Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra biologických a lékařských věd

VÝSKYT INFEKCE *HELICOBACTER PYLORI* V OKRESE BENEŠOV.

(bakalářská práce)

HRADEC KRÁLOVÉ 2010 JAROSLAVA KRATOCHVÍLOVÁ

„Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji.

12.7.2010 Jaroslava Kratochvílová

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především pracovníkům Oddělení histologie nemocnice Benešov s panem primářem MUDr. Františkem Havlíčkem a pracovníkům Endoskopického centra s vedoucím lékařem MUDr. Františkem Štemberkem, za neocenitelnou pomoc, kterou mi prokázali při vzniku této práce. Dále děkuji PharmDr. Barboře Voxové za vedení práce.

Obsah:

1 ÚVOD 5
2 TEORETICKÁ ČÁST 6
2.1 Charakteristika *Helicobacter pylori* 6
2.1.1 Objev 6
2.1.2 Charakteristika 7
2.1.3 Taxonomie *H. pylori* 8
2.1.4 Prevalence a incidence 8
2.1.5 Přenos infekce 9
2.1.6 Faktory virulence 9
2.1.7 Onemocnění spojená s výskytem infekce *H. heilmannii* 10
2.2 Onemocnění spojená s výskytem infekce *H. pylori* 11
2.2.1 Gastritidy 11
2.2.2 Nevředová dyspepsie 12
2.2.3 Vředová choroba žaludku a duodena 12
2.2.4 Karcinom žaludku 13
2.2.5 Žaludeční MALT-lymfom 14
2.2.6 Jiné příčiny gastritid 14
2.2.7 Vztah extraintestinálních onemocnění k infekci *H. pylori* 16
2.3 Diagnostika infekce *H. pylori* 16
2.3.1 Neinvazivní metody 17
2.3.2 Invazivní metody 18
2.4 Eradikace infekce *H. pylori* 19
3 PRAKTICKÁ ČÁST 22
3.1 Úvod 22
3.2 Stanovení infekce 22
3.2.1 Klinická diagnostika v endoskopických ambulancích 22
3.2.2 Laboratorní diagnostika 23
3.3 Zpracování výsledků 24
3.3.1 Počty vyšetření 24
3.3.2 Věkové rozdělení pacientů 28
3.3.3 Srovnání jednotlivých metod 29
3.4 Záchyt jiných patogenů 31
4 DISKUSE 32
5 ZÁVĚR 34
LITERATURA: 35
ZDROJE OBRÁZKŮ: 38
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK 39

1 ÚVOD

Když v roce 1993 R. Warren a B. Marshall publikovali svou práci o objevu nové bakterie odborná veřejnost nejdříve jejich sdělení podceňovala. Po podrobnějším zkoumání byla naopak až moc přeceňována. V dnešní době se názory na její úlohu v rozvoji žaludečních problémů liší. Vztah k peptickým vředům, MALT lymfomu nebo karcinomu žaludku je nepopíratelný, zato role při extradigestivních chorobách je předmětem mnoha diskusí. Zkoumají se imunologické pochody v organizmu při infekci a možné nové lokalizace *H. pylori* v lidském organizmu. Mnoho lékařů a celých lékařských týmů se věnuje nejvhodnějším schématům eradikace infekce, popřípadě vývoji očkovacích látek.

Lidstvo jíž od dávných časů trápí žaludeční nemoci, v každé době se je snažili léčit podle možností. Teprve až v druhé polovině minulého století s rozvojem endoskopických metod, laboratorní diagnostiky a možností farmakologie došlo k velkému rozvoji ve výzkumu a léčbě těchto problémů.

Cílem práce bylo zhodnotit incidenci výskytu infekčního agens v gastroenterologických ambulancích Nemocnice Rudolfa a Stefanie v Benešově v roce 2008. Získané výsledky byly porovnávány s dostupnou odbornou literaturou.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Charakteristika *Helicobacter pylori*

2.1.1 Objev

Vědce dlouhá léta zajímaly příčiny nepříjemných bolestí v epigastriu a patogenezi vzniku vředové choroby žaludku. Již v roce 1883 popsal Bizzozero přítomnost spirálních bakterii v žaludku savců (psů) a v roce 1906 Krienitz jako první podal popis těchto bakterii u lidí, a to u nemocných s rakovinou žaludku (1). Nejprve byla žaludeční sliznice vyšetřovaná pouze po resekcích nebo při pitvě. Až s rozvojem endoskopických metod, později také s možností odebrání bioptického materiálu došlo k rozšíření vyšetřování pacientů.

Průlomová práce na cestě k identifikaci *Helicobacter pylori (H. pylori)* se objevila v roce 1975 v publikaci Steera (2). Steer v tomto sdělení publikoval nález spirální bakterie ve sliznici žaludku. Protože v té době nebyly ještě známy podmínky nutné ke kultivaci *H. pylori*, vedla kultivace těchto bakterií k jejich nesprávné klasifikaci a bakterie byly označeny jako *Pseudomonas aeruginosa*, což se později potvrdilo, že tento mikroorganizmus pochází nejčastěji z kontaminace (1).

V roce 1983 publikovali australští lékaři R. Warren a B. Marshall první ze dvou klíčových sdělení o objevu a úspěšné kultivaci dosud neznámé bakterie vyskytující se v žaludku (3). Jejich objev byl přijat s rozpaky, protože se předpokládalo, že v žaludku je tak extrémně kyselé prostředí, že tam žádná bakterie nemůže přežít. Předchozí sdělení o výskytu bakterii byly pokládány za kontaminaci.

Dnes už nikdo nepochybuje o jejich objevu a ve všech odborných lékařských časopisech se objevují články na toto téma. Největší ocenění se jim dostalo v roce 2005, kdy oba autoři obdrželi za svůj objev Nobelovou cenu za medicínu.

Dlouho se jim nedařila kultivace a k objevu přispěla náhoda, když díky velikonočním svátkům zůstaly naočkované půdy v termostatu o několik dní déle (2). Kolonie byly původně zařazeny do rodu *Campylobacter*, až později po důkladném zkoumání byl zaveden nový rod *Helicobacter* (1).

2.1.2 Charakteristika

Obr. č. 1. Tři spirální bakterie *Helicobacter pylori.*

H. pylori je krátká, spirální, mikroaerofilní, gramnegativní, bakterie s několika bičíky (3). Je velikosti 3,5 x 0,5 x 1,0μm (2). Produkuje velké množství enzymů, avšak nejdůležitější z nich je ureáza. Schopnost *H. pylori* produkovat ureázu a štěpením močoviny za vzniku amoniaku zvyšovat pH, zajišťuje bakterii rezistenci proti kyselému prostředí v žaludku (1). Produkce ureázy se také využívá v diagnostice na rychlý ureázový test.

Má specifické růstové podmínky, proto se dlouhá léta nedařila její kultivace. *H. pylori* roste na selektivních anebo neselektivních půdách (např. krevní agar s 6% ovčích erytrocytů), při teplotě 37°C, v mikroaerofilním prostředí (vlhko, 5-20% O_2 a 5-20% CO_2) kultury rostou obvykle za tři až čtyři dny (2). Z biochemických vlastností jsou prokazovány pozitivní reakce testů oxidázy, katalázy, kyselé a alkalické fosfatázy, leucinu a gama-glutamylamidopeptidázy, produkce H_2S, negativní hydrolýza hipurátu,

redukce nitrátů, utilizace karbohydrátů, produkce indolu a hydrolýza inoxylacetátu. K charakteristickým faktorům patogenity patří cytotoxin, který vyvolává v buňkách buněčných kultur vakuolizaci a je označován jako VacA a dále s cytotoxinem asociovaný protein CagA (1).

Faktorem patogenity jsou i bičíky, které umožňují bakterii pohyb do hlubších vrstev hlenu, kde je příznivější prostředí pro přežití, popřípadě až na sliznici žaludku, kde může adherovat (obr.1)

2.1.3 Taxonomie *H. pylori*

Nejdříve byla bakterie zařazena do rodu *Campylobacter* a pojmenovaná *Campylobacter pylori*. Pozdějším zkoumáním, hlavně na podkladě biochemických a genetických vlastností bylo rozhodnuto, že se do tohoto rodu taxonomicky nehodí. V roce 1989 Goodvin zavedl nový rod *Helicobacter* (1).

Do tohoto rodu byly zařazeny další druhy např. *H. mustale*, *H. felis* kolonizující sliznici žaludku u zvířat. *H. heilmannii* je druhý ojediněle se vyskytující zástupce tohoto rodu u člověka, avšak jeho kultivace se zatím nepodařila. Jeho průkaz je pouze mikroskopický (1).

2.1.4 Prevalence a incidence

Prevalence je velice rozdílná v rozvojových a rozvinutých zemích. V rozvojových zemích je prevalence vysoká, kolem 60-90%. V západních zemích je prevalence nižší, kolem 15-40%. V České republice je prevalence infekce přibližně 50% a s vyšším věkem stoupá. K infekci dochází pravděpodobně již v dětském věku. Zlepšování životních podmínek je patrně hlavním důvodem proč se prevalence stále snižuje (3).

U velké části pacientů infekce probíhá asymptomaticky a proto není potřebné a ani žádoucí všechny infikované léčit. Konference expertů v Maastrichtu v roce 1996 svými doporučeními (tzv. Maastrichtský konsenzus) zásadním způsobem ovlivnila přístup k infekci *H. pylori* (4).

2.1.5 Přenos infekce

Jsou zkoumány tři možnosti přenosu z člověka, ze zvířete nebo z kontaminované vody. Nejpravděpodobnější je přenos z člověka na člověka. Cesta přenosu je pravděpodobně oro-orální nebo feko-orální. Častý je výskyt infekce v rámci rodiny, proto se doporučuje při výskytu nádoru žaludku eradikovat rodinné příslušníky daného pacienta. Přenos ze zvířete je možný i od domácích mazlíčků, přenos z kontaminované vody souvisí se socio-ekonomickým prostředím a dodržováním hygienických zásad (1).

Z retrospektivních studií je patrno, že dospělí lidé s infekcí *H. pylori* většinou získali tuto infekci již v dětství. Úzký osobní kontakt dětí s infikovanými jedinci v rodině (dospělými i dětmi) a mimo ni je důležitou determinantou séroprevalence v dospělosti. Je zřetelné shlukování infekce v rodinách, kde jsou zdrojem rodiče, zvláště pak matka(5).

2.1.6 Faktory virulence

H. pylori nelze považovat za jedinou příčinu peptické vředové choroby, neboť nevzniká u všech jedinců, kteří jsou infikováni *H. pylori*. Významnou roli hrají zřejmě genetické faktory a faktory vnějšího prostředí. Klíčovou roli hrají rozdíly ve virulenci mezi druhy *H. pylori*. Ve vzorcích získaných od pacientů s vředovou chorobou je velmi často přítomen cytotoxin, který vyvolává buněčnou vakuolizaci – VacA a CagA antigen, disponující Interleukin-8 (IL-8) se stimulační aktivitou (6).

Bylo zjištěno, že tyto faktory virulence korelují s histologickými nálezy, zejména s intestinální metaplázií (7). Protein VacA je mnohem méně imunogenní proti CagA a proto nejsou u pacientů infikovaných cytotoxickými kmeny běžně nalézány protilátky proti VacA. V sérologické diagnostice infekce H. pylori má větší využití povrchový protein CagA. Protilátky proti tomuto vysoce imunogennímu proteinu jsou významně spojeny s dvanáctníkovými respektive žaludečními vředy a s karcinomem žaludku (8).

Přestože funkce CagA není dosud zcela objasněna, je CagA označován jako marker cytotoxicity kmenů *H. pylori*. Protilátky proti CagA s těžkým řetězcem IgG jsou však také zjišťovány u *H. pylori* negativních pacientů (9).

Kmeny exprimující CagA indukují v testech in vitro zvýšenou sekreci IL-8 buňkami žaludečního epitelu. IL-8 je významným chemotaktickým a aktivačním faktorem pro neutrofily, které mohou hrát roli v poškození žaludeční mukózy a tím i ulceraci (8).

Ze srovnání izolovaných kmenů je možné dělení do dvou skupin. První skupinu tvoří kmeny produkující cytotoxin a současně také s cytotoxinem asociovaný protein. Tyto kmeny se izolují od nemocných s duodenálním vředem a označují se jako kmeny ulcerogenní. Ve druhé skupině jsou kmeny od nemocných s chronickou gastritidou bez známek vředu, u nichž je produkce cytotoxinu a s ním asociovaného proteinu velmi nízká nebo nejsou produkovány vůbec (1).

Specifické mechanizmy, které způsobují, že infekce CagA pozitivními kmeny *H. pylori* častěji vede k ulceraci, atrofii a žaludečnímu karcinomu, jsou v současné době intenzivně studovány. Sérologický průkaz infekce CagA pozitivním kmenem představuje perspektivní test pro identifikaci pacientů s vyšším rizikem závažnějšího poškození žaludku a duodena. Pokud se vyšší patogenita potvrdí, mohli by pacienti s těmito kmeny představovat vhodnou skupinu pro preventivní použití antimikrobiální terapie (8).

2.1.7 Onemocnění spojená s výskytem infekce *H. heilmannii*

V žaludeční sliznici můžeme najít i jiného mikroba z rodu *Helicobacter*. Je jím *H. heilmannii*, který byl pojmenován podle německého patologa Heilmanna (10). V porovnání s *H. pylori* je větší a má 4-8 velice nápadných závitů zcela odlišných od jiných zástupců rodu *Helicobacter* (1). Je u něj dokázaná stejná produkce ureázy, ale nižší pozitivita ureázového testu. Kultivace zatím nebyla úspěšná, proto se dokazuje pouze mikroskopicky. Prevalence výskytu je malá 0,2-1,2% (v rozvojových zemích 3-8%), tudíž většina prací věnovaných tomuto mikrobu pracuje s poměrně malými čísly (10). Nacházíme je převážně v antru v malých skupinkách. Výskyt duodenálních či žaludečních vředů i výskyt erozí je nižší než u zánětu spojeného s *H. pylori*, avšak řada pozorování podporuje teorii o jeho roli při vývoji žaludečního MALT-lymfomu (10).

2.2 Onemocnění spojená s výskytem infekce *H. pylori*

2.2.1 Gastritidy

Gastritida je pojem, který je velmi těžké definovat, protože záleží na tom, kdo tento pojem definuje. Definovat ji tak, abychom vyhověli klinickým, endoskopickým a histopatologickým kritériím, je téměř nemožné. Proto za gastritidu považujeme histologický nález přítomnosti lymfocytů, plazmatických buněk a polymorfonukleárních leukocytů v žaludeční sliznici, podle typu zánětlivé odpovědi (6).

Gastritidy můžeme dělit podle různých hledisek. Nejjednodušší je dělení na akutní a chronické. Jiné dělení může být na autoimunní, bakteriální a chemický typ, nebo podle přítomnost *H. pylori* pozitivní a negativní.

Různé dělení v různých zemích také zhoršovalo srovnávání mezinárodních studií, proto se po světovém gastroenterologickém kongresu v Sydney v roce 1990 začalo uvádět do praxe nové dělení gastritid nazvané podle místa svého vzniku THE SYDNEY SYSTEM (2).

Tento systém je založen na bodování následujících parametrů:

1. Typ zánětu.
2. Aktivita zánětu—infiltrace neutrofilními granulocyty.
3. Atrofie.
4. Intestinální metaplázie.
5. Kolonizace *H. pylori*.

Jednotlivé parametry se hodnotí stupněm 1-3, zvlášť v těle a v antru (3).

Podle tohoto systému dělíme gastritidy na

- akutní
- chronickou
- speciální formy

Podle topografie klasifikuje Sydney systém gastritidu

- antrální
- korporální
- pangastrickou

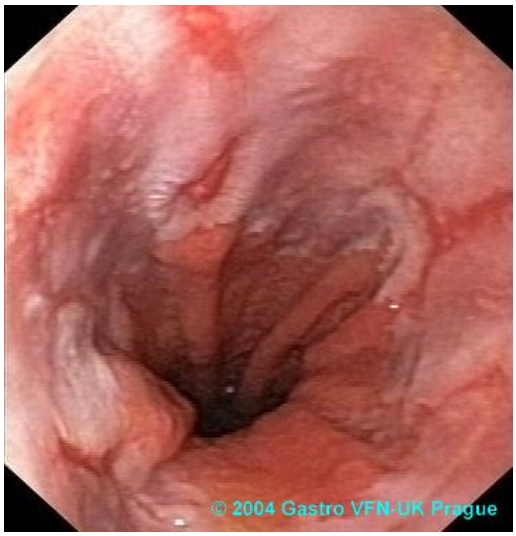
Druhou částí Sydneyského systému je endoskopická klasifikace, podle makroskopických změn žaludku:

- erytematózně-exsudativní
- refluxní
- hemoragická
- hyperplastická
- atrofická
- erozivní s plochými erozemi
- erozivní s vyklenutými erozemi

2.2.2 Nevředová dyspepsie

Zahrnuje široké spektrum nosologických chorobných jednotek funkčního a organického charakteru s dyspepsií jako dominantním klinickým příznakem poruchy trávení v horní části gastrointestinálního traktu (Obr.č.2). Jsou spojené s infekcí *H. pylori* s různou prevalencí v různých populacích, nejčastěji však 40-60%. (2) .

Obr. č. 2: Refluxní esofagitida.



2.2.3 Vředová choroba žaludku a duodena

Nejpravděpodobnější teorie o vzniku vředové choroby je synergizmus působení kyseliny chlorovodíkové a *H. pylori* (obr.č.3). V důsledku imunopatologických a

humorálních mechanizmů se postupně mění epitel duodena na gastrický, který kolonizuje *H. pylori*. Klíčovou roli při vzniku vředové léze má hypergastrinémie (2).

H. pylori infekce se podílí na přibližně 90% vředů duodenálních a 50% vředu žaludečních. Nesteroidní antiflogistika na 30% žaludečních a 10% duodenálních vředů. V první polovině dvacátého století byla možná pouze chirurgická léčba vředové choroby. Až v druhé polovině století byla postupně nahrazována farmakoterapií (11).

Gastroskopie doplněna mnohočetnými biopsiemi z okraje a ze spodiny ulcerace je nezbytná u každého vředu lokalizovaného v žaludku. Jedině biopticky je možné odlišit vředové formy žaludečního karcinomu a stanovit infekci *H. pylori* (12).

Obr. č. 3: Vředová choroba žaludku.

2.2.4 Karcinom žaludku

Podle epidemiologických studií mortalita na rakovinu žaludku v západních zemích klesá, ale přesto zůstává toto onemocnění jednou z nejčastějších příčin smrti (2).

Vzhledem k tomu, že karcinogeneze je dlouhodobý proces, bude potřebné pacienty s nálezem gastritidy, dysplázie, intestinální metaplázie anebo atrofie sledovat dlouhodobě, vývoj atrofie byl zjištěn až po 25 letech (2).

U většiny pacientů s infekcí *H. pylori* se vyvine atrofie žaludeční sliznice s funkčním dopadem na žaludeční sekreci se vznikem hypochlorhydrie až achlorhydrie jako odpověď na chronický zánětlivý proces. Perzistující zánět tak indukuje řadu mutagenních procesů na buněčné úrovni. Navození mutagenních procesů v žaludeční mukóze vede u těchto nemocných k vyššímu riziku adenokarcinomu žaludku

intestinálního typu. Přesné důvody, proč je riziko u chronické gastritidy a infekce *H. pylori* vyšší, nejsou známy (6).

2.2.5 Žaludeční MALT-lymfom

Primární non-Hodgkinův lymfom žaludku, označovaný jako MALTOM (mucosa-associated lymphoid tisue) tvoří 10% všech lymfomů a 3% všech žaludečních malignit (6).

Vztah maligního lymfomu k autoimunitním chorobám je znám již mnoho let (1). Konstantním rysem chronické helikobakterové gastritidy je tvorba lymfatických folikulů (6). Jejich přítomnost u zánětu tohoto typu se v poslední době uvádí v souvislosti s vývojem MALT-lymfomu. Tyto lymfomy obecně vykazují nízký stupeň malignity. Mohou však přecházet do vysoce maligních lymfomů nebo jsou vysoce maligní od počátku (1).

Klinicky je významný fakt, že infekce *H. pylori* byla u nemocných ještě před vznikem MALT-lymfomu a že úspěšná eradikace *H. pylori* vede ve vysokém procentu případů k regresi lymfoepiteliálních lézí(6).

2.2.6 Jiné příčiny gastritid

Akutní gastritida je výraz, který zahrnuje široké spektrum subjektů, které zapříčiňují zánětlivé změny v žaludeční sliznici. Různé příčiny vzniku mohou vyvolat stejné klinické problémy avšak s charakteristickým histologickým obrazem.

H. heilmanii- gram-negativní spirálovitá bakterie, která má nízkou prevalenci u lidí a její kultivace zatím není možná.

Tuberkulóza- vzácná příčina, u imunosupresivních pacientů, obyčejně spojena s plicní formou.

Sekundární syfilis- v žaludku je vzácnou příčinou gastritidy.

Flegmonózní gastritida- znamená difúzní šíření zánětu do hlubších vrstev žaludku (submukózy a muskularis propria). Hnisavý bakteriální zánět může být způsoben četnými bakteriemi (streptokoky, stafylokoky, proteus, klostridium, enterobakterie). Nacházíme ji vzácně u oslabených osob nebo po jednorázovém velkém příjmu alkoholu.

Virová infekce- např. *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus* (17) – nacházíme vzácně u oslabených osob po transplantacích nebo u AIDS.

Plísňová infekce- může být vzácně způsobená kandidou nebo při histoplazmóze. Společným predispozičním faktorem je imunosuprese. *C. albicans* má tendenci být přítomna někdy u žaludečních vředů.

Parazitární infekce- hlístice *Anisakidosis* může být nejčastěji získaná z kontaminovaných syrových ryb v sushi.

Ulcero-hemoragické gastritidy- u kriticky nemocných pacientů, s hypotenzí, v šoku nebo po ukončení vasokonstrikční léčby.

Žluč- reflux žluči z tenkého střeva do žaludku.

Léky- některé léky vyvolávají gastritidu, už vzpomínané nesteroidní antirevmatika (aspirin, ibuprofen), chemoterapeutika, kokain.

Potraviny- nejenom silné alkoholické nápoje jako jsou whisky, vodka, gin, ale také potravinové alergie můžou způsobit gastritidu.

Toxické a nekrotizující látky- například kyseliny a louhy.

U všech těchto příčin gastritid je potřeby léčit nejdříve vyvolávající agens. I když je léčba poměrně úspěšná, u oslabených osob může mít gastritida i velice akutní průběh, až 65% flegmonózních gastritid končí smrtí (13)

2.2.7 Vztah extraintestinálních onemocnění k infekci *H. pylori*

Možný příčinný vztah *H. pylori* a extraintestinálních chorob je zkoumán od roku 1993. Hypotézy, které se snaží možný vztah kauzálně vysvětlit, vychází ze dvou skutečností. Chronická helikobakterová gastritida je provázaná dlouhodobým uvolňováním velkého množství zánětlivých mediátorů, které mohou způsobit tkáňové poškození i mimo žaludek. Druhá skupina vychází z předpokladu zkřížené imunopatologické reakce (14).

Zkoumá se vztah k:

- kardiovaskulárnímu systému a rozvoji aterosklerózy a ateromových platů
- hepatobiliárnímu systému a jaterní cirhóze
- kožním chorobám – rosacea, urticarie
- autoimunitě a ostatním imunopatologickým stavům
- thyreoditidě
- migréně
- náhlým úmrtím u dětí
- potravinovým alergiím

Někteří autoři potvrzují vztahy extraintestinálních chorob s infekcí *H. pylori* (15), někteří je vyvracejí. Přibývá dokladů o možném kauzálním vztahu infekce *H. pylori* a extraintestinálních chorob. Probíhá řada studií, které mají vnést do této problematiky jasno(16).

Zde je nutné zmínit, že pouhá asociace (tj. zvýšená prevalence infekce u postižených jedinců oproti kontrolní skupině) rozhodně neznamená příčinnou souvislost. Většina studií, která podobnou asociaci prokázala, nikdy nepřinesla důkaz příčinného vztahu s uvedenými onemocněními (17).

Prozatím není všeobecně akceptovaná eradikace v těchto případech.

2.3 Diagnostika infekce *H. pylori*

Po znovuobjevení infekce došlo také k rozvoji diagnostických metod. Podle nejběžnějšího dělení se používají neinvazivní a invazivní metody. Ty můžeme také dělit

na přímé nebo nepřímé, podle toho jestli dokazujeme přímo bakterii nebo protilátky proti ní.

2.3.1 Neinvazivní metody

Odběr materiálu při těchto metodách je pro pacienta méně zatěžující, je vhodný u dětí, nebo starších pacientů, pro které by byla endoskopie zatěžující. Taktéž v některých případech na screening nebo ve výzkumu. Taktéž jsou to metody vhodné na kontrolu léčby v případech, kdy není potřeba opakované endoskopie.

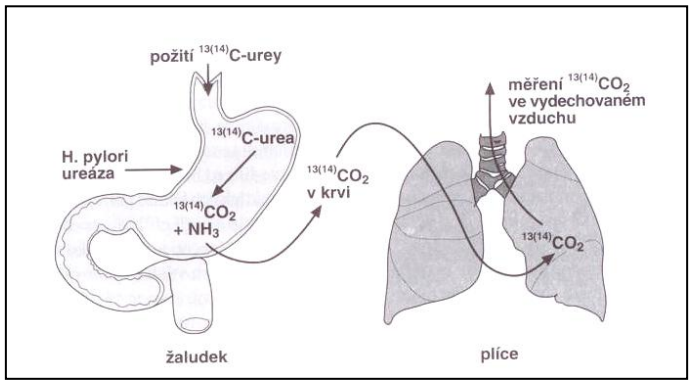
Sérologické metody: Dokazují se protilátky tříd IgG a IgA metodou ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Senzitivita je 80- 90% a specificita 90% (3), ale je závislá na použitých antigenech *H. pylori*, složení, kterých si výrobci pečlivě hlídají.

Sérologie není vhodná na kontrolu eradikace léčby v krátkodobém horizontu několika týdnů, protože protilátky v krvi klesají delší dobu. Určitý pokles hladiny protilátek zaznamenáme už po dvou týdnech, ale i šest a devět měsíců po léčbě byl zaznamenán 50% pokles koncentrace protilátek u 97% úspěšně léčených pacientů (2).

Metodou volby je stanovení antigenu ve stolici. Sety na stanovení antigenu ve stolici, také přímo v ambulanci lékaře, nabízí několik výrobců. Jeřábek (18) porovnával dva z nich s metodou ELISA a dospěl k uspokojivým výsledkům. Martínek s kolektivem (26) potvrdili ve své studii tuto metodu jako vhodnou na kontrolu léčby.

Dechový test: Jde o nepřímý důkaz ureázy, kterou *H. pylori* produkuje. Po podání značeného izotopu ^{13}C nebo ^{14}C ve formě roztoku popřípadě kapsle se tento izotop stanovuje ve vydechovaném vzduchu (obr. č. 4). Stanovované izotopy jsou stabilní, proto se mohou v uzavřeném systému (např. zkumavka nebo uzavíratelný pytlík k tomu určený) transportovat do vzdálené laboratoře. Odebírají se dva vzorky vydechovaného vzduchu po podání testovacího jídla v čase 0 a 30 minut. Analýza se provádí hmotnostní spektrofotometrii (4).

Obrázek č. 4. Dechový test, princip testu.



Senzitivita stanovení *H. pylori* dechovým testem je 90-100%, specificita až 99%. Avšak patrně z důvodu velké pořizovací ceny analyzátoru a zvýšených provozních nákladů není tato metoda u nás běžně rozšířena (1)

Pořád se hledají nové metody jak dokázat infekci nebo prokázat její eradikaci, aby to bylo co nejpřesnější a co nejšetrnější a nejkomfortnější pro pacienta. Rejchert a kol. (14) se pokoušeli zjistit korelaci mezi infekcí *H. pylori* a hladinou pepsinogenu. Ten je secernován především hlavními buňkami sliznice žaludečního těla jako dva izoenzymy: pepsinogen A (pepsinogen I) a pepsinogen C (pepsinogen II). Výsledkem jejich studie je, že stanovení hladiny pepsinogenu nekoreluje s rozvojem infekce a eradikace *H. pylori*.

2.3.2 Invazivní metody

Za invazivní metodu je považovaná endoskopie s biopsií. Bioptické vzorky odebíráme do vhodného média podle druhu vyšetření.

Rychlý ureázový test: Výrazná tvorba enzymu ureázy se dá prokázat rychlým ureázovým testem (RUT). Vzorek tkáně se přímo vloží do testovací nádobky. Principem testu je hydrolýza močoviny působením ureázy za vzniku amoniaku. Při této reakci dojde ke změně pH, což se projeví změnou zabarvení pH citlivého indikátoru. Senzitivita a specificita tohoto testu dosahuje více než 90%. Test je možné provádět v ordinaci lékaře, je rychlý (v případě vysoké pozitivity je výsledek do 1 hodiny), spolehlivý, jednoduše proveditelný a levný. Proto je velice oblíbený a rozšířený.

Histologie: Odběr vzorku pro histologické vyšetření se provádí do roztoku formaldehydu a v laboratoři se zpracovává zalitím do parafínu. Histologické řezy se barví standardním barvením hematoxylin-eozin. Pro stanovení infekce *H. pylori* můžeme použít některou z barvících metod podle Giemsy, Warthin-Starry (stříbření) nebo imunohistochemické stanovení. Při histologickém nálezu zkušený patolog hodnotí také stav sliznice žaludku, případné zánětlivé nebo jiné změny, které jsou příčinou zažívacích potíží pacienta, proto je histologie nejdůležitějším vyšetřením na začátku léčby. Pro stanovení je vhodné poslat na histologii dva vzorky z těla a dva vzorky z antra v oddělených nádobkách.

Polymerázová řetězová reakce (PCR): Metody stanovení *H. pylori* na molekulární úrovni vykazují vysokou specificitu a senzitivitu, avšak svojí doposud vysokou cenou se používají převážně ve výzkumu. Mezilaboratorní srovnání je limitováno použitím stejných primerů pro reakci. Stanovení je možno provádět nejen v žaludečních biopsiích, ale také v tělních tekutinách (sliny, stolice) a v kontaminované vodě (1).

Kultivace: Kultivace se dlouho nedařila, protože je potřeba dodržet zvláštní podmínky. K transportu je potřeba vzorek vložit do transportního média (např. 5% roztok glukózy)(6) a co nejrychleji dopravit do laboratoře. Na půdách např. typu čokoládového agaru s antibiotiky proti přerůstání nežádoucí mikroflóry (trimetoprim, vankomycin) v atmosféře 5% O_2 a 10% CO_2 při 37°C vyroste helikobakter za dobu 5-7 dnů. Důležité je i zachování vlhkosti, která může podporovat přerůstání mikroflóry. Kultivace se provádí ve speciálních boxech anerostatech, kde se mikroaerofilní prostředí vytvoří přidáním vyvíjecí tablety. Jeden ze zaslaných vzorků se rozmělní na sklo, fixuje se plamenem a obarví barvením dle Giemsy. Pozoruje se imerzním systém ve zvětšení 1000x. V případě, že v přímé mikroskopii stanovíme *H. heilmannii,* nekultivujeme, protože kultivace této bakterie zatím není možná (1).

2.4 Eradikace infekce *H. pylori*

Objevením významu přítomnosti *H. pylori* na sliznici žaludku a duodena byly požadavky úspěšné terapie rozšířeny o eradikaci bakterie. Eradikací dochází nejen

k rychlejšímu zhojení vředové léze, ale jednoznačně klesá počet recidiv vředů a pozitivní pokles recidiv krvácení(19).

Otázka eradikace je velice diskutovaná nejen z pohledu jak eradikovat, ale také koho. Na konferenci expertů z oblasti gastroenterologie v Maastrichtu v roce 1996 vznikl soupis doporučení (tzv. Maastrichtský konsensus), který zásadně ovlivnil přístup k infekci *H. pylori*. Po čtyřech letech se sešla nová konference k této problematice a závěry shrnula ve zprávě, která je označovaná jako Maastrichtský konsensus 2 (4) a v roce 2005 byl přepracován s pořadovým číslem 3 (20).

Maastrichtský konsensus udává doporučení koho, čím a proč eradikovat, ale také jaké jsou indikace k léčbě a které metody jsou vhodné na průkaz infekce. Váha jednotlivých doporučení byla odstupňovaná od čísla 1 pro nepochybné výsledky kontrolovaných studií až po číslo 5 pro nedostatečné důkazy.

Jeden ze závěrů Maastrichtského konsensu 3 je, že se zvyšuje povědomí o dané problematice v rozvojových zemích a to podnítilo zájem o léčebný přístup v těchto oblastech s přihlédnutím ke zvyšující se incidenci karcinomu žaludku. Zpráva došla k závěru, že je shoda mezi vymýcením infekce *H. pylori* a snížením rizika rozvoje karcinomu žaludku.

V České republice se eradikace řídí doporučenými postupy České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) vypracovanými Seifertem a Charvátovou (21) nebo Burešem a Pracovní skupinou pro studium *H. pylori* při ČGS ČLS JEP(27).

Indikace k eradikační léčbě jsou vředová choroba žaludku a dvanáctníku, refluxní choroba jícnu, MALT-lymfom žaludku, karcinom žaludku. Je také doporučovaná eradikace u příbuzných prvního řádu pacientů s nádorem žaludku.

K pacientům, kteří si sami žádají eradikaci je potřeba přistoupit individuálně a rozhodnutí je na lékaři. Na něm záleží jak dokáže pacienta vyslechnout a poučit. Vysvětlit mu klady a zápory jeho žádosti. Obecně platí, že testování *H. pylori* není doporučeno v případě, že pozitivní nález nebude léčen.

Léčebné schéma první řady: Znamená léčbu pacientů, kteří nebyli nikdy předtím eradikováni. Používá se trojkombinace léčiv: inhibitor protonové pumpy IPP (např. omeprazol 20 mg), klarithromycin 500 mg, amoxycilin 1000 mg, vše 2-krát denně po dobu 7 dnů, s tím, že lze doporučit její prodloužení na 10-14 dnů. (22)

Léčebné schéma druhé volby: V případě, že eradikace nebyla úspěšná, přichází na řadu léčebné schéma druhé řady. Je tu na výběr, buď změnit antibiotika z důvodu rezistence, nebo prodloužit dobu podávání léčebné kůry. Můžeme použít čtyřkombinaci IPP 2-krát denně (např. omeprazol 20 mg), bismut subsalicylát/subcitrát 4x120 mg + metronidazol 3x500 mg + tetracyklin 4x500 mg, minimálně na 7 dní. V ČR nejsou preparáty bismutu povoleny, proto se toto léčebné schéma nepoužívá (22).

Tab. č. 1.: Eradikační schéma helikobakterové infekce, zdroj: Farmakoterapeutické informace (22).

KOMBINACE PRVNÍ VOLBY	DÁVKY	KOMBINACE DRUHÉ VOLBY	DÁVKY
OMEPRAZOL	2x20 mg	OMEPRAZOL	2x20 mg
AMOXICILIN	2x1000 mg	BISMUT SUBSALICYLÁT/ SUBCITRÁT	4x120 mg
KLARITHROMYCIN	2x500 mg	METRONIDAZOL	4x500 mg 3x500 mg
OMEPRAZOL	2x20 mg	OMEPRAZOL	
KLARITHROMYCIN	2x250 mg	+ 2 ANTIBIOTIKA (VYMĚNIT V ZÁVILSLOSTI NA PRVNÍ LÉČBĚ)	
METRONIDAZOL	2x500 mg		

Eradikační schémata procházejí určitým vývojem. Jsou studie, které dokazují i účinnost jiných kombinací léčiv. Posuzovaná byla vhodnost kombinace pantoprazol, klarithromycin a metronidazol. Výsledek studie je, že tato kombinace je také vhodná k léčbě infekce a nemá žádné výrazné vedlejší účinky (23). V jiné studii z roku 2002, autoři doporučují také kombinaci omeprazol, klarithromycin a ornidazol (19).

Vzhledem k vzrůstající rezistenci *H. pylori* na používaná antibiotika, je pravděpodobné, že v budoucnosti bude muset být doporučované eradikační schéma změněno.

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Úvod

V této bakalářské práci je zpracován soubor pacientů vyšetřovaných v endoskopických ambulancích Nemocnice Rudolfa a Stefanie v Benešově během celého roku 2008. Odebrané vzorky tkání byly vyšetřeny v histologické laboratoři této nemocnice..

V tomto období tu bylo gastrofibroskopií vyšetřeno 1553 pacientů věkového průměru 61,70 let. Z toho bylo 706 mužů a 847 žen, což odpovídá 45,46% mužů, respektive 54,54 % žen.

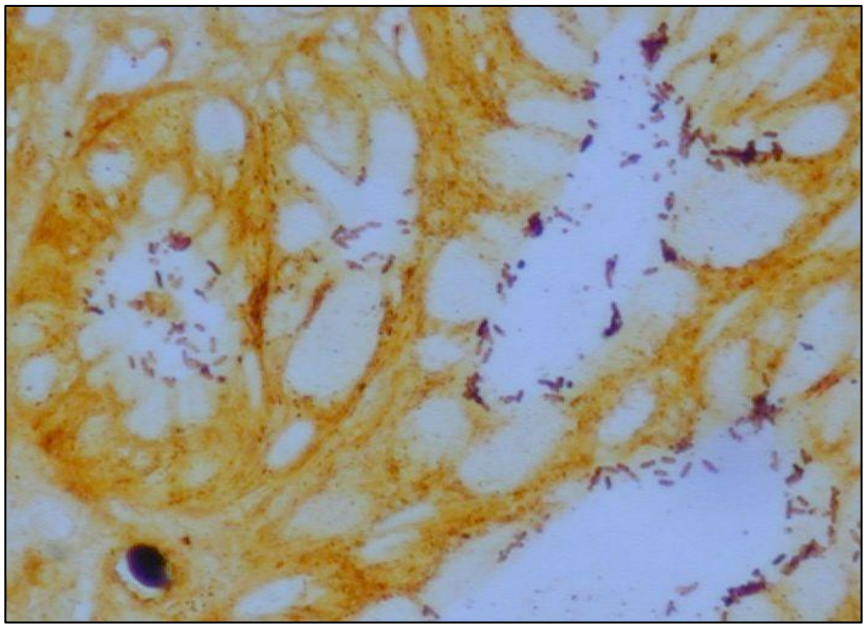
3.2 Stanovení infekce

3.2.1 Klinická diagnostika v endoskopických ambulancích

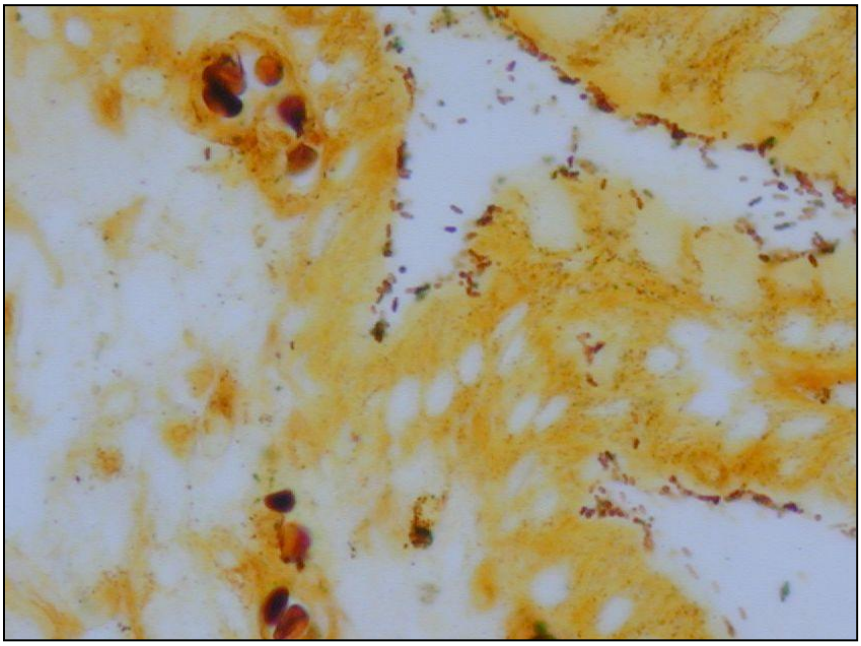
Ke stanovení infekce *H. pylori* endoskopické ambulance používají rychlý ureázový test *UREASAtest 100- Diagnostické médium pro rychlé určení aktivity H. pylori v bioptickém vzorku tkáně žaludeční sliznice (diagnostický zdravotnický prostředek in vitro)* vyráběný firmou TEST-LINE s.r.o., Brno. V informacích o výrobku je uveden princip: UREASAtest je diagnostické médium pro rychlý průkaz ureázové aktivity *Helicobacter pylori* v bioptickém vzorku tkáně žaludeční sliznice. Vlivem ureázové aktivity většiny kmenů *H. pylori* dochází k hydrolýze močoviny za vzniku amoniaku. Vznikající amoniak se zachycuje v médiu a mění jeho pH. Zvýšená alkalita média je indikovaná změnou zbarvení pH indikátoru z barvy žluté na červenou. Výsledek se odečítá za 1 a za 3 hodiny (24).

3.2.2 Laboratorní diagnostika

Obr. č.5: Barveni Warthin-Starry, zvětšeno 400x.



Obr. č. 6: Barvení Warthin-Starry, zvětšeno 400x.



Ke stanovení histologickému bylo použito základní barvení hematoxylin-eozin a speciální barvení Warthin-Starry (stříbření) (obr. č.5,6). Principem této metody je inkubace histologických řezů 1 hodinu v 2% roztoku dusičnanu stříbrného při 56°C ve tmě a následná detekce roztokem vývojky obsahující hydrochinon po dobu 2-5minut ve tmě. Výsledek barvení je *H. pylori* středně až tmavě hnědě.

Pro histologickou diagnostiku se posílá do laboratoře několik vzorků sliznice, v případě, že pocházejí z různých lokalit v oddělených a označených lahvičkách. Zkušený patolog hodnotí nejenom přítomnost bakterií, ale také stav žaludeční sliznice, infiltraci leukocyty nebo degenerativní popřípadě maligní změny ve sliznici. Histologické vyšetření je velmi důležité pro stanovení správné diagnózy.

Stanovování v mikrobiologické laboratoři kultivací se běžně neprovádí, protože nejbližší laboratoř tuto službu neposkytuje a dlouhý transport ovlivňuje výsledek vyšetření. Indikuje se jen ve zvláštních případech, kdy je opakovaně neúspěšná eradikace.

3.3 Zpracování výsledků

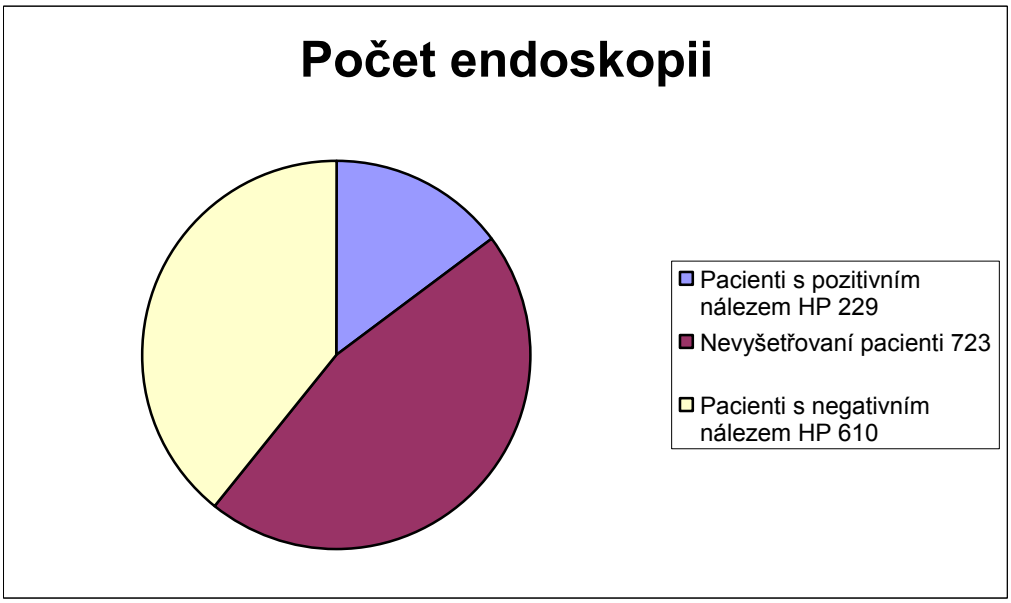
3.3.1 Počty vyšetření

Z vyšetřovaného souboru 1553 pacientů bylo 830 vyšetřeno na přítomnost infekce *H. pylori* rychlým ureázovým testem, histologicky nebo oběma metodami současně, což představuje 53,44% pacientů. Pozitivní výsledek alespoň jednoho z testů mělo 229 pacientů, co je 27,59% z vyšetřovaných vzorků a 14,75% všech endoskopovaných pacientů (tab. č. 2). Dané údaje jsou znázorněné v grafech č. 1, 2, 3.

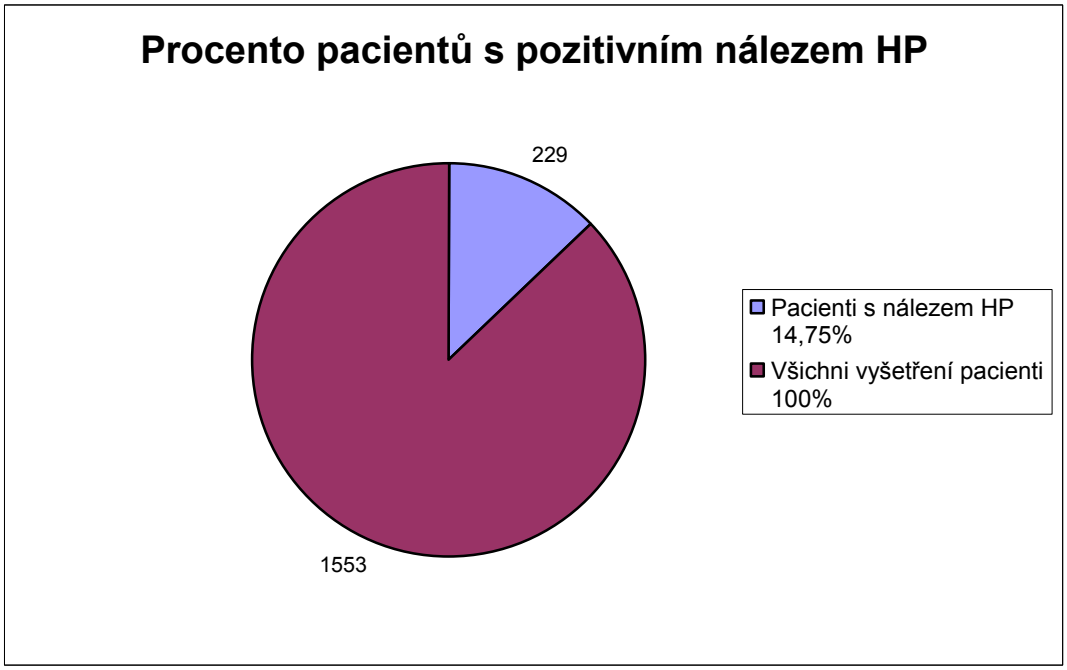
Tab. č. 2.: Celkový počet pacientů je vztažen k počtu vyšetřovaných pacientů a pacientů s pozitivním výsledkem alespoň jednoho z testů

Celkový počet pacientů	1553	100%
Počet pacientů vyšetřovaných na přítomnost HP	830	53,44%
Počet pacientů s pozitivním nálezem alespoň jednoho testu na HP	229	14,75%

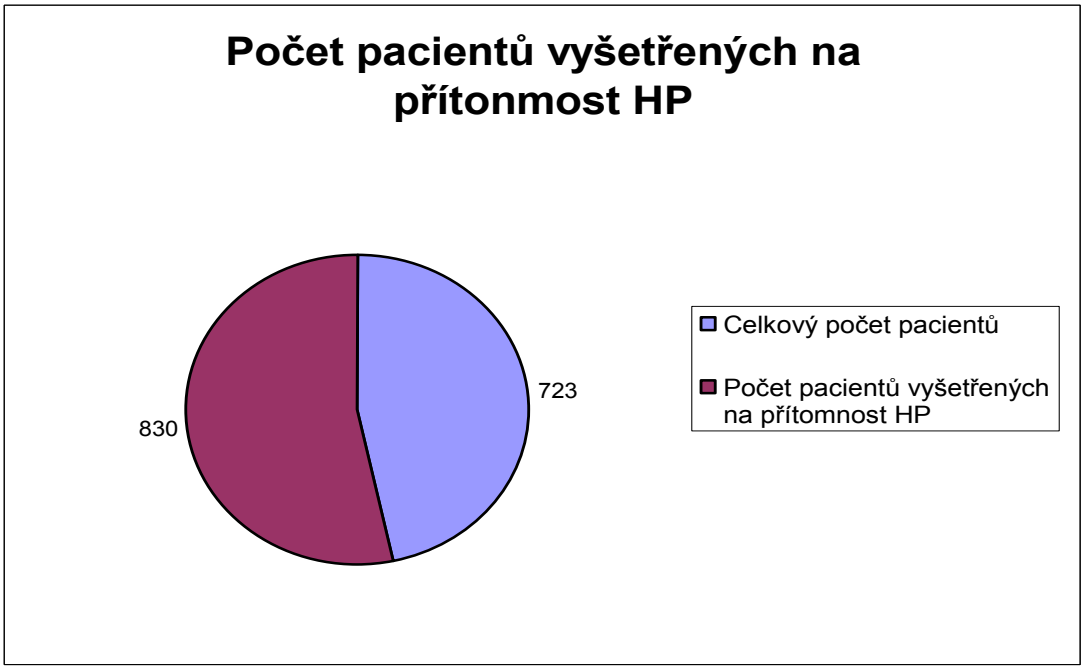
Graf č. 1: Počet endoskopií (celkový počet endoskopií 1553)



Graf č. 2: Procento pacientů s pozitivním nálezem *H. pylori.*



Graf č. 3: Počet vyšetření, poměr mezi celkovým počtem pacientů a vyšetřovanými pacienty na helikobakterovou infekci.

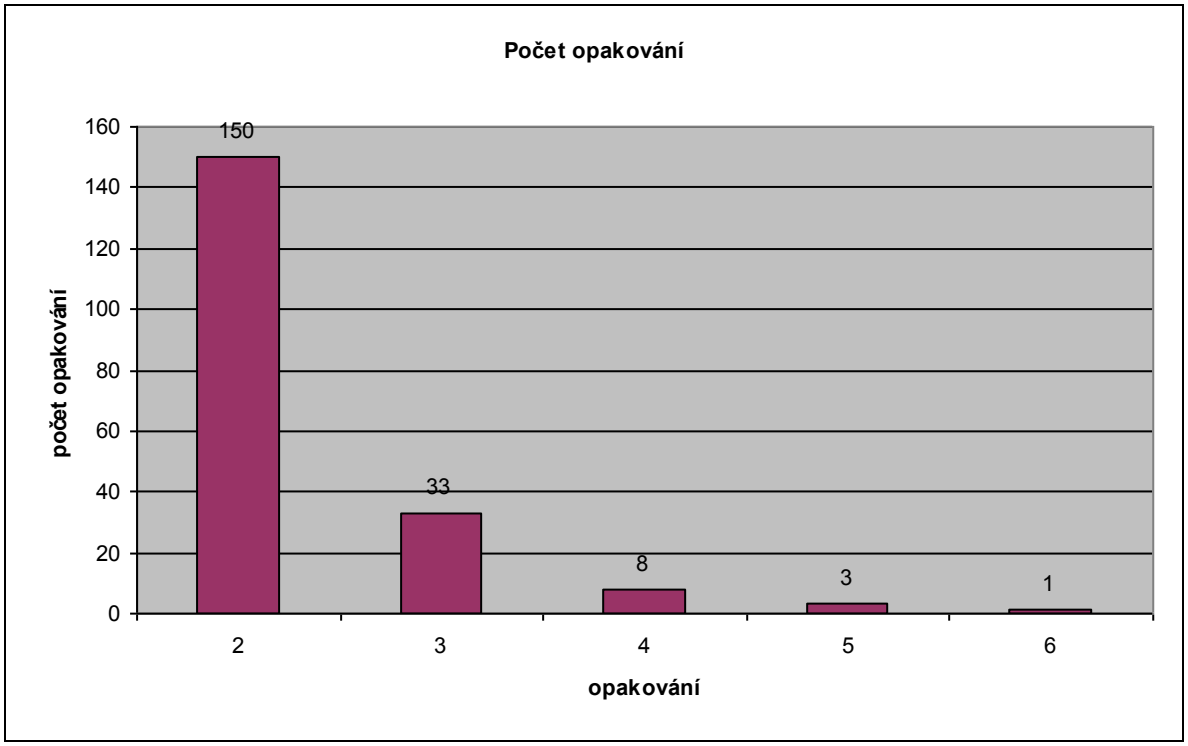


Po léčbě helikobakterové infekce se doporučuje kontrola eradikace. Při odeznění potíží je endoskopie příliš agresivní metoda a proto se hledají jiné metody. Sérologie není vhodnou metodou, Jeřábek (18) ve své práci doporučuje stanovení antigenů ve stolici. Ve skupině pacientů, které jsme sledovali, byli někteří pacienti vyšetřováni opakovaně což znázorňuje následující tabulka č.3a graf č.4.

Tab. č. 3.: Počet opakování endoskopií u jednoho pacienta v daném roce

Počet endoskopií	Počet opakování
2x	150
3x	33
4x	8
5x	3
6x	1

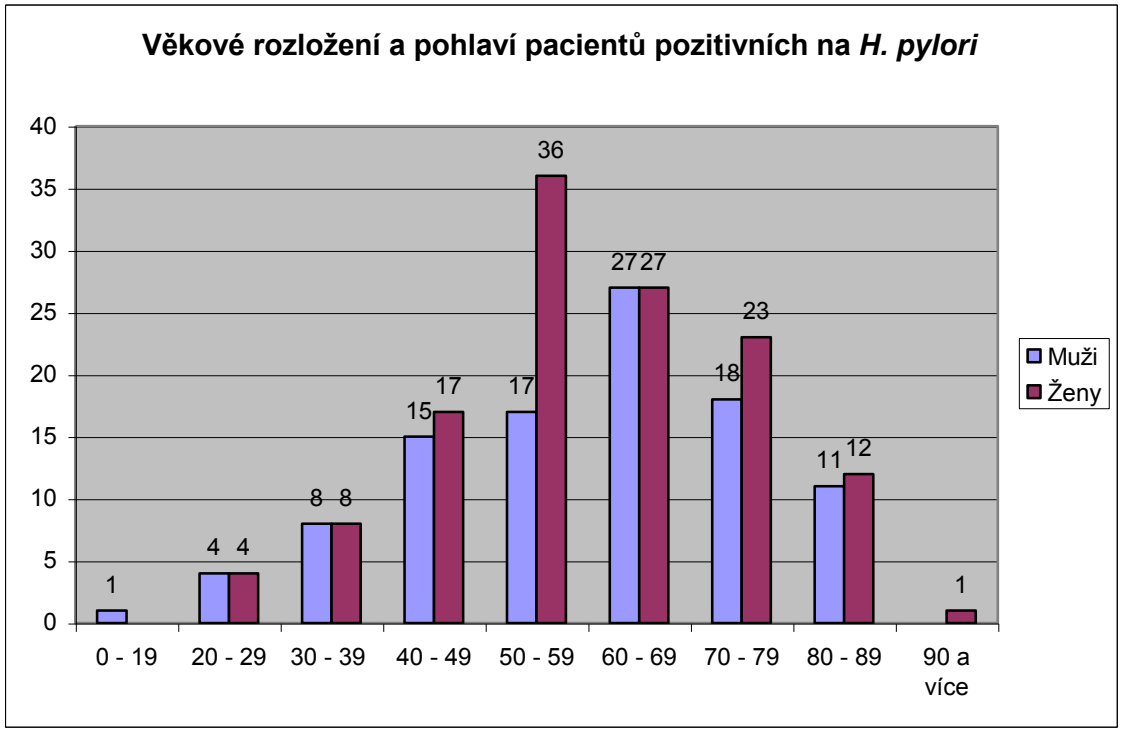
Graf č. 4: Počet opakování endoskopií u jednoho pacienta v daném roce.



3.3.2 Věkové rozdělení pacientů

V daném souboru pacientů pozitivních na *H. pylori* jsme zjišťovali poměr mužů a žen rozdělných podle věku. I když poměr mužů a žen 102 ku 127, což odpovídá 44,54% ku 55,46% , není statisticky významný, při pohledu na rozvržení podle jednotlivých věkových kategorií vidíme rozdílnou incidenci ve věkové kategorii od 50 do 59 let. Je tu výrazný podíl žen vůči mužům a to 36 ku 17. Počet žen tu představuje 67,92 %. V ostatních věkových kategoriích je poměr přibližně stejný (graf č. 5).

Graf č. 5: Věkové rozložení a pohlaví pozitivních pacientů na helikobakterovou infekci,



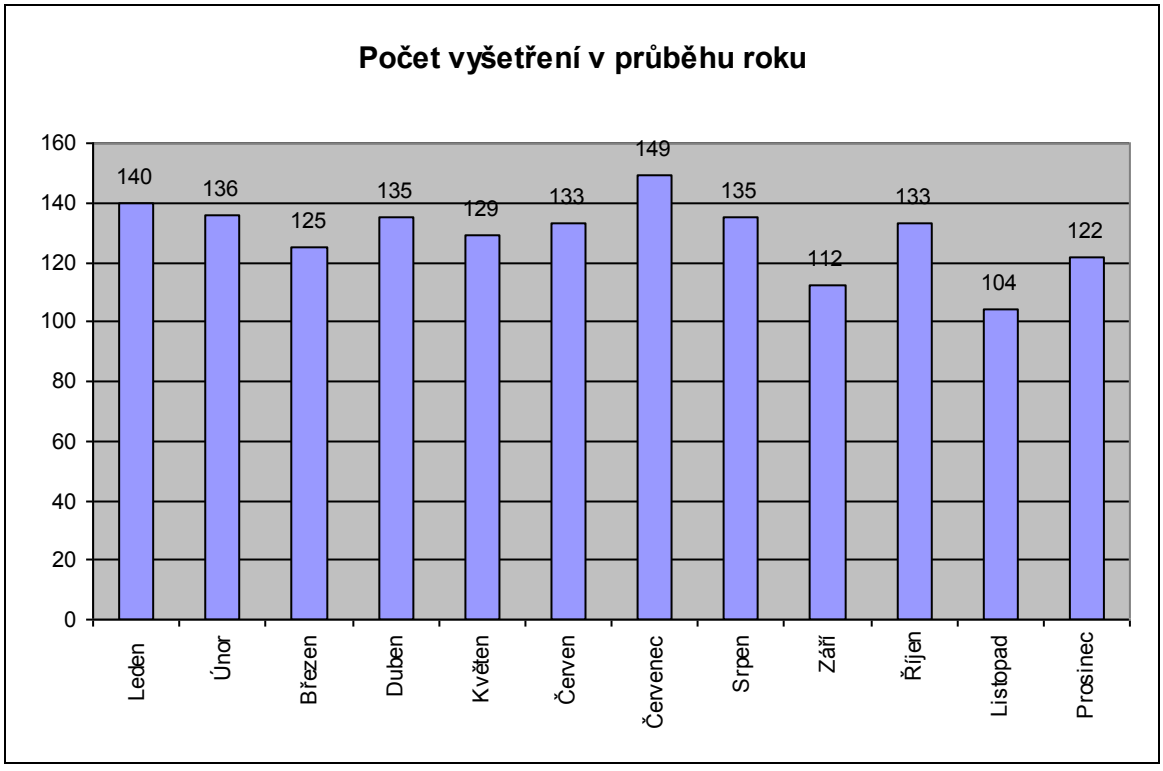
Tabulka č. 4.: Věkové rozložení pacientů s pozitivním nálezem na helikobakterovou infekci,

Pozitivní věkové skupiny :	Počet pacientů:
0-19	1
20-29	8
30-39	16
40-49	32
50-59	53
60-69	54
70-79	41
80-89	23
90-	1

3.3.3 Srovnání jednotlivých metod

Mezi laickou veřejností se traduje, že žaludeční potíže se nejvíce objevují v jarních a podzimních měsících. Ve stanovovaném souboru bylo měsíčně průměrně vyšetřeno 129 pacientů. V grafu rozdělení počtu endoskopií podle měsíců vidíme nejvíce v červenci a v lednu. Nejméně v listopadu a v září (graf č.6).

Graf č. 6: Počet vyšetření v průběhu roku



Pro stanovení infekce doporučuje Česká gastroenterologická společnost použít nejméně dvě různé metody. I pozitivní výsledek pouze jedné z metod je považován za pozitivní nález. Nekorelace výsledků mezi metodami může být způsobena tím, že různé vzorky sliznice mohou byt odebrané z míst s různou koncentrací bakterií, nebo například u dechového testu nesprávnou preanalytickou fází vyšetření. V našich ambulancích se dechový test nepoužívá. Do tabulky jsme zahrnuli pouze pacienty, kteří měli alespoň jeden z testů pozitivní (tab. č 5 a graf č. 7).

Tabulka č. 5: Korelace mezi metodami rychlý ureázový test (RUT) a histologické stanovení.

RUT pozitivní	Histol. negativní	Histol. pozitivní	Počet pacientů
+	+		34
+		+	7
		+	29
+			159

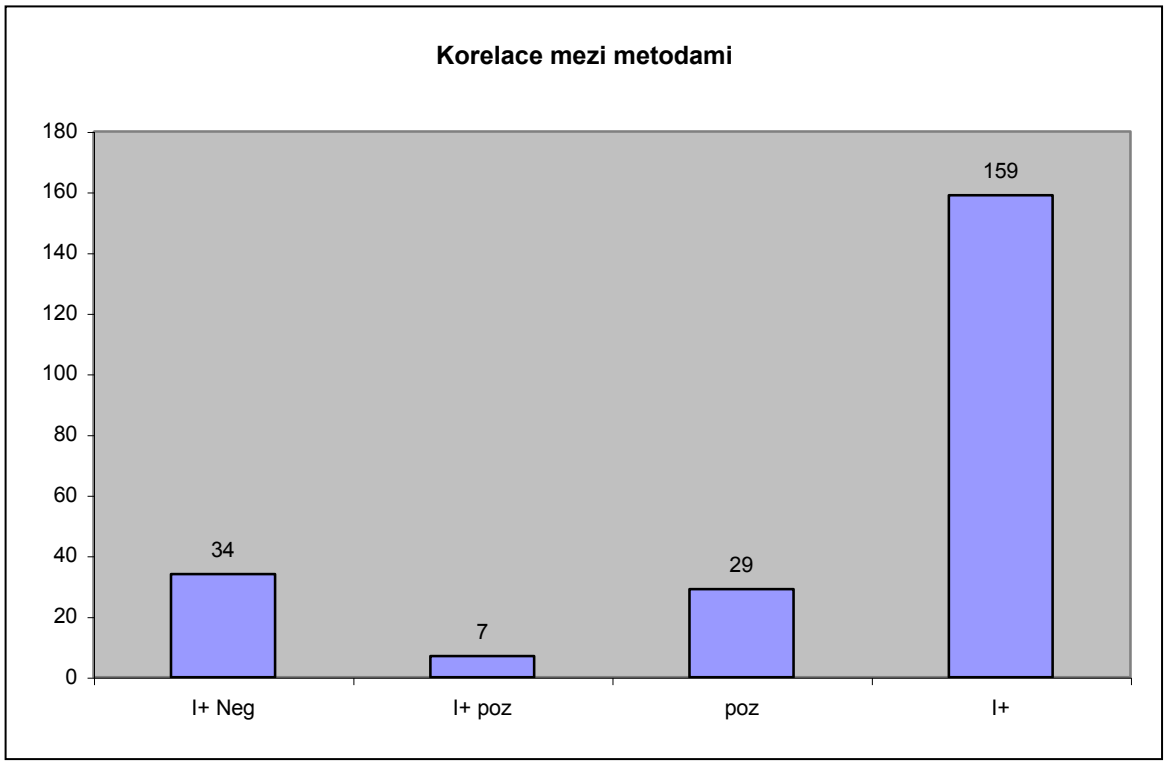
Legenda:I+Neg---RUT pozitivní a histologie negativní

I+poz--- RUT pozitivní a histologie pozitivní

poz--- vyšetřovaná pouze histologie s pozitivním výsledkem

I+ ---vyšetřovaný pouze RUT s pozitivním výsledkem

Graf č. 7: Korelace mezi metodami - rychlý ureázový test a histologické stanovení.



3.4 Záchyt jiných patogenů

V daném souboru pacientů byl histologicky zachycen i výskyt jiných mikroorganizmů. Ve dvou případech to byly kokovité bakterie, které nebyly blíže identifikované. A v osmi případech kulovité a vláknité formy kandidy.

Kandidy pocházejí pravděpodobně z vyšších oblastí žaludku nebo z jícnu, kde je pro jejích život příznivější prostředí. V žaludeční sliznici se mohou ojediněle nacházet u pacientů, kteří jsou po opakované antibiotické léčbě, nebo u imunosupresivních stavů.

V jedné ze studii byla prokázaná podobnost mikroflóry ze žaludeční šťávy a stěru z tonzil. Předpokládá se, že zdrojem infekce mohou být horní dýchací cesty. Nejčastěji izolované kmeny byly *Staphylococcous. aureus, Esherichia coli, Candida albicans* (25).

4 DISKUSE

V posledních letech se zkoumají vztahy mezi infekcí *H. pylori* a intestinálními a extraintestinálními nemocemi. V této bakalářské práci jsme se pokusili zjistit počet infikovaných pacientů v oblasti Benešova, kteří navštívili Endoskopické centrum. Tím je soubor našich pacientů omezen pouze na osoby, které už mají nějaké zažívací potíže a nemáme kontrolní skupinu. V porovnání s zahraniční literaturou nám chybí také doplňkové informace o pacientech, které jsou většinou získávané dotazníkovou metodou přímo u pacienta nebo ze speciálních statistik. Mnohé zahraniční studie hodnotí infekci také pomocí PCR metod, kterých výsledky porovnávají.

Histologické parametry *H.pylori* pozitivní gastritidy jsou závislé na profilu virulence mikroba, která zahrnuje cytotoxiny VacA a CagA, stejně jako dobu trvání infekce (7). Imunologické metody a PCR zkoumají vztahy mezi infekcí a kancerogenezí jednotlivých kmenů. Například ve studii věnované fenotypovým rozdílům mezi esofagiální a žaludeční intestinální metaplazií je uvedeno (28), že existují značné rozdíly mezi karcinogenními procesy v těchto dvou místech. Většina vědců se přiklání k domněnce, že hlavním aktivátorem prekancerózního procesu v žaludku je infekce *H pylori*, zatímco hnací silou v jícnu, může být kyselina - biliární reflux.

Ve srovnání se zahraničními studiemi se nám podařilo dokázat, že u dlouho žijících osob klesá incidence helikobakterové infekce, což vede k současnému snížení výskytu karcinomu žaludku u osob starších než 85 let (7).

Porovnávání studií různých výzkumních týmů je velice složité, protože práce jsou zaměřené na různé skupiny pacientů od asymptomatických dětí nejrannějšího věku přes různé kontrolní skupiny po onkologické pacienty a jejich rodinné příslušníky (32). Záleží také na metodách stanovení infekce.

V přehledu různých studií je uvedena incidence helikobakterové infekce v Německu 12-54%, v Dánsku 10%, ve Švédsku 2-31%, v Polsku 17-100 (32). Různorodost je právě daná cílovou skupinou.

Incidence infekce v Polsku stanovena na 100% byla u populace pastýřů ovcí z polských Tater. Zdrojem infekce byly ovce a proto může být považována za zoonózu (33).

V jiné Německé studii provedené na prvňácích a jejich rodičích byla prevalence infekce stanovena na 6,5% (34). Výsledky byly zpracovány v souvislosti se

shlukováním v rodině, se socio-ekonomickými podmínkami života ve městě a na vesnici a spolužití s domácími mazlíčky.

Potvrzený je i familiární výskyt karcinomu žaludku. Švédská studie (29) odhaduje, že z 28% je to vliv dědičnosti a podali také důkaz o vlivu životního prostředí v etiologii karcinomu žaludku mezi manželi. Jejich výsledky také naznačují, že rodiče s korporálním karcinomem jsou častěji nositeli *H. pylori* infekce a riziko karcinomu mezi sourozenci je velmi vysoké avšak v porovnání častější mezi sourozenci, než mezi rodiči a potomky. Infekce *H. pylori* patří mezi rizikový faktor pro familiární riziko korporálního karcinomu v této studii.

Výskyt infekce *H.pylori* u dyspeptických osob v Pelotas v jižní Brazílii byl zjišťován dechovým testem a stanoven na 74% (30). Prevalence byla přímo spojená s věkem a počtem sourozenců v dětství, a nepřímo související s školní docházkou.

V jiné epidemiologické studii o výskytu infekce v Číně autoři zjistili prevalenci 61,2% u dyspeptických pacientů (31). Vyšší prevalence infekce byla zjištěna u pacientů s peptickým vředem. Autoři udávají také výrazně častější infekci u pacientů s nádorovým onemocněním žaludku (58,9%) než u kontrolních pacientů (42,%). Rovněž potvrdili intrafamiliární seskupování infekce.

Dalšími studiemi byli zjištěny například vztahy mezi infekcí *H. pylori* a krevními skupinami, obzvláště skupinou 0. Jestli je to příčinou některých povrchových antigenů nebo pouhá náhoda, bude určitě předmětem dalšího zkoumání.

Lze říct, že na jedné straně je virulence mikroba důležitým faktorem patogenity a na straně druhé hraje roli věk pacienta, genetické predispozice, rodinné a socio-ekonomické vztahy.

5 ZÁVĚR

Po objevení mikroorganizmu, který je schopen přežívat a žít v prostředí s tak extrémním pH jako je sliznice žaludku, se mu věnuje mnoho lékařů a vědeckých týmů. Ve světové i české literatuře je *H. pylori* věnované nepřeberné množství článků.

V naší skupině pacientů jsme zjistili nejčastější výskyt ve věkové kategorii nad 50 let, což koreluje s údaji v literatuře. Pozitivní výsledek alespoň jedné s metod stanovení infekce mělo 27,59% vyšetřovaných pacientů, což odpovídá 14,75% všech endoskopovaných pacientů. Nejvíce vyšetření bylo provedeno v lednu a v červenci.

V některých případech je tato infekce podceňovaná v jiných přeceňovaná. Ve skutečnosti se neví ani jaká je přesně prevalence v jednotlivých oblastech, protože nejpřesnější diagnostika je invazivními metodami a tyto nejsou vhodné pro screening obyvatelstva.

Z vědeckého hlediska je ještě mnoho neznámého o této nenápadné bakterii a bude vynaloženo mnoho úsilí na odhalení celého souboru její patogenity.

LITERATURA:

1. Sedláčková M.: Infekce Helicobacter pylori, Maxford, Praha,1996,168 s.
2. Jurgoš L., Bureš J.: Nemoci žaludku, dvanáctníku a Helicobacter pylori, Osveta, Martin,1998, 148 s.
3. Martínek J., Špičák J.: Onemocnění žaludku a dvanáctníku, Triton, Praha, 2000, 127 s.
4. Kopáčová M., Bureš J.: Helicobacter pylori – současný stav, Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2001, 55, 37-40, Supplementum 1
5. Sedláčková M.,Souček A., Dohnalová A.: Infekce Helicobacter pylori: shlukování a přenos v rodinách. Časopis lékařů českých, 134,1995, č. 20, s 651-654
6. Kyzeková J.:Žaludeční dyspepsie a Helicobacter pylori, Grada Publishing,Praha,1998, první vydání, 144 s.
7. Solterman A. a kol.: Correlation of Helicobacter pylori virulence genotypes vacA and cagA with histological parameters of gastritis and patient's age. Modern Pathology (2007) 20, 878–883
8. Havlasová J.: Protilátka proti antigenu CagA Helicobacter pylori. Časopis lékařů českých, 137, 1998, č. 13, 404-408
9. Sedláčková M., Potužníková B., Souček A., Dohnalová A.:Helicobacter pylori: sérové IgG protilátky proti H. pylori, CagA kmeny u dětí a dospívajících s neulcerózní dyspepsií., Česká a slovenská gastroenterologie, 1998, roč. 52, č. 4, s. 134-140
10. Munzová H. a kol.: Helicobacter heilmannii (Gastrospirilium hominis) a chronická gastritida (kauzistické sdělení), Česká a slovenská gastroenterologie, 2000, roč. 54, č.4, s. 135-137
11. Bureš J. a pracovní skupina pro studium Helicobacter pylori při ČGS ČLS JEP: Infekce Helicobacter pylori, Doporučený postup české gastroenterologické společnosti ČLS JEK pro dospělé, 2003
12. Jirásek V.: Peptický vřed – diagnostika a terapie. Česká a slovenská gastroenterologie, 2000, roč. 54, Suppl. 2, s. 33-36
13. Wehbi M. et al.: Gastritida, akutní. , emedicine.medscape.com

14. Rejchrt a kol.: Sérové hodnoty pepsinogenu A u nemocných s duodenálním vředem před a po helicocidní léčbě. Česká a slovenská gastroenterologie, 1998,roč. 52,č. 2, s. 57-59
15. Krajsová I.: Rosacea, Dermatol. Praxi, 2007,1(3), 128
16. Bureš J., Rajchrt S.: infekce Helicobacter pylori a extraintestinální choroby.Postgraduální medicína, 1/2000
17. Martínek J.:Helicobacter pylori a extradigestivní choroby, Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2001, 55, 37-40, Supplementum 1
18. Jeřábek Jan: Stanovení antigenu Helicobacter pylori ve stolici rapid testem, bakalářská práce, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, 2007
19. Dítě P. a kol.: Dvojitě slepá, randomizovaná multicentrická studie 7 denního eradikačního režimu Helicobacter pylori omeprazolem, claritromycinem a ornidazolem vs. omeprazolem, clarithromycinem a metronidazolem., Vnitřní lékařství, 48,2002, No.10, s. 979-980
20. **www.helicobacter.org**, Maastricht Consenzus report 2005
21. Seifert B., Charvátová E. : Infekce Helicobacter pylori , ČLS JEP, Doporučené postupy pro praktické lékaře, 2001
22. Farmakoterapeutické informace: Helicobacter pylori- současný stav, 2. část, 5/2010, Lékařské listy, Příloha zdravotnických novin 13/2010
23. Fixa B., Komárková O.,Nožička Z.: Kombinovaná týdenní léčba infekce Helicobacter pylori pantoprazolem, klarithromycinem a metronidazolem.,Česká a slovenská gastroenterologie, 1998, roč. 52, č. 6, s. 216-218
24. Příbalová informace k testu UREASAtest 100, výrobce TEST-LINE s.r.o.,Křižíkova 68, 612 00 Brno,vytvořeno 17.4.2008
25. Goscimski A., Matras J., Wallner G.: Microflora of gastric juice in patients after eradication of Helicobacter pylori and treatment with a proton pump inhibitor. Wiad Lek, 2002, 55 (1-2), 19-28
26. Martínek J. a spol: Vliv eradikace H. pylori na vznik refluxní choroby jícnu, Praktický lékař, 2005, 85, č.3, 133- 138
27. Bureš J.: Vředová choroba žaludeční a duodenální, etiopatogenické, diagnostické a terapeutické milníky 20. století. Vnitřní lékařství, 2004, roč. 50, Suppl. 1.,s. S91- S93
28. Piazuelo M Blanca at al.: Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia , Moderm pathology, 2004, č. 17, s.62-74

29. Hemminki K.,Sundquist J., Ji J.: Familiar risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden, British Journal of Cancer, 2007, 96, 1272-1277
30. Santos IS at al.: Platnost epidemiologických nástrojů pro H. pylori screening u dyspeptických pacientů, Rev Saude Pudlica, 2009, srpen, 43(4), 639-46
31. Zhou D., Yang H.: Epidemiologie infekce Helicobacter pylori v Čínské lidové republice.,Brada Med J, 1995 duben, 108(4). 304-13
32. Oona M.:Helicobacter pylori infection in children: epidemiological and therapeutic aspects, Department of Polyclinic and Family Mesicine, University of Tartu, Estonia, January 12, 2005
33. Papiez D. at al.: Prevalence of Helicobacter pylori infection in Polish Shepherds and their families,Dig Liver Dis, 2003, Jan, 35(1), 10-5
34. Herbarth O. at al.:Helicobacter pylori prevalence and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county, Enviromental Health Perspectives , 2001,109, 573-577

ZDROJE OBRÁZKŮ:

1.:http://www.steadyhealth.com/articles/Helicobacter__The_Bacteria_that_Cause_Ulcers_a469_f107.html

2.: http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/endoimag/e040409a.jpg

3.: http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/endoimag/e060424a.jpg

4.: Sedláčková M.: Infekce Helicobacter pylori, Maxford, Praha,1996,168 s.

5.: Vlastní zdroj.

6.: Vlastní zdroj.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CagA - protein asociovaný s cytotoxinem VacA

ČLS JEP - Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay

H. Pylori, HP - *Helicobacter pylori*

Il 8 - Interlukin 8

IPP - inhibitor protonové pumpy

PCR - polymerázová řetězová reakce

RUT - rychlý ureázový test

VacA - cytotoxin, který vyvolává v buňkách buněčných kultur vakuolizaci