апсорпцијата на лековите кои зависат од гастричната киселост, како што се кетоназол и соли на железо. Покрај тоа, ахлорхидрија (отсуство на интрагастрична киселост) може да биде поврзана со железо-дефицитна анемија, бидејќи желудечната киселина е потребна да фери формата на железо се претвори во феро форма. Најголемиот дел од железото се апсорбира во феро форма.

За спречување на развојот на пептичен улкус и мукозна лезија кај пациентите кои земаат НСАИЛ се препорачува: (1) ко-терапија со ИПП, високи дози (2 ×) на Х2РА или мисопроствол; и (2) супституција на инхибитор на СОХ-2 за традиционалните НСАИЛ.

Иако ко-терапија со Х2РА во стандардни дози може да спречи дуоденални улкуси, не се покажа ефикасна кај НСАИЛ асоцирана гастрична улцерација.

Обложување на слuzницата или пуферирани НСАИЛ и ко-терапија со сукралфат не се покажа ефективна во спречувањето на НСАИЛ асоцирани гастрични или дуоденални улкуси.

Пациентите со НСАИЛ-асоцирани улкуси и инфекција со *H. pylori* имаат потреба од ерадикациона терапија и инхибитори на протонска пумпа.

Рандомизирана контролирана студија покажа дека по искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori*, ко-терапија со ИПП (лансопразол 30 mg на ден) значително го намалува ризикот од повторно крвавење кај високо ризични пациенти кои земаат ниски дози на аспирин во споредба со оние кои земаат аспирин и плацебо (1,6 наспроти 14,8%, $p=0,008$). Кај две третини од пациентите во плацебо групата со рекрвавење или не била искоренета инфекцијата со *H. pylori* или истовремено користеле НСАИЛ. Без овие кофактори, само 5% од пациентите во имале рекурентно крвавење од улкус при употреба на ниски дози на аспирин во 12 месеци [359].

Дополнителна поддршка за додатната улога на инфекцијата со *H. pylori* во контекст на употреба на НСАИЛ доаѓа од испитувањата за влијанието на ерадикацијата на *H. pylori*. Се покажа дека искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori* пред започнувањето на терапијата со НСАИЛ, кај пациентите со висок ризик, значително го намалува ризикот од развој на улцерација [360, 361].

Два систематски прегледи покажуваат дека искоренувањето на инфекцијата со *H. pylori* е супериорно во однос на плацебо во примарната превенција на пептичен улкус кај корисниците на НСАИЛ (сооднос на ризик (95% CI) 0,35 (0,20-0,61)).

Со користење на Марков модел, Леонтидас со сор. покажа дека најкорисна и најефективна е примарната превенција на НСАИЛ-асоцирани улкуси со искоренување на инфекцијата со *H. pylori* кај пациенти на возраст над 50 години [362].

6. За да се постави дијагноза на не-Хеликобактер не-НСАИЛ улкуси треба да се исклучат други потенцијални причини за појава на гастродуоденален улкус.

7. Излекувањето на улкусната лезија да се верифицира со горна гастроинтестинална ендоскопија.

7.0 ЗАКЛУЧОЦИ

1. Инфекцијата со Хеликобактер пилори е со висока преваленца во етиологијата на ургентниот гастродуоденален улкус во Република Македонија.
2. За време на интрахоспиталниот престој кај пациентите со ургентен гастродуоденален улкус да се утврди етиологијата на гастродуоденалниот улкус – серолошки тест за инфекција со Хеликобактер пилори и анамнестички податок за користење на НСАИЛ.
3. Пациентите со крвавечки и перфориран гастродуоденален улкус по хоспиталниот третман и животоспасувачката интервенција, доколку се со серолошка потврда за инфекција со Хеликобактер пилори задолжително да примаат антиерадикациона терапија веднаш по завршувањето на болничкиот третман.
4. Пациентите кои користеле НСАИЛ или аспирин, а се *H. pylori* негативни, како и пациентите со идиопатски улкуси веднаш да започнат со ацидосупресивна терапија со ИПП и да прекинат со употреба на НСАИЛ или аспирин и да користат нивна замена.
5. Тројната терапија (амоксицилин, кларитромицин и пантопразол) во траење од 14 дена има задоволителна стапка на ерадикација (per protocol - PP) во Република Македонија од околу 90%.
6. По примената терапија искоренувањето на инфекцијата задолжително да се докаже, со 2 различни теста, во кој еден задолжително да биде уреа издишен тест или тест на антиген на *H. pylori* во фецес (може и само еден од овие два теста во интервал од 4 до 8 недели). Од практична гледна точка поради нивната подобра прифатеност од пациентите би препорачале примена на 2 неинвазивни теста: уреа издишен тест и тест на антиген на *H. pylori* во фецес или еден од овие во два различни временски интервали.
7. Гастроскопски да се докаже санацијата на улкусната лезија по примената ацидосупресивна терапија независно од етиолошкиот фактор.

8. Доколку наодот на Ртг нативната снимка на абдомен не е во прилог на пнеумоперитонеум, а клиничките знаци укажуваат перфорација на пептичен улкус, дополнително да се примени КТ преглед на абдомен со контраст или ехотомографски преглед на абдомен.

8.0 РЕФЕРЕНЦИ

1. Ali Z. KYAMC Journal Vol. 3, No.-2, January 2013, Page 270-272 doi: [http:// dx.doi.org/ 10.3329/kyamcj.v3i2.15164](http://dx.doi.org/10.3329/kyamcj.v3i2.15164).
2. Helms RA, Herfindal ET, Quan DJ, Gourley DR. Peptic Ulcer Disease and Gastroesophageal Reflux Disease. In: Text Book of Therapeutics Drug and Disease Management. Edn. 8th, Lippincott Williams and Wilkins Publication, Philadelphia, 2006, pp. 1227- 1256.
3. Tortora GJ, Derrickson B. Peptic Ulcer Disease. In: Principles of Anatomy and Physiology. Edn. 11th, Wiley Publication, USA, 2006, pp. 942-943.
4. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: The global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 938-946.
5. Leung WK, Sung JY. Update on medical treatment for peptic ulcer disease. *Hong Kong Pract.* 1996; 16: 230-232.
6. Sonnenberg A, Everhart JE. Health impact of peptic ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:614.
7. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liver Dis* 2008; 40:619-26.
8. Testerman TL, Morris JW. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 Sep 28; 20(36):12781-808. <https://doi:10.3748/wjg.v20.i36> PMID:25278678
9. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, et al. An African origin for the intimate association between humans and Helicobacter pylori. *Nature.* 2007 Feb 22;445(7130):915-8. <https://doi:10.1038/nature05562> PMID: 17287725 PMCID: PMC1847463
10. Kuipers EJ , Thijs JC, Festen HP. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:5969. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. PMID:8547530
11. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97. <https://doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040> PMID: 11218379
12. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):720-41. PMID: 9336670 PMCID: PMC172942
13. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM: Intrafamilial clustering of Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 1990, 322:359-363. [https://doi: 10.1056/NEJM199002083220603](https://doi:10.1056/NEJM199002083220603)
14. Mendall MA. Transmission of Helicobacter pylori. *Seminars in Gastrointestinal Diseases*, 1997; 8: 113–123.

15. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury; *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):23S-29S; discussion 41S-42S. PMID: 9572317
16. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Benito R, et al. Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users. *Am J Gastroenterol* 2015;110:684–9. doi:10.1016/S0140-6736(02)07273-2.
17. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting longterm treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13. PMID: 11809180
18. Eaton KA, Ringler SS, Krakowka S. Vaccination of gnotobiotic piglets against *Helicobacter pylori*. *Journal of Infectious Diseases.* 1998; 178: 1399–1405.
19. Saroja CH, Lakshmi PK, Bhaskaran S. Recent trends in vaccine delivery systems: A review. *Int J Pharm Investig.* 2011 Apr-Jun; 1(2): 64–74. doi: 10.4103/2230-973X.82384 PMID: PMC3465129
20. Ferrero RL, Thiberge JM, Kansau I, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6499-503.
21. Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 1; 97(3):1263-8.
22. Zawahir S, Czinn SJ, Nedrud JG, Blanchard TG. Vaccinating against *Helicobacter pylori* in the developing world. *Gut Microbes.* 2013 Nov 1; 4(6): 568–576. doi: 10.4161/gmic.27093 PMID: PMC3928166
23. Miller CJ, McChesney M, Moore PF. Langerhans cells, macrophages and lymphocyte subsets in the cervix and vagina of rhesus macaques. *Lab Invest* 1992; 67: 628-34.
24. Babiuk LA, Pontarollo R, Babiuk S, Loehr B, van Drunen Littel-van den Hurk S. Induction of immune responses by DNA vaccines in large animals. *Vaccine* 2003; 21: 649-58.
25. Gupta RK, Siber GR. Adjuvants for human vaccines - current status, problems and future prospects. *Vaccine* 1995; 13 :1263-76
26. Crystal RG. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science* 1995; 270 :404-10.
27. Vajdy M, Ugozzoli M, Briones M, et al. Enhanced mucosal and systemic immune responses to *Helicobacter pylori* antigens through mucosal priming followed by systemic boosting immunizations. *Immunology.* 2003 Sep; 110(1): 86–94. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01711.x PMID: PMC1783019

28. Czinn SJ, Blanchard T. Vaccinating against *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. March 2011; (8): 133-140. doi:10.1038/nrgastro.2011.1 PMid: 21304478
29. Ruggiero P, Peppoloni S, Rappuoli R, Giudice, GD. The quest for a vaccine against *Helicobacter pylori*: how to move from mouse to man? *Microbes Infect* 2003; 5 : 749-56.
30. Kauffman GL Jr. Duodenal ulcer disease: treatment by surgery, antibiotics, or both. *Adv Surg* 2000; 34:121.
31. Kalyanakrishnan R. Peptic Ulcer Disease. *American Family Physician* October 1, 2007: Volume 76, Number 7, 1005.
32. Lesur G, Bour B, Aegerter P. Management of bleeding peptic ulcer in France: a national inquiry; *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:140-144
33. Cheng TO. Glimpses of the past from the recently unearthed ancient corpses in China. *Ann Intern Med*. 1984 Nov;101(5):714-5.
34. Baron JH: Paintress, princess and physician's paramour: poison or perforation? *J R Soc Med* 1998;91:213–216.
35. Pahwa R. Neeta. Kumar V. , Kohli K. Clinical Manifestations, Causes and Management Strategies of Peptic Ulcer Disease. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2010; 2(2): 99-106.
36. Kidd, Mark; Irvin M. Modlin (1998). "A century of *Helicobacter pylori*". *Digestion*. 59 (1): 1–15. doi:10.1159/000007461. PMid:9468093.
37. Lau WY. Leow CK. History of perforated duodenal and gastric ulcers. *World journal of surgery* 1997; 21(8):890-896.
38. Pavlov IP. *The Work of The Digestive glands*. Charles Griffin and Co. Ltd. London, 1902.
39. Banić M, Malfertheiner P, Babić Ž, Ostojić R, Kujundžić M, Fatović-Ferenčić S, Pleško S, Petričušić L. Historical impact to drive research in peptic ulcer disease. *Digestive Diseases*, November 2011; 29 (5):444- 453. doi:10.1159/000331512.
40. Wangensteen OH. Nonoperative treatment of localized perforations of the duodenum. *Minn Med*. 1935;18477-480.
41. Schein M. Perforated peptic ulcer. In: *Schein's common sense emergency abdominal surgery*. vol. part III. Berlin, Springer, 2005; pp 143–150.
42. Cellan-Jones CJ: A rapid method of treatment in perforated duodenal ulcer. *BMJ* 1929;1076–1077.

43. Graham RR. The treatment of perforated duodenal ulcers. *Surg Gynecol Obstet.* 1937;64:235-238
44. Fatović-Ferenčić S, Banić M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868-1917), the man ahead of his time. *Dig Dis.* 2011;29(5):507-10. doi: 10.1159/000334384. PMID:22095019
45. Wangensteen OH, Wangensteen SD, Dennis C. History of gastric surgery: glimpses into its early and more recent past. In: Nyhus LM, Wastell C, eds. *Surgery of the stomach and duodenum.* Boston: Little, Brown and Co. 1986;3-45.
46. Pach R, Orzel-Nowak A, Scully T. Ludwik Rydygier--contributor to modern surgery. *Gastric Cancer.* 2008; 11(4):187-91.
47. Allgöwer M, Tröhler U. Biographical note on Theodor Billroth. *Br. J. Surg.*, 1981; 68 : 678-679.
48. Waisbren SJ, Modlin IM. The evolution of therapeutic vagotomy. *Surg. Gynecol. Obs.* 1990; 170:261-272.
49. Modlina IM, Darr U. The Centenary of Lester Dragstedt-Fifty Years of Therapeutic Vagotomy. *Yale journal of biology and medicine* 67 (1994); pp. 63-80.
50. Dragstedt LR, Woodward ER. Appraisal of vagotomy for peptic ulcer after seven years. *J Am Med Assoc.* 1951 Mar 17;145(11):795-802.
51. Griffith CA, Harkins HN. Partial gastric vagotomy: an experimental study. *Gastroenterology.* 1957 Jan;32(1):96-102.
52. Holle F, Hart W. Neue Wege der Chirurgie des gastroduodenal Ulcus. *Med Khn* 1967; 62: 441-50.
53. Johnston D, Wilkinson AR.. Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *Brit. J. Surg.* (1970); 57, 289-296.
54. Amdrup E, Jensen HE. Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. *Gastroenterology*(1970); 59, 522-527.
55. Molinder HK. The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Oct;19(3):248-54.
56. Ganellin CR. Personal reflections on Sir James Black (1924-2010) and histamine. *Inflamm Res.* 2011 Jan;60(1):103-10. doi: 10.1007/s00011-010-0269-2. PMID:20978923
57. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nature Reviews Drug Discovery*; Volume 2, February 2003: 132-139.
58. Chan FKL, Chung S, Suen B, Lee Y, Leung W, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344(13): 967-73.
59. Tao J. On some problems of peptic ulcer. *Jpn Med Introd.* 1992;8(13):386-387.

60. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
61. McColl KE. Pathophysiology of duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 Apr;9 Suppl 1:S9-12; discussion S12.
62. Calam J, Baron JH. Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ* 2001; 323:980.
63. Hunter J. Digestion of the stomach after death. *Phil Trans R Soc Lond* 1772; 62:447 – 454.
64. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Plattsburgh (NY): F.P. Allen; 1833.
65. Virchow R. Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre der Unterleibsaffektionen. *Arch Pathol Anat* 1853; 5:281 – 375.
66. Bernard C. Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, Vol. II. Paris: JB Ballière; 1856. p. 406.
67. Harley G. Contribution to our knowledge of digestion. *Br Foreign Med Chir Rev* 1860; 25:206 – 214.
68. Hollander F. The two-component mucous barrier: Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch Intern Med* 1954; 93:107 – 120.
69. Davenport HW, Warner HA, Code CF. Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. *Gastroenterology*. 1964 Aug;47:142-52.
70. Flemstrom G. Active alkalization by amphibian gastric fundic mucosa. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 233: E1–E12,1977.
71. Allen A, Carroll NJH. Adherent and soluble mucus in the stomach and duodenum. *Dig Dis Sci* 30: 55S– 62S, 1985.
72. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 2008; 88: 1547-65.
73. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979 Sep;77(3):433-43.
74. Forssell H. Gastric mucosal defence mechanisms: a brief review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1988;155:23-8.
75. Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005 Jan;288(1):C1-19.

76. Pal GK. Pal P. Nanda N. Gastric Secretion; Gastric Function Tests; and Pathophysiology of Peptic Ulcer. In: Text Book of Medical Physiology. Edn. 1st, Ahuja Publishing House, New Delhi, 2007; pp. 241-245.
77. Copeman M. Matuz J. Leonard AJ. Pearson JP. Dettmar PW. Allen A. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E₂, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994;9 Suppl 1:S55-9.
78. Darling RL. Romero JJ. Dial EJ. Akunda JK. Langenbach R. Lichtenberger LM. The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology.* 2004 Jul;127(1):94-104.
79. Bell A, Allen A, Morris ER, and Ross-Murphy SB. Functional interactions of gastric mucus glycoprotein. *Int J Biol Macromol* 6: 309 –315, 1984.
80. Isenberg JI. Flemstrom G. Physiology and pathophysiology of gastroduodenal bicarbonate secretion. *Dig Dis.* 1991; 23: 27-33.
81. Ainsworth MA. Amelsberg M. Hogan DL. Isenberg JI. Acid/base transport is similar in isolated mammalian duodenal villus and crypt cells. *Gastroenterol.* 1994; 106: A37.
82. A. Gunnar, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 288:C1–C19, doi:10.1152/ajpcell.00102.2004.
83. Hojgaard L. Nielsen AM. Rune SJ. Peptic ulcer pathophysiology: Acid bicarbonate, and mucosal function. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31(1): 10-15.
84. Matysiak-Budnik. T. Heyman M. Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; Volume 18, Issue Supplement s1, pages 55–62, July 2003. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
85. Dimaline R. Varro A. Attack and defence in the gastric epithelium – a delicate balance. *Exp Physiol* 92.4 pp 591–601. doi: 10.1113/expphysiol.2006.036483.
86. Holzer P. Neural regulation of gastrointestinal blood flow, In: *Physiology of the gastrointestinal tract.* Johnson LR, pp. 817– 839.
87. Fiorucci, S. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology*, Vol.131, No.1, (July 2006); pp. 259–271.
88. Laine L. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, Vol.135, No.1, (July 2008); pp.41-60.
89. Peskar, B.M. Neural aspects of prostaglandin involvement in gastric mucosal defense. *J Physiol Pharmacol*, Vol.52, No.4 pt 1, (December 2001); pp. 555–568.

90. Filaretova L. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *J Pharmacol Sci*, Vol.104, No.3, (July 2007); pp. 195–201.
91. Pai R. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med*, Vol.8, No.3, (March 2002); pp. 289–293.
92. Fukuda, Yoshihiro et al., "Kasai, Kobayashi and Koch's postulates in the history of *Helicobacter pylori*", in *Helicobacter Pioneers*, pp. 15–24.
93. Jaworski W: *Podrecznik Chorob zoladka*. Wydawnictwa Dziel Lekarskich Polskich 1889;32.
94. Doenges JL. Spirochaetes in the gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Med Biol* 1938;38:536-8.
95. Freedberg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *American Journal of Digestive Diseases* 1940;7:443-5.
96. Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975;28:639-46.
97. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-15.
98. Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis. *Digestion*. 1987;37 Suppl 2:16-30.
99. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust*. 1985 Apr 15;142(8):436-9.
100. Goodwin C.S. et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. Respectively. *International Journal of systematic bacteriology*, Vol. 39, No. 4, Oct. 1989, p. 397-405.
101. Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993 Mar;22(1):21-42.
102. Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. *Journal of Applied Microbiology* June 2001; Volume 90, Issue S6, pages 134S–144S. doi: 10.1046/j.1365-2672.2001.01362.x.
103. Mégraud F. A humble bacterium sweeps this year's Nobel Prize. *Cell*. 2005 Dec 16;123(6):975-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.032>.
104. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*. 1994 Jul 6;272(1):65-9.

105. McColl KE. Pathophysiology of duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Apr;9 Suppl 1:S9-12.
106. Nilsson C, Sillen A, Eriksson L, Strand ML, Enroth H, Normark S, et al. Correlation between cag pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003;71:6573-81.
107. McColl KE, Gillen D, El-Omar E. The role of gastrin in ulcer pathogenesis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Feb;14(1):13-26.
108. Portal-Celhay C, Perez-Perez GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. *Clin Sci (Lond).* 2006 Mar;110(3):305-14.
109. Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990;99:697-702.
110. Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR, Lewison JF, Resau JH. 1990. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* 58:1992–1994.
111. Nilsson C, Sillen A, Eriksson L, Strand ML, Enroth H, Normark S, et al. Correlation between cag pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003;71:6573-81.
112. Andersen LP. Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter.* 2007 Nov;12 Suppl 2:12-5. PMID:17991171.
113. Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, Adachi K, Watanabe M, Nakao M, Kinoshita Y. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. *J Lab Clin Med.* 2002 Apr;139(4):244-50.
114. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Apr;10 Suppl 1:29-37.
115. Stromberg E, Edebo A, Svennerholm AM, Lindholm C. Decreased epithelial cytokine responses in the duodenal mucosa of *Helicobacter pylori*-infected duodenal ulcer patients. *Clin Diagn Lab Immunol* (2003); 10:116-124.
116. Blanchard TG, Drakes ML, Czinn SJ. *Helicobacter* infection: pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*(2004) 20:10-15.
117. Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, Wee SH. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol* 1987; 19:257–267.
118. Sachs G, Weeks DL, Melchers K, Scott DR. The gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Physiol.* January 1, 2003; 65 349-69.

119. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur. J. Clin. Microbiol* 1990; 9:1–13.
120. Bode, G., F. Mauch, and P. Malfertheiner. 1993. The coccoid forms of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol. Infect.* 111:483–490.
121. Josenhans C, Beier D, Linz B, Meyer TF, Suerbaum S. Pathogenomics of *Helicobacter*. *Int J Med Microbiol.* 2007 Nov;297(7-8):589–600. doi:10.1016/j.ijmm.2007.02.006 PMID: 17416549
122. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1997 Aug 7;388(6642):539–47. doi:10.1038/41483 PMID:9252185
123. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 1999 Jan 14; 397(6715):176–80. doi:10.1038/16495 PMID: 9923682
124. Suerbaum S. Genetic variability within *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol.* 2000 May;290(2):175–81. doi:10.1016/S1438-4221(00)80087-9 PMID:11045922
125. Mendz GL, Hazell SL. Evidence for a pentose phosphate pathway in *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol.* 1991; Lett. 84:331–336. doi:10.1111/j.1574-6968.1991.tb04619.x
126. Mendz GL, Hazell SL, Srinivasan S. Fumarate reductase: a target for therapeutic intervention against *Helicobacter pylori*. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995;321:153–159.
127. Burns BP, SL Hazell, Mendz GL. Acetyl-CoA carboxylase activity in *Helicobacter pylori* and the requirement of increased CO₂ for growth. *Microbiology* 1995; 141:3113–3118.
128. Bode G, Mauch F, Ditschuneit H, Malfertheiner P. Identification of structures containing polyphosphate in *Helicobacter pylori*. *J. Gen. Microbiol.* 1993;139:3029–3033.
129. Appelmek BJ, Negrini R, Moran AP, Kuipers EJ. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. *Trends Microbiol.* 1997 Feb;5(2):70–3. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10084-6 PMID:9108933
130. Monteiro MA, Chan KH, DA Rasko, et al. Simultaneous expression of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. Molecular mimicry between *H. pylori* lipopolysaccharides and human gastric epithelial cell surface glycoforms. *J. Biol. Chem* 1998; 273:11533–11543.
131. Wirth HP, Yang M, Peek RM, Tham KT, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype, abstr. 3, p. A-1. 1997; In Abstracts of the American Gastroenterological Association Annual Meeting.
132. Doig P, Trust TJ. Identification of surface-exposed outer membrane antigens of *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* 1994 Oct; 62(10):4526–4533. PMID:7927718 PMCID: PMC303139

133. Phadnis SH, Parlow MH, Levy M, Ilver D, Caulkins CM, Connors JB, Dunn BE. Surface localization of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect. Immun.* 1996 Mar;64(3):905-12. Mid: 8641799 PMCID: PMC173855
134. Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Comparison of agar based media for primary isolation of *Helicobacter pylori*. 1995; *J. Clin. Pathol.* 48:714–716.
135. Marchini A, d'Apolito M, Massari P, Atzeni M, Copass M, Olivieri R. Cyclodextrins for growth of *Helicobacter pylori* and production of vacuolating cytotoxin. 1995; *Arch. Microbiol.* 164:290–293.
136. Han SW, Flamm R, Hachem CY, Kim HY, Clarridge JE, Evans DG, Beyer J, Drnec J, Graham DY. Transport and storage of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies and clinical isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995;14:349–352.
137. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun.* 1997; 65:3672–3679.
138. Labigne A, Cussac V, Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity. *J. Bacteriol.* 1991;173:1920–1931.
139. Leying H, Suerbaum S, Geis G, Haas R. Cloning and genetic characterization of a *Helicobacter pylori* flagellin gene. *Mol. Microbiol.* 1992;6: 2863–2874.
140. Spiegelhalder C, Gerstenecker B, Kersten A, Schiltz E, Kist M. Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. 1993; *Infect. Immun.* 61:5315–5325.
141. Shimoyama T, Crabtree JE. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1998 Jul;43 Suppl 1:S2-5.
142. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun.* 1995 Jan;63(1):94-8.
143. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol.* 1998; 28:37–53.
144. Censini S, Lange C, Xiang Z, et al. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93:14648–14653.
145. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:1777–1780.

146. Parsonnet J, Replogle M, Yang S, Hiatt R. Seroprevalence of CagA-positive strains among *Helicobacter pylori*-infected, healthy young adults. *J Infect Dis.* 1997; 175:1240–1242.
147. Camorlinga-Ponce M, Romo C, Gonzalez-Valencia G, Munoz O, Torres J. Topographical localisation of cagA positive and cagA negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study. *J Clin Pathol.* 2004; 57:822–828.
148. Kwok T, Zabler D, Urman S, et al. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature.* 2007; 449:862–866.
149. Kaparakis M, Turnbull L, Carneiro L, Firth S, Coleman HA, Parkington HC, et al. Bacterial membrane vesicles deliver peptidoglycan to NOD1 in epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2010; 12:372–385.
150. Boughan PK, Argent RH, Body-Malapel M, et al. Nucleotide binding oligomerization domain-1 and epidermal growth factor receptor: critical regulators of beta-defensins during *Helicobacter pylori* infection. *J Biol Chem.* 2006; 281:11637–11648.
151. Viala J, Chaput C, Boneca IG, et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol.* 2004; 5:1166–1174.
152. Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, et al. NOD1 contributes to mouse host defense against *Helicobacter pylori* via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling pathway. *J Clin Invest.* 2010; 120:1645–1662.
153. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol.* 2008 Aug;10(8):1573-81. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01156.x.
154. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science.* 2000; 287:1497–1500.
155. Al-Ghoul L, Wessler S, Hundertmark T, Krüger S, Fischer W, Wunder C, Haas R, Roessner A, Naumann M. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Sep 24; 322(3):860-6.
156. Camorlinga-Ponce M, Romo C, González-Valencia G, Muñoz O, Torres J. Topographical localisation of cagA positive and cagA negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa; an in situ hybridisation study. *J Clin Pathol.* 2004 Aug;57(8):822-8. doi: 10.1136/jcp.2004.017087 PMID: 15280402 PMCID: PMC1770390
157. Stein M, Bagnoli F, Halenbeck R, Rappuoli R, Fantl WJ, Covacci A. c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* CagA through tyrosine phosphorylation of the EPIYA motifs. *Mol Microbiol.* 2002; 43:971–980.

158. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:688–694.
159. Argent RH, Hale JL, El-Omar EM, Atherton JC. Differences in *Helicobacter pylori* CagA tyrosine phosphorylation motif patterns between western and East Asian strains, and influences on interleukin-8 secretion. *Med Microbiol*. 2008 Sep;57(Pt 9):1062-7. doi: 10.1099/jmm.0.2008/001818-0.
160. Leunk RD, Johnson PT, David BC, et al. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1988;26:93–9.
161. Cover TL, Blaser MJ. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 1992;267:10570–5.
162. de Bernard M, Papini E, de Fiippis V, et al. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995;270:23937–40.
163. Forsyth MH, Atherton JC, Blaser MJ, Cover TL. Heterogeneity in levels of vacuolating cytotoxin gene (*vacA*) transcription among *Helicobacter pylori* strains. *Infect Immun*. 1998 Jul;66(7):3088-94.
164. Kim IJ, Blanke SR. Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (*VacA*). *Front Cell Infect Microbiol*. 2012 Mar 27;2:37. doi: 10.3389/fcimb.2012.00037.
165. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995 Jul 28; 270(30):17771-7.
166. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27.
167. Jack DB. One hundred years of aspirin *Lancet*, 350 (1997), pp. 437–439.
168. Jassem G. Mahdi . Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *Journal of Saudi Chemical Society*. Volume 14, Issue 3, July 2010, Pages 317–322.
169. Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug; 50(8):2391-9.
170. Patrono C. García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005 December 1; 353:2373-2383. doi: 10.1056/NEJMra052717
171. Abimosleh SM, Tran CD, Howarth GS. Emu oil reduces small intestinal inflammation in the absence of clinical improvement in a rat model of indomethacin-induced enteropathy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 429706. doi: 10.1155/ 2013/429706 PMID: 23573127 PMCID: PMC3612469

172. Graumlich JF. Preventing gastrointestinal complications of NSAIDs. Risk factors, recent advances, and latest strategies. *Postgrad Med.* 2001 May;109(5):117-20, 123-8.
173. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. November 1938; Volume 232, No. 6013, p1222–1225, e1–e2, 26.
174. Cryer B, Feldman M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostaglandins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Arch Intern Med.* 1992 Jun; 152(6):1145-55.
175. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2080-6.
176. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Ruzniewski P, Dobrill G. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at a turning point? *Gastroenterol Int* 1994;7:95–113.
177. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future *Am. J. Med.* (2001); 110 (1): pp. S4–S7.
178. Bytzer P, Teglbjaerg PS, for the Danish Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis-results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1409-16.
179. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(Suppl 3):S3. doi:10.1186/ar4175 PMCID: PMC3890944
180. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008 (July); Vol.135, No.1: pp. 41-60, ISSN 0016-5085.
181. Cryer B, Spechler SJ. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition.* Philadelphia: Saunders. 2006; pp. 1089–1110.
182. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):163-73.
183. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing. *Journal of physiology and pharmacology* 2005; (56) Supp 5:5-31.
184. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000 Sep 13;284 (10):1247-55.

185. Delaney J.A. Opatrny L. Brophy J. M. Suissa S. Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007 Aug 14; 177(4): 347–351. doi: 10.1503/cmaj.070186 PMID: PMC1942107
186. Süleyman H. Akçay F. Altinkaynak K. The effect of nimesulide on the indomethacin - and ethanol-induced gastric ulcer in rats. (2002); *Pharmacological Research* 45:155-158. doi:10.1006/phrs.2001.0933.
187. Blandizzi C, Fornai M, Colucci R, et all. Lansoprazole prevents experimental gastric injury induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs through a reduction of mucosal oxidative damage. *World J Gastroenterol.* 2005 Jul 14;11(26):4052-60.
188. McColl KE. Helicobacter pylori-negative nonsteroidal antiinflammatory drug-negative ulcer. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:353-361.
189. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. *Am J Gastroenterol.* 2002 Dec;97(12):2950-61.
190. Faheem MU, Iqbal A. Idiopathic peptic ulcer disease. *S J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;1(2).
191. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: Negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014 January 21; 20(3): 706-713.
192. Enestvedt BK. Gralnek IM. Mattek N. Lieberman DA. Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:422.
193. Loperfido S. Baldo V. Piovesana E. Bellina L. Rossi K. Groppo M. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:212.
194. Fakhry S, Watts D, Daley B, Enderson B, Liu T, Moore F, Bilello J, Davis J. the EAST Multi-Institutional HVI Research Group. Current diagnostic approaches lack sensitivity in the diagnosis of perforating blunt small bowel injury (SBI): findings from a large multi-institutional study. *J Trauma.*2001;51:1232.
195. Smotkin J, Tenner S. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Apr; 34(4):459-62.
196. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group: International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010, 152: 101-113.
197. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ, Logan RF, Hearnshaw SA, Travis SP, Palmer KR, Murphy MF. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal

- upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion*. 2013 May;53(5):1069-76. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03849.x.
198. Di Saverio S et al. Diagnosis and treatment of perforated or bleeding peptic ulcers: 2013 WSES position paper *World J Emerg Surg*. 2014; 9: 45. doi: 10.1186/1749-7922-9-45 PMCID: PMC4127969.
199. Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB. Danish Society of Gastroenterology and Hepatology. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dan Med J*. 2012 Jul;59(7):C4473.
200. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
201. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974 Aug 17;2 (7877):394-397.
202. Sarin N, Monga N, Adams PC. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*. 2009 Jul; 23(7): 489-493. PMCID: PMC2722469
203. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, Imperiale TF. Endoscopic Therapy Versus Medical Therapy for Bleeding Peptic Ulcer With Adherent Clot: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):855-62.
204. Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, et al. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:86-97.
205. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol* 2003 Mar;119(3):403-12.
206. El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol*. 1999;30:72-77.
207. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct; 20(10):1161-81.
208. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc*. 1997 Jun; 45(6):463-7.
209. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. *Helicobacter*. 2007 Nov; 12 Suppl 20:6-11.
210. Perez-Perez GI. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Culture, including transport. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:879-884.

211. Lewis JD, Kroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC. Urease-based tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Sep; 25(2):415-20.
212. Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*. 2013;943:279-87. doi: 10.1007/978-1-60327-353-4-19.
213. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29:853-62.
214. Yamada T, Searle JG, et al. *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994;272(1):65-69. doi:10.1001/jama.1994.03520010077036
215. Harris P, Perez-Perez G, Zylberberg A, Rollán A, Serrano C, Riera F, Einisman H, García D, Viviani P. Relevance of adjusted cut-off values in commercial serological immunoassays for *Helicobacter pylori* infection in children. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov; 50(11):2103-9.
216. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht consensus report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1-2.
217. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2–2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167–80.
218. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG): Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III. *Gut* 2007; 56:772-781. doi: 10.1136/gut.2006.101634 PMID:17170018
219. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection – Guidelines the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646 664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084 PMID:22491499
220. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report *Gut* 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
221. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-1177

222. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1001–1017.
223. Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR, Lind C, Frierson HF, Hoffman SR, Combs MJ, Guilfoyle E, Marshall BJ. Microdose 14C-urea breath test offers diagnosis of *Helicobacter pylori* in 10 minutes. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:233–238.
224. Chey WD, Metz DC, Shaw S, et al. Appropriate timing of the 14C-urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1171–4.
225. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, et al. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter* 2010;15:201-5.
226. Schwarzer A, Lottspeich C, Russmann H, et al. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* in stool from children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:475-80.
227. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-30.
228. Dore MP, Negrini R, Tadeu V, Marras L, Maragkoudakis E, Nieddu S, Simula L, Cherchi GB, Massarelli G, Realdi G. Novel monoclonal antibody-based *Helicobacter pylori* stool antigen test. *Helicobacter.* 2004 Jun;9(3):228-32.
229. Kauffman GL Jr. Duodenal ulcer disease: treatment by surgery, antibiotics, or both. *Adv Surg* 2000; 34:121.
230. Loffroy R. Management of duodenal ulcer bleeding resistant to endoscopy: Surgery is dead! *World J Gastroenterol* 2013 Feb 21; 19(7): 1150–1151. doi:10.3748/wjg.v19.i7.1150 PMCID: PMC3582007
231. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* Nov 18 2003;139(10):843-57.
232. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928–37.
233. Gisbert JP, Calvet X, Feu F, Bory F, Cosme A, Almela P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter.* Aug 2007;12(4):279-86.
234. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs.* 2008;68(7):925-47.

235. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* Apr 19 2007;356(16):1631-40.
236. Laine L, Shah A, Bemanian S. Intra-gastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers. *Gastroenterology.* Jun 2008;134(7):1836-41.
237. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* Mar 2007;82(3):286-96.
238. Boggs W. Low-Dose PPI as Effective as High-Dose for Peptic Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008;103:301-321.
239. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol.* Dec 2008;103(12):3011-8.
240. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ.* Mar 12 2005;330(7491):568.
241. Larssen L, Moger T, Bjørnbeth BA, Lygren I, Kløw NE. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding duodenal ulcers: a 5.5-year retrospective study of treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(2):217-22.
242. Kovacs TO, Jensen DM. Endoscopic therapy of severe ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011 Oct; 21(4) doi:10.1016/j.giec.2011.07.012
243. Cheung F, Lau J. Management of massive peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 231-243.
244. Chung SC, Leong HT, Chan AC, Lau JY, Yung MY, Leung JW, et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 591-595.
245. Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, Swain P, Hoos A, Solleder E, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997; 350: 692-696.
246. Kim JS, Park SM, Kim BW. Endoscopic Management of Peptic Ulcer Bleeding. *Clin Endosc* 2015 Mar; 48(2): 106–111. doi:10.5946/ce.2015.48.2.106. PMID: PMC4381136
247. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007 Feb;102(2):279-89; quiz 469.

248. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 13;10:CD005584. doi:10.1002/14651858. PMID:25308912
249. Katschinski B, Logan R, Davies J, Faulkner G, Pearson J, Langman M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 706-712.
250. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. Oct 2008;103(10):2625-32; quiz 2633.
251. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, Chan FK, Leung WK, Wu JC, et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mar 2009;7(3):311-6; quiz 253.
252. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999 Mar 11;340(10):751-6.
253. Kim SK, Duddalwar V. Failed endoscopic therapy and the interventional radiologist: non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Tech Gastrointest Endosc* 2005;7:148-55.
254. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60:497- 504.
255. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. Jun 2009;104(6):1475-82.
256. Matteson EL, Kluge FJ. Think clearly, be sincere, act calmly: Adolf Kussmaul (February 22, 1822-May 28, 1902) and his relevance to medicine in the 21st century. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Jan;15(1):29-34.
257. Park CH, Lee SJ, Park JH, Park JH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2004 Dec; 60(6):875-80.
258. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13;(10) doi:10.1002/14651858.CD005584.
259. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM, Meucci C. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(2):147.

260. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *American Journal of Gastroenterology*, 107 (2012), pp. 345–360 quiz 361.
261. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJY, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 129 (2005); pp. 855–862.
262. Katano T, Mizoshita T, Senoo K, Sobue S, Takada H, Sakamoto T, Mochiduki H, Ozeki T, Kato A, Matsunami K, Ito K, Joh T. The efficacy of transcatheter arterial embolization as the first-choice treatment after failure of endoscopic hemostasis and endoscopic treatment resistance factors. *Dig Endosc* 2012 Sep;24(5):364-9. doi:10.1111/j.1443-1661.2012.01285.x PMID:22925291
263. Donovan A, Berne T, Donovan J. Perforated duodenal ulcer: an alternative therapeutic plan. *Arch Surg*. 1998;133:1166–71.
264. Dascalescu C, Andriescu L, Bulat C, Danila R, Dodu L, Acornicesei M, Radulescu C. Taylor's method: a therapeutic alternative for perforated gastroduodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 2006 Jul-Aug;53(70):543-6.
265. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60:1327–1335.
266. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalization for peptic ulcer disease in the United States, 1993–2006. *Ann Surg* 2010, 251:251–258.
267. Jordan Jr PH. Operations for duodenal ulcer disease. *Annu Rev Med* 1989;40:1-15.
268. Church NC, Palmer KR. Acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, eds. *Evidence Based Gastrology and Hepatology*. London: BMJ Books, 1999; 118-138.
269. Williams JA. A requiem for vagotomy. Despite the last ditch efforts of surgeons. *BMJ* 1991; 302: 547-548.
270. Lee CW, Sarosi Jr GA. Emergency Ulcer Surgery. *Surg Clin North Am* 2011 Oct; 91(5): doi:10.1016/j.suc.2011.06.008 PMID: PMC3811928NIHMSID: NIHMS496418
271. Schoenberg MH. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386 (2): 98–103.
272. Nicolau AE, Merlan V, Veste V, Micu B, Beuran M. Laparoscopic suture repair of perforated duodenal peptic ulcer for patients without risk factors. *Chirurgia Bucur* 2008 Nov-Dec;103(6):629-33.
273. Gupta S, Kaushik R, Sharma R, Attri A. The management of large perforations of duodenal ulcers. *BMC Surgery* 2005 Jun; 5:15. doi:10.1186/1471-2482-5-15 PMID:15978134

274. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Meta-analysis of Laparoscopic Versus Open Repair of Perforated Peptic Ulcer. *JLS*. 2013 Jan-Mar;17(1):15–22. doi:10.4293/108680812X13517013317752 PMCID: PMC3662736
275. Sanabria A, Villegas MI, Uribe CHM. Laparoscopic repair for perforated peptic ulcer disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Feb 28;2:CD004778. doi:10.1002/14651858. CD004778. PMID:23450555
276. Ohmann C, Imhof M, Röher HD. Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24 (3): 284-293.
277. Chiu PW, Ng EK, Wong SK, et al. Surgical salvage of bleeding peptic ulcers after failed therapeutic endoscopy. *Dig Surg* 2009; 26: 243–8.
278. Palmer K. Management of haematemesis and melaena. Best practice. *Postgrad Med J* 2004; 80: 399-404. doi:10.1136/pgmj.2003.017558.
279. Boey J., Choi S.K., Poon A., Alagaratnam T.T.: Risk stratification in perforated duodenal ulcers. A prospective validation of predictive factors; *Ann Surg*. 1987 Jan;205(1):22-6.
280. Abrar Maqbool Qureshi, Afsheen Zafar, Khurram Saeed, Abdul Quddus: Predictive power of Mannheim Peritonitis Index; *J Coll Physicians Surg Pak* Nov 2005;15(11):693-6.
281. Rajesh V., Chandra S.S., Smile S.R.: Risk factors predicting operative mortality in perforated peptic ulcer disease.; *Trop Gastroenterol*. 2003 Jul-Sep;24(3):148-50.
282. Kumar K., Pai D., Srinivasan K., Jagdish S., Ananthakrishnan N.: Factors contributing to rebleak after surgical closure of perforated duodenal ulcer by Graham's Patch; *Trop Gastroenterol*. 2002 Oct-Dec;23(4):190-2.
283. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318-1321.
284. Saeed ZA, Ramirez FC, Hepps KS, Cole RA, Graham DY. Prospective validation of the Baylor bleeding score for predicting the likelihood of rebleeding after endoscopic hemostasis of peptic ulcers; *Gastrointest Endosc* Volume 41, Issue 6, Pages 561-565 (June 1995)
285. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage; *Gut* 1996;38:316-21.
286. Wong CS, Chia CF, Lee HC, Wei PL, Ma HP, Tsai SH, Wu CH, Tam KW. Eradication of *Helicobacter pylori* for prevention of ulcer recurrence after simple closure of perforated peptic ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res* 2013 Jun 15;182(2):219-26. doi:10.1016/j.jss.2012.10.046. PMID:23158404

287. Seo SI, Kim SJ, Kim HS, Shin WG, Kim KH, Jang MK, Lee JH, Kim HY. Is There Any Difference in the Eradication Rate of *Helicobacter pylori* Infection According to the Endoscopic Stage of Peptic Ulcer Disease? *Helicobacter* 2015 Mar 5; doi:10.1111/hel.12221 PMID:25752487
288. Chey WD, Wong BC. "American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 8, pp. 1808–1825, 2007.
289. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007.
290. Giorgio F, Principi M, De Francesco V, Zullo A, Losurdo G, Di Leo A, Ierardi E, Primary clarithromycin resistance to *Helicobacter pylori*: Is this the main reason for triple therapy failure? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2013 Aug 15; 4(3): 43–46. doi:10.4291/wjgp.v4.i3.43 PMID: PMC3740258
291. Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2007 Aug;12(4):275-8.
292. Georgopoulos SD, Papastergiou V, Karatapanis S. Eradication Therapies in the Era of Increasing Antibiotic Resistance: A Paradigm Shift to Improved Efficacy. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2012; Article ID 757926, 9 pages. doi:10.1155/2012/757926
293. Graham DY. Efficient Identification and Evaluation of Effective *Helicobacter pylori* Therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Feb; 7(2): 145–148.
294. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012 Mar;107(3):345-60; quiz 361. doi: 10.1038/ajg.2011.480.
295. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009 Mar;104(3):728-38.
296. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002 Dec 26;347(26):2104-10.
297. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. Jun 27 2002;346(26):2033-8.
298. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. Dec 26 2002;347(26):2104-10.
299. Chan KL, Ching YL, Hung CY. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent ulcer bleeding. *N Eng J Med*. 2005;352:238-44.

300. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jul 2006;4(7):860-5.
301. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology.* Mar 2011;140(3):791-798.e2.
302. Vakil N, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Vaira D. Duplicate breath testing to confirm eradication of *Helicobacter pylori*: incremental benefit and cost in 419 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 December; 28, 1304–1308. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03846.x
303. Manes G, Zanetti MV, Piccirillo MM, Lombardi G, Balzano A, Pieramico O. Accuracy of a new monoclonal stool antigen test in post-eradication assessment of *Helicobacter pylori* infection: comparison with the polyclonal stool antigen test and urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005 Oct;37(10):751-5.
304. Chen TS, Chang FY, Chen PC, Huang TW, Ou JT, Tsai MH, Wu MS, Lin JT. Simplified ¹³C-urea breath test with a new infrared spectrometer for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Nov;18(11): 1237-43.
305. Kato C, Yamaguchi T, Yusa K, Sasaki H, Suzuki K, Sato K, Toyama J. ¹³C-urea breath test. *Nihon Rinsho* 2001 Feb;59(2):267-71.
306. Kalach N, Bontems P, Cadranel S. Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Ann Gastroenterol* 2015 Jan-Mar;28(1):10-18.
307. Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033–2043.
308. Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 347–354.
309. Youn YH, Park YJ, Kim JH, Jeon TJ, Cho JH, Park H. Weekend and nighttime effect on the prognosis of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3578–3584.
310. T. Rokkas, A. Karameris, A. Mavrogeorgis, E. Rallis, and N. Giannikos, “Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease,” *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 41, no. 1, pp. 1–4, 1995.
311. J. Lubenz and G. Borsch, “Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse,” *Digestion*, vol. 55, no. 1, pp. 19–23, 1994.

312. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter*. 2003 Jun;8(3):159-67.
313. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1244-52.
314. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. Helicobacter pylori eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Dec;15(12):1939-47.
315. Arkkila PE, Seppälä K, Kosunen TU, Sipponen P, Mäkinen J, Rautelin H, Färkkilä M. Helicobacter pylori eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;17(1):93-101.
316. Chung IK, Lee DH, Kim HU, Sung IK, Kim JH; Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research; Korean Association of Gastroenterology. [Guidelines of treatment for bleeding peptic ulcer disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2009 Nov;54(5):298-308.
317. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, Chen TK. Maintenance treatment is not necessary after Helicobacter pylori eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2020-4.
318. Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Advance online publication* 9 march 2010: 1-16.
319. Güzel H, Kahramanca S, Şeker D, Özgehan G, Tunç G, Küçükpınar T, Kargıcı H. Peptic ulcer complications requiring surgery: what has changed in the last 50 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Apr;25(2):152-5. doi: 10.5152/tjg.2014.5526. PMID: 25003674
320. Trawick EP, Yachimski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: Controversies and areas of uncertainty. *World J Gastroenterol* 2012 Mar 21; 18(11): 1159–1165. doi: 10.3748/wjg.v18.11.1159
321. Dovjak P. [Duodenal ulcers, gastric ulcers and Helicobacter pylori]. *Z Gerontol Geriatr*. 2017 Feb;50(2):159-169. doi: 10.1007/s00391-017-1190-x.
322. Kadayifei A, Simsek H. “Do Helicobacter pylori-positive duodenal ulcers have an increased risk of bleeding?” *American Journal of Gastroenterology*, 1995; vol. 90, no. 10, p. 1901.
323. Kate V, Ananthakrishnan N, Badrinath S, Amarnath SK, Ratnakar C. “Bleeding duodenal ulcer: is Helicobacter pylori a risk factor?” *Indian Journal of Gastroenterology*, 1998; vol. 17, no. 1, pp. 34–35.

324. van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:794–800.
325. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in Portuguese adults. *Helicobacter* 2013;18(6):413–22.
326. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the (13)C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
327. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:519–26.
328. Mathewos B, Moges B, Dagne M. Seroprevalence and trend of *Helicobacter pylori* infection in Gondar University Hospital among dyspeptic patients, Gondar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes* 2013;6:346.
329. Olokoba AB, Gashau W, Bwala S, Adamu A, Salawu FK. *Helicobacter pylori* infection in Nigerians with dyspepsia. *Ghana Med J* 2013;47:79–81.
330. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685–93.
331. Yamagata M, Hiraishi H. [Prevalence and incidence of NSAID-induced gastrointestinal ulcers and bleeding]. *Nihon Rinsho*. 2007 Oct;65(10):1749-53.
332. McQuaid KR, Laine L. Systemic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624–38.
333. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a metaanalysis. *Lancet* 2002;359:14–22.
334. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787–96.
335. Chung CS, Chiang TH, Lee YC. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med*. 2015 Sep; 30(5): 559–570.
336. Ong TZ, Hawkey CJ, Ho KY. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is a significant cause of peptic ulcer disease in a tertiary hospital in Singapore: a prospective study. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Oct;40(9):795-800.

337. Musumba C, Jorgensen A, Sutton L, Van ED, Moorcroft J, Hopkins M, et al. The relative contribution of nsaids and Helicobacter pylori to the aetiology of endoscopically-diagnosed peptic ulcer disease: observations from a tertiary referral hospital in the UK between 2005 and 2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:48-56.
338. Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, Hassan C, Corleto VD, Lahner E, Annibale B. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: An Italian endoscopic survey. *Digestive and Liver Disease.* November 2010 Volume 42, Issue 11, Pages 773–776. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.019>.
339. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, Nakahara S, Amemori S, Fujise T, Kikkawa A, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol.* 2006 Jan;41(1):41-6.
340. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:635–40.
341. Chan HLY, Wu JCY, Chan FKL, Choi CL, Ching JYL, Lee YT, Leung WK, Lau JYW, Chung SCS, Sung JJY. Is non-Helicobacter pylori, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*; Volume 53, Issue 4, April 2001, Pages 438–442.
342. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti inflammatory drug use is negligible in Southern Europe. *Helicobacter.* 2004;9:249–54.
343. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Kleibeuker JH. Does the declining prevalence of Helicobacter pylori unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? Trends over an 8 year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Aug;16(8):779-83.
344. Chow DK, Sung JJ. Non-NSAID non-H. pylori ulcer disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):3-9. doi: 10.1016/j.bpg.2008.11.010.
345. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2005;128:1845–50.
346. Svanes C, Søreide JA, Skarstein A, et al. Smoking and ulcer perforation. *Gut* 1997 Aug; 41(2):177-80.
347. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, et al. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000 Jul; 11(4):434-9.

348. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 Aug; 12(8):843-53.
349. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(2):299-313.
350. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, Ierardi E, Zullo A. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010 Dec; 19(4):409-14. PMID:21188333
351. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Sugg JE, Morris D, Zhang J, Bhattacharyya H, King EC, Hopkins RJ. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: the surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study. 1993-1999. *Ann Intern Med.* 2002 Jan 1; 136(1):13-24.
352. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial Resistance Incidence and Risk Factors among *Helicobacter pylori*-Infected Persons, United States. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jun; 10(6): 1088–1094. doi: 10.3201/eid1006.030744 PMID: PMC3323181
353. Chen TS, Chang FY, Chen PC, Huang TW, Ou JT, Tsai MH, Wu MS, Lin JT. Simplified ¹³C-urea breath test with a new infrared spectrometer for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Nov;18(11): 1237-43. PMID: 14535979
354. Kato C, Yamaguchi T, Yusa K, Sasaki H, Suzuki K, Sato K, Toyama J. ¹³C-urea breath test. *Nihon Rinsho.* 2001 Feb;59(2):267-71.
355. Paimela HM, Oksala NK, Kääriäinen IP, Carlson PJ, Kostiala AA, Sipponen PI. Faecal antigen tests in the confirmation of the effect of *Helicobacter* eradication therapy. *Ann Med* 2006;38(5):352-6.
356. Gisbert JP, de la MF, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-30.
357. Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T, et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009;44:713-16.
358. Shimoyama T, Kato C, Kodama M, et al. Applicability of a monoclonal antibody based stool antigen test to evaluate the results of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Jpn J Infect Dis* 2009;62:225-7.
359. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM et al. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653–7.

360. Bazzoli F, DeLuca L, Graham DY. Helicobacter pylori infection and the use of NSAIDs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:775–85.
361. Chan FK, To KF, Wu JC et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:9–13.
362. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11:1–164.