

HELICOBACTER PYLORI

(Knigge K.L.: The role of H pylori in gastrointestinal disease)

(Fox J.G., Wang T.C.: Helicobacter pylori - not a good bug after all)

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Již na počátku 20. století najdeme v sekčních nálezech popis tehdy neznámých spirochet v žaludku zemřelých. Teprve roku 1983 byly tyto spirochéty izolovány a úspěšně kultivovány australskými vědci Warrenem a Marshalllem. V následujících letech byly zjištěny u většiny pacientů s peptickým vředem a někteří je klasifikovali jak *Campylobacter pylori*. V roce 1989 se stala tato bakterie představitelem nového rodu a byla pojmenována *Helicobacter pylori* (dále jen Hp). V devadesátých letech byla objasněna patofysiologie i terapie peptické vředové nemoci, což byl významný pokrok medicíny. Ukázalo se, že Hp je původcem ve světě častých nemocí gastrointestinálního traktu, mimo vředové nemoci žaludku a duodena také adenokarcinomu žaludku a lymfomu, vycházejícího z lymfatické tkáně mukózy (MALT), ale i dyspepsie a gastroesofageální refluxní nemoci (GERD).

Karcinom žaludku je druhý nejčastější lidský nádor a je na druhém místě mezi příčinami úmrtí na nádorová onemocnění. Roku 1994 oklasifikovala Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny Hp jako kancerogen I. třídy, byť v té době ještě chyběly studie u zvířat, které by potvrdily hypotézu, že infekce žaludku Hp může navodit nádorovou transformaci.

Některé vlastnosti *Helicobacter pylori*

Hp je gramm-negativní bakterie s tělem v podobě spirály. Velký počet unipolárních bičků jí dává mimořádnou pohyblivost. Kolonizuje pouze sliznice žaludečního typu, ničí ji i malá kvanta žaludeční kyseliny a optimálně roste při neutrálním pH. Je usídlena mezi povrchem žaludečního epitelu a krycí hlenovitou vrstvou v žaludku. Tamní lehce alkalické prostředí chrání Hp před baktericidním účinkem žaludečních sekretů.

Hp se však pomocí jiných mechanismů dokáže také adaptovat na různý stupeň žaludeční kyselosti. Jedním z nich je schopnost Hp pomocí syntézy ureázy udržovat kolem těla neutrální pH. Ureáza štěpí močovinu za vzniku amoniaku a bikarbonátu. Amoniak neutralizuje žaludeční kyselinu a zvyšuje alkalitu místa, ve kterém se Hp daří.

Patogeneze

Mechanismus, kterým Hp choroboplodně působí na sliznici žaludku, není zcela objasněn. Existuje několik hypotéz. Některé faktory bakterie, včetně těch, které souvisí s genem A pro cytotoxin (CagA), ale i další induktory cykokinů, mohou přímo i nepřímo poškozovat buňky a působit zánět. Většina kmenů Hp vyvolává gastritidu. Infekce některými kmeny (např. obsahujícími CagA), může navodit těžší poškození buněk epitelu. Mimo ně je infekce Hp provázána vyšší hladinou gastrinu a může tak vyvolat, následkem vyšší propustnosti hlenové vrstvy pro vodíkové ionty, tvorbu vředů.

Epidemiologie infekce *Helicobacter pylori*

Byť je chronická aktivní gastritida vždy následkem infekce Hp, u většiny infikovaných osob nepůsobí potíže a jen zřídka vyústí v klinické onemocnění. Cesta přenosu Hp je stálým námětem odborných diskusí. Tvrdí se, že v průmyslových zemích dochází k interhumánnímu přenosu z úst do úst, kdežto v rozvojových zemích fekálně-orální cestou.

Odhaduje se, že Hp je infikována asi polovina všech lidí na světě. Incidence a prevalence nákazy však velice závisí na jejich životní úrovni. Ve vyspělých zemích jsou průměrné hodnoty 40 – 50 %, kdežto v rozvojových zemích přes 90 %. Vysokou prevalenci působí nízká životní úroveň, špatná sanitace a přelidnění. Incidence i prevalence u mladších generací průmyslových států klesá. Příčinou může být zlepšování sociálních podmínek v celé populaci.

Nemoci provázející infekci *Helicobacter pylori*

Prokázána byla souvislost infekce Hp s B typem chronické atrofické gastritidy, s dyspepsií při peptickém vředu, s adenokarcinomem žaludku a MALT lymfomem žaludku. Nebyla spolehlivě prokázána souvislost infekce Hp s neulcerózní dyspepsií, nebo s gastroezofageální refluxní nemocí GERD.

Peptická vředová nemoc

Obecně se uznává, že Hp je hlavní etiologické agens vedoucí ke vzniku peptické vředové nemoci. Asi u 6-20 % infikovaných osob dojde po nějaké době k tomuto onemocnění. Infekce byla prokázána u 90-95 % pacientů s dvanácterníkovými vředy a u 50-70 % nemocných se žaludečním vředem. Po úspěšné eradikaci Hp dochází k rekurenci vředu ročně u 2-4 % pacientů, na rozdíl od až 80 % pacientů, u nichž infekce přetrvává.

Většina, ne však všechny vředy duodena, jsou následky infekce Hp. Ve dvou velkých multicentrických studiích z USA bylo zjištěno, že dvanácterníkové vředy souvisely s infekcí Hp u méně než 50 % pacientů. Vždy je proto třeba současně pátrat i po jiné příčině nemoci, například po nadměrném užívání aspirínu, nebo nesteroidních protizánětlivých přípravků.

Adenokarcinom žaludku

Podezření na spoluúčast Hp při vzniku adenokarcinomu vyplývá z posloupnosti změn, začínajících akutní gastritidou, přecházející do chronické atrofické gastritidy, metaplasie až dysplasie sliznice, které mohou vyústit v adenokarcinom. Nejméně tři prospektivní studie v různých populacích potvrdily významnou souvislost Hp se vznikem karcinomu žaludku. Hp však asi není jedinou příčinou tohoto karcinomu. Infekce nejspíš přispívá k neoplasmatickým změnám, interakcí s vlivy prostředí a s mutací vede ke kancerogenezi.

MALT lymfom žaludku

V žaludku obvykle nebývá lymfatická tkáň. Ta se zda objeví jen při chronické infekci Hp. Těsná souvislost infekce Hp s lymfomem žaludku je nepochybná: Hp je nalézán u 72-98 % případů MALT lymfomu. Terapie infekce Hp vede u většiny pacientů k úplné, nebo částečné regresi lokalizovaných lymfomů v žaludku a je tak základem terapeutického postupu.

Neulcerózní dyspepsie

Tzv. neulcerózní, či funkční dyspepsie, se projevuje chronickou, nebo opakovanou bolestí, nebo tlakem v podžebří, pro něž nebývá zjištěna jiná, strukturální, nebo biochemická příčina. Asi u 30-60 % pacientů s neulcerózní dyspepsií lze prokázat infekci Hp. Novější prospektivní, kontrolované studie přinesly důkaz, že Hp může být příčinou potíží u 20-25 % pacientů s funkční dyspepsií. V současnosti se však nedoporučuje pacienty s těmito potížemi rutinně vyšetřovat a léčit antibiotiky, neboť chybí přesvědčivý důkaz, že eradikace Hp povede k vymizení těchto potíží.

Gastroezofageální refluxová nemoc (GERD)

Výsledky výzkumu svědčí o malé, či žádné souvislosti infekce Hp s GERD. Spíše ukazují na opačný vztah. Několik studií zjistilo, že u pacientů s vředem duodena může vzniknout po

eradikaci Hp erozivní ezofagitída. Tento nále z lze však také vysvětlit změnou životního stylu a diety.

Diagnostika

Pro diagnostiku infekce Hp existuje několik vysoce citlivých a specifických testů. Vyšetřovány by však měly být jen osoby, které budou léčeny. Osoby bez potíží nemají být vyšetřovány, není-li u nich endoskopicky, nebo rentgenologicky, prokázán peptický vřed.

Testy lze dělit na neinvazivní a invazivní (vyžadující endoskopické vyšetření). Pro výběr testu je důležitá také jeho cena, předchozí léčba infekce Hp, vhodnost endoskopie a klinické projevy, které mohou mít vliv na výsledek vyšetření.

Obecně řečeno, endoskopické vyšetření horních etází zažívacího traktu je indikováno u pacientů, majících v anamnéze peptickou vředovou nemoc s opakujícími se potížemi, dlouho trvající GERD a jiné „alarmující“ symptomy, jako je nevysvětlitelný pokles tělesné hmotnosti, nebo anémie při dyspeptických potížích, nebo dysfágie.

Neinvazivní testy slouží ke skríningu infekce Hp u pacientů. Spočívají v serologickém vyšetření séra, nebo krve, na přítomnost protilátek vůči Hp a ve stanovení uhlíku C¹⁴ ve vydechaném vzduchu po požití roztoku radioaktivně značené močoviny. Nález protilátek slouží ke zjištění expozice pacienta Hp. I po úspěšné terapii a eradikaci Hp mohou protilátky persistovat ještě řadu měsíců i let. Pozitivní dechový test s C¹⁴ indikuje aktivní infekci, jeho negativní výsledek nejspolehlivěji dokumentuje eradikaci Hp po léčbě.

Invazivní testy spočívají v odběru vzorků tkáně, které se pak vyšetřují rychlým ureázovým testem, histologicky, nebo bakteriologicky. Nejčastěji se dnes užívá rychlý ureázový test odebraného vzorku, který je ze všech invazivních testů nejméně nákladný. Výsledky všech testů má hodnotit zkušený odborník, který zná úskalí falešně pozitivních i falešně negativních nálezů.

Terapie

Bylo publikováno množství terapeutických postupů, jednoduchých i složitých. Výběr také ovlivňují nežádoucí reakce na podávané léky a špatná spolupráce pacienta. Dnes se nedoporučuje terapie jedním či dvěma léky, neboť úspěšné eradikace je tak dosaženo u méně než 85 % léčených pacientů. Nejlepší výsledky (eradikace až u 96 %) dává terapie třemi léky. Léčbou volby je podávání preparátu TRITEC (ranitidine bismuth citrate) se dvěma antibiotiky (Amoxicilin, Metronidazol, Clarithromycin, Tetracyklin HCl) po dobu 14 dnů.

Dosud není možná prevence nákazy Hp očkováním, ale na vývoji vhodné vakcíny pracuje několik skupin badatelů.

Neví se, zda terapie infekce Hp snižuje dlouhodobé riziko karcinomu žaludku. Někteří výzkumníci dokonce zpochybňují význam infekce Hp pro vznik Ca žaludku a protestují proti eradikaci Hp u každého nemocného, nebo proti jejímu rutinnímu provádění. Stále přibývá důkazů, že zjišťování infekce Hp jedinou metodou v podobě serologického vyšetření vede ke značnému podhodnocení skutečné prevalence infekce. V nedávné švédské studii (Ekstrom aj.) prokazovali infekci Hp jak konvenční ELISA, tak průkazem protilátek proti CagA proteinu Hp. Nález těchto protilátek svědčí o dřívější, nebo o aktivní infekci. Našli vysokou prevalenci infekce Hp u pacientů s Ca žaludku a mnohem vyšší pravděpodobnost vzniku Ca žaludku při infekci Hp. Ve studiích se ukázalo, že souvislost mezi infekcí Hp a Ca žaludku se podobá souvislosti kouření s Ca plic.

Velkou pozornost také vyvolala jiná studie (Uemura aj.) z roku 1996, v níž bylo zjištěno, že pacienti s vředy duodena jsou do značné míry chráněni před vznikem atrofie žaludeční sliznice a rakovinou žaludku. Podstata této „ochrany“ není jasná. Jednou z možností je, že jde o infekci zvláštním kmenem Hp, který má mnohem těsnější vztah k vředům duodena.

Již dříve si počítali, že skrining infekce Hp a její léčba za účelem prevence Ca žaludku se vyplatí v případě, že předejde aspoň 30 procentům karcinomů souvisejících s touto infekcí. Dnes se ukazuje, že současná terapie infekce Hp dosahuje vysoké efektivity. To znamená, že zakrátko budeme na Ca žaludku, podobně jako na Ca tlustého střeva, pohlížet jako na nemoc, které lze většinou předejít. *Helicobacter pylori* už není u lidí pouhým komensálem, ale obdobným škůdcem jako tabák.

Poznámka překladatele

První dojem epidemiologů a jiných pravidelných čtenářů SMD může být, že vybrané téma se vymyká běžně uváděné problematice a sem nepatří. Přiznejme si však, že jde o jednu z nejčastějších infekcí lidí, která má u nemalého počtu infikovaných závažné následky. Sledování prevalence nálezů Hp v populaci (zejména mladších ročníků) a současná vysoká úspěšnost kombinované terapie nemocí souvisejících s touto infekcí, jsou dva sloupy, které činí z karcinomu žaludku preventabilní nádorové onemocnění. Přes trvající nejasnosti mechanismu přenosu Hp mezi lidmi, doporučuje se soustředit se na prevenci oro-orálního přenosu, čili jak říkal jeden ze starých epidemiologů, „přenosu z úst do huby“. Není však jasné, odkud se Hp v ústech bere, jak tam při své náročnosti na prostředí přežívá, a zda se na přenosu nepodílí také fekálně orální cesta. Ale i zde narážíme na problém putování Hp celým střevním traktem a na dosud záhadný mechanismus, umožňující přežívání Hp do doby, než najde nového hostitele.

K životnímu jubileu MUDr. Jiřího Fišera

Dne 28.1.2002 oslavil 75.výročí narození vynikající ostravský mikrobiolog – MUDr. Jiří Fišer. Byl to on, kdo mne v samých počátcích praxe i později vedl ke sledování zahraniční odborné literatury, kdo mne zasvětil do využívání služeb Státní vědecké knihovny, ale i ten, který mne usvědčoval ze slabých znalostí mikrobů, možností jejich kultivace a identifikace.

Mimo zajišťování rutinní mikrobiologické laboratorní diagnostiky stále vyhledával a zkoušel nové postupy k urychlení a zpřesnění výsledků vyšetření. Epidemiologové mu vděčí nejen za zásadní pomoc při epidemiích salmonelóz či bacilární úplavice, ale i za vstřícnost, se kterou se ujímal detekce druhů zcela neobvyklých až neznámých yersinií, kampakobakterů a dalších patogenů, jejichž vyjmenování by obsáhlo několik stran. Jen heslovitě se sluší aspoň připomenout serologii lues a identifikaci dalších původců STD, stanovování hladin bakteriurie, nebo soustavné sledování narůstající rezistence mikrobů na antibiotika.

Zpočátku vždy obávaný, pak milovaný šéf a učitel, věnoval se také odbornému růstu svých spolupracovníků a externích stážistů, které připravoval na někdy drsnou realitu praxe. Během více jak třicetiletého působení na Střední zdravotnické škole v Ostravě vychoval celé generace laborantek, které se ke svému učiteli rády hlásí. Více než o kom jiném platí o něm přísloví „ve zdravém těle-zdravý duch!“ Byly doby, kdy jsem obdivoval jeho hru na klarinet i společenský šarm, kterým okouzloval své okolí. Pravý to „tenerorum lusor amorum“ ! Sotva by mu někdo hádal jeho věk, když vidí jeho odvahu jezdit po Ostravě na kole, jeho sportem vypracovanou tajli, nebo jeho chuť stále se seznamovat s novými končinami světa.

Milý Jirko, pokrok ve zdravotnictví se nás už přímo netýká, neboť jak pravil některý ministr - nemoci z povolání a profesionální deformace se rychle vyléčí nezaměstnaností. A každý důchodce potvrdí, že je stále zaměstnanější. Přejeme Ti ještě hodně radosti, hodně zdraví a dlouhá léta !