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

Helicobacter pylori - od gastroduodenálního vředu ke karcinomu žaludku.

(bakalářská práce)

Hradec Králové, 2011 Veronika Kubátová

Obsah.

Abstrakt.

Prohlášení

1. Zadání a cíl bakalářské práce.

2. Teoretická část.

   2.1. Historie.
   2.2. Morfologie a kultivace.
   2.3. Patogenita.
   2.4. Patogeneze.
   2.5. Reakce organismu na *Helicobacter pylori.*
   2.6. Epidemiologie.
   2.7. Klinické aspekty.
   2.7.1. Zánět žaludku.
   2.7.2. Žaludeční a dvanáctníkový vřed.
   2.7.3. *Helicobacter pylori* a nádorová onemocnění.
   2.7.4. Extra - GIT onemocnění.
   2.8. Laboratorní diagnostika.
   2.9. Terapie.

3. Praktická část - zpracování statistických dat.

   3.1. Metodika.
   3.2. Soubor pacientů gastroenterologické ambulance interního odd. PL Havlíčkův Brod.
   3.3. Soubor pacientů gastroenterologické ambulance interního odd. Nemocnice Havlíčkův Brod.
   3.4. Vyhodnocení statistických dat.

4. Diskuse.

5. Závěr.

6. Použité zkratky.

7. Seznam použité literatury a zdrojů.

Abstrakt.

Infekce *Helicobacter pylori* je jednou z nejvíce rozšířených bakteriálních infekcí v celosvětovém měřítku. Je prokázáno, že *Helicobacter pylori* je hlavní příčinou vzniku chronické gastritidy, peptického vředu, žaludečního karcinomu a lymfomu. Porovnáním početných souborů pacientů dvou gastroenterologických ambulancí v regionu Havlíčkův Brod a výsledků jiných pracovišť v zahraničí vede k závěrům, že se liší způsob průkazu *Helicobacter pylori*, přístup k eradikaci a počet opakovaných eradikací *Helicobacter pylori* **.** Prevalence *Helicobacter pylori* ve vyspělých zemích klesá, což se projevuje ve výskytu v komunitě i u dlouhodobě izolovaných pacientů, například psychiatrické léčebny.

Abstract.

Helicobacter pylori infection is one of the most common bacterial infection worldwide. It is accepted as the major cause of chronic gastritis, peptic ulcer, carcinoma of the stomach and gastric lymphoma. Comparison of numerous groups of patients two gastroenterologic workplaces in the region Havlickuv Brod and results different workplaces in the foreign countries make for conclusion, that is different methods of the acknowleggment *Helicobacter pylori*, access for eradication and number of repeating eradication *Helicobacter pylori.* Prevalence *Helicobacter pylori* in the developing coutries break down. Manifestation of this is the patients in public community and patients of izolation, for example department of psychiatric.

Prohlášení.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány.
Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

.....

Moje poděkování patří paní PharmDr. B.Voxové za cenné rady a trpělivost.

1. Zadání a cíl bakalářské práce.

Helicobacter pylori kolonizuje podle kvalifikovaných odhadů až polovinu světové populace. K osídlení žaludku a dvanáctníku dochází již v dětském věku a jeho průkaz v relativně nedávné době zásadním způsobem změnil současnou koncepci gastroduodenálních chorob v populaci. *Helicobacter pylori* je typickým představitelem dokonalé adaptace živého organizmu na extrémní podmínky, v tomto případě schopnost osídlit žaludeční epitel, který je vzhledem k silně kyselému prostředí pro jiné bakterie nepřístupný. Prokázání role *Helicobacter pylori* při vzniku chronické gastritidy a peptických vředů byl oceněn Nobelovou cenou za lékařství a fyziologii v roce 2005 pro australské lékaře Warrena a Marshalla [1,4].

Cílem mojí práce je pokusit se potvrdit a nebo naopak opatrně rozporovat tvrzení, že *Helicobacter pylori* je významným stimulem v etiologii a patogenezi karcinomu žaludku, který se vyvíjí složitým mnohastupňovým procesem od zánětu přes atrofickou gastritidu , metaplazii a dysplazii až k adenokarcinomu. V patogenezi onemocnění karcinomem žaludku se uplatňují různé faktory virulence *Helicobacter pylori* . Průběh infekce se může lišit v závislosti a genetických dispozicích *Helicobacter pylori* a hostitele v závislosti na prostředí, rodinných zvyklostech.

Díky spolupráci s gastoenterologickým pracovištěm Nemocnice Havlíčkův Brod a interním oddělením Psychiatrické léčebny v Havl. Brodě, jehož součástí je gastroenterologická ambulance, pro které provádí oddělení společných laboratoří Nemocnice Havl. Brod mikroskopickou a kultivační diagnostiku *Helicobacter pylori* z bioptického materiálu, jsem měla přístup do databáze jejich pacientů. Jedna skupina pacientů jsou lidé z komunity, druhá skupina jsou především dlouhodobě hospitalizovaní pacienti PL. Jsou to tedy dvě skupiny lidí s odlišnými sociálními, společenskými a životními podmínkami. Překvapil mě názor lékařů z těchto pracovišť, který není tak zásadní v pohledu na význam *Helicobacter pylori* v etiologii adenokarcinomu žaludku v porovnání s většinou odborných prací na toto téma. Dlouholeté praktické zkušenosti lékařů obou ambulancí je opravňuje k těmto názorům a já bych se chtěla pokusit tyto názory podložit statistickým šetřením cenných klinických a epidemiologických údajů.

2. Teoretická část.

2.1. Historie.

Již na počátku 20. století najdeme v sekčních nálezech popis tehdy neznámých spirochet v žaludcích zemřelých pacientů. Teprve na začátku 80. let minulého století v australském Perthu již zmínění lékaři Barry Marshall a Robin Warren izolovali ze vzorků žaludeční sliznice malé, spirálovitě tvarované bakterie. Jak už to někdy bývá, díky náhodě a zapomnětlivosti byly vzorky o několik dnů déle inkubovány a po pěti dnech nalezeny zvláštní kolonie a počátek nového objevu byl na světě. Podobný mikroorganizmus ještě nikdo neviděl, byl objeviteli přiřazen k rodu Campylobacter nebo Spirillum a nazván Campylobacter pyloridis. Až později byla bakterie gramaticky správně označena *Helicobacter pylori.*

V 90. letech minulého století byla objasněna patofyziologie i terapie peptické vředové nemoci, což byl významný úspěch medicíny. Prokázalo se, že *Helicobacter pylori* je původcem častých onemocnění gastrointestinálního traktu, kromě vředové nemoci žaludku a dvanáctníku také adenokarcinomu žaludku a lymfómu, vycházejícího z lymfatické tkáně mukózy (MALT), ale i dyspepsie a gastroesofageální refluxní nemoci. Roku 1994 klasifikovala Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny *Helicobacter pylori* jako kancerogen 1.třídy [2,12].

2.2 Morfologie a kultivace.

Helicobacter pylori je Gram-negativní až 3 um dlouhá prohnutá tyčinka nebo tvaru písmene S. Na kultivačních půdách v primokulturách převažují tyčinky, po pasážování se objevují kokovité útvary. Několik unipolárních bičíků tvoří svazek a uděluje *Helicobacter pylori* velkou pohyblivost, která je hlavním patogenetickým mechanizmem kolonizace žaludku. Bičíky jsou na volném konci paličkovitě rozšířené.

Pro kultivaci in vitro vyžaduje *Helicobacter pylori* mikroaerofilní prostředí (5 % O_2, 10 % CO_2), neroste v aerobním, ani ve striktně anaerobním prostředí. Je nutno použít obohacená kultivační media se sérem, koňskou krví

a heminem a také vytvořit selektivní prostředí k potlačení kontaminující mikroflory. *Helicobacter pylori* vyrůstá za 5-7 dní při 37 stupních C v drobných, nenápadných koloniích [2,4,5].

2.3. Patogenita.

Helicobacter pylori je patogenní pouze pro člověka, vyvolává především chronickou gastritidu typu B a je prokázán takřka u všech nemocných s vředovou chorobou.

Faktory patogenity jsou vázány přímo na bakteriální buňku *Helicobacter pylori*, jsou to tvar buňky, bičíky, adheziny, lipopolysacharid v buněčné membráně, kokoidní forma *Helicobacter pylori*, která představuje variantu více rezistentní k zevním vlivům. Dalšími faktory jsou extracelulární produkty, především enzymy ureáza, kataláza, proteáza, fosfolipázy, dále toxiny hemolyzin, cytotoxiny a protein inhibující produkci HCl, dále induktor destičkového faktoru, interleukinu a TNF, a také indukce autoimunních reakcí. Virulence jednotlivých kmenů *Helicobacter pylori* se liší v poměru a zastoupení jednotlivých faktorů patogenity.

Produkce těchto faktorů virulence je vázána na přítomnost již známých genů *Helicobacter pylori*, např. cag PAI (produkce interleukinů) vac A gen (kóduje cytotoxin), babA gen (adhezin) .... *Helicobacter pylori* je jedním z mikróbů, u kterých je známa kompletní genetická informace.

2.4. Patogeneze.

Po průniku *Helicobacter pylori* do žaludku pomocí bičíků a díky svému tvaru proniká hlenem na sliznici a dostává se k epiteliálním buňkám. Následně produkuje mohutnou ureázu, která dokáže štěpit přítomnou močovinu na amoniak a oxid uhličitý. Amoniak neutralizuje volnou HCl v okolí bakterií. Vazbu na povrch sliznice zajišťují různé typy adhezinů , tvorba katalázy jej chrání před fagocytozou, poškození epitelu je zprostředkováno zánětlivými mediátory a také účinkem fosfolipáz na membránové fosfolipidy, důležitá je také produkce cytotoxinů. *Helicobacter pylori* se tak usídlí v úzkém prostoru mezi povrchem žaludečního epitelu a přiléhající vrstvou hlenu.

Cytotoxiny a produkty látkové výměny bakterie navodí poškození žaludečního epitelu, jeho intenzita závisí na virulenci kmene i obranyschopnosti hostitele [5,12,13].

Helicobacter pylori také zvyšuje sekreci žaludečních šťáv. Výsledkem může být chronický zánět, žaludeční a dvanáctníkový vřed a karcinom žaludku. Chronická gastritida je vlastně obrannou reakcí makroorganismu proti infekci v počáteční fázi napadení žaludeční sliznice *Helicobacter pylori*. Jestliže v důsledku vleklého zánětu dojde ke snížené produkci HCl, dojde k rozvoji atrofické gastritidy, která je považována za příčinu nádorových změn.

Člověk může být celoživotním nositelem bakterie *Helicobacter pylori*, aniž mu to způsobí jakékoliv potíže. Svědčí to o možné symbióze - *Helicobacter pylori* se daří, aniž by vyvolal významnější poškození žaludeční sliznice hostitele a tím následných problémů.

Vedle *Helicobacter pylori* mohou poškodit celistvost žaludeční sliznice i další mechanismy, především kyselá, pepticky aktivní žaludeční šťáva, dlouhodobé užívání nesteroidních protizánětlivých látek (kyselina acetylsalicylová), nadměrná konzumace alkoholu, kouření, poruchy motility žaludečních stěny, poruchy mikrocirkulace a selhání ochranných faktorů (normální složení žaludečního hlenu, neporušená mikrocirkulace, zachovaná regenerační schopnost sliznice...)[1,5].

2.5. Reakce organismu na *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori kolonizuje lidský žaludek, je dokonale adaptovaný na žaludeční prostředí a vyvolává zánět žaludeční sliznice. Je také schopen vyhnout se působení imunitních mechanismů a adhezí na žaludeční epitel si zajistit dostatek živin. Produkuje řadu látek, které indukují lokální zánětlivou odpověď, zahrnující reakci neutrofilů, T a B lymfocytů, plazmatických buněk makrofágů a žírných buněk. *Helicobacter pylori* není invazivní, ale žaludeční epitel infikovaných osob obsahuje zvýšené množství cytokinů, především IL-8, který aktivuje chemotaxi neutrofilních leukocytů [4].

Helicobacter pylori indukuje mohutnou systémovou a slizniční imunitní odpověď, ale produkce protilátek nevede k eradikaci infekce, může však přispět ke tkáňovému poškození [4].

2.6. Epidemiologie.

Helicobacter pylori se vyskytuje na celém světě a prevalence má výrazné geografické i populační rozdíly. Socioekonomické a hygienické podmínky hrají velkou roli v rozdílu mezi rozvojovými a rozvinutými zeměmi. Vysokou prevalenci působí nízká životní úroveň, špatná sanitace a přelidnění. Odhaduje se, že 60 až 80 % populace je infikováno *Helicobacter pylori*, ve vyspělých zemích je prevalence 15 až 40%, v ČR se odhaduje
50 % promořenost. Incidence i prevalence u mladších generací vyspělých států klesá, příčinou může být zlepšování sociálních podmínek v populaci.

Období, kdy dochází k získání infekce je typicky dětský věk a stoupá s přibývajícím věkem dítěte. Výskyt patologických změn u velké skupiny lidí nad 60 let souvisí s největší pravděpodobností s důsledky infekce v dětství a nižším životním standardem. Spontánní vymizení *Helicobacter pylori* ze žaludeční sliznice je velice vzácné, infekce u dospělé populace je chronická a nevymizí bez specifické terapie.

Přenos *Helicobacter pylori* z osoby na osobu probíhá fekálně-orální, orálně-orální nebo gastro-orální cestou. Možný je přenos z matky na dítě, přenos mezi sourozenci, rizikovým faktorem je těsný kontakt mezi jednotlivými členy, především vícečetných domácností v malém prostoru a také celková úroveň vzdělání. Přenos *Helicobacter pylori* v rodinách je pravděpodobně mnohem důležitější, než mezi dětmi třeba v kolektivních zařízeních [2,4,5,6].

2.7. Klinické aspekty.

2.7.1. Zánět žaludku.

Klinický průběh infekce je velmi variabilní, akutní infekce *Helicobacter pylori* způsobuje povšechnou gastritidu s hypoaciditou a je pouze velmi zřídka diagnostikována. Chronická gastritida se vyvine v podstatě u všech kolonizovaných lidí, ale u 80 - 90 % pacientů se neobjeví žádné příznaky. Rizikových faktorů vzniku gastritidy je kromě působení *Helicobacter pylori* mnohem více, jsou to alkohol, kouření, stres, typ stravy, některé již výše zmíněné léky, ale i věk. Důležitou roli také hraje individuální odolnost jedince [7].

2.7.2. Žaludeční a dvanáctníkový vřed.

Obecně se uznává, že *Helicobacter pylori* je hlavní etiologické agens vedoucí ke vzniku peptické vředové choroby. Asi U 6 - 20 % infikovaných osob dojde s odstupem času k tomuto onemocnění. U pacientů s dvanáctníkovými vředy byla infekce *Helicobacter pylori* prokázána u 90 % postižených, u nemocných s žaludečními vředy byl *Helicobacter pylori* prokázán pouze u 25 % pacientů. Eradikace *Helicobacter pylori* v těchto případech je v podstatě kauzální terapií. Po úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori* dochází k rekurenci peptického vředu u 2 - 4 % pacientů, na rozdíl od až 80 % pacientů, u kterých infekce přetrvává [2,4].

2.7.3. *Helicobacter pylori* a nádorová onemocnění.

Helicobacter pylori je uznán jako prekanceróza. Etiologie a patogeneze karcinomu žaludku má poměrně zřetelná stadia, která lze prokázat histologicky. Vývoj probíhá od fyziologické žaludeční sliznice, přes akutní a chronický zánět, atrofickou gastritidu, intestinální metaplazii, dysplazii až k adenokarcinomu žaludku. Celý proces je ovlivňován komplexem interakcí mezi *Helicobacter pylori*, prostředím, genetickými dispozicemi hostitele a molekulárními mechanismy [8].

V žaludku obvykle není přítomna lymfatická tkáň, k jejímu výskytu dochází při chronické infekci *Helicobacter pylori*. Souvislost s lymfomem žaludku je významná, *Helicobacter pylori* je nalézán u 72 - 98 % případů MALT lymfomu. Eradikační terapie *Helicobacter pylori* vede u většiny pacientů k úplné, nebo částečné regresi lymfomu v žaludku a je tak nezbytným terapeutickým postupem [2,9].

2.7.4. Extra - GIT onemocnění.

Zatím bez přesvědčivých důkazů se přepokládá působení infekce *Helicobacter pylori* u diabetes mellitus, kožních chorob různého charakteru, onemocnění kardiovaskulárního systému, syndromu náhlého úmrtí kojence, migrény, Crohnovy choroby, sideropenické anemie, idiopatické trombocytopenické purpury, kopřivky, růstové retardace ....[3,4,6].

2.8. Laboratorní diagnostika.

Rozlišujeme neinvazivní a invazivní laboratorní testy. K neinvazivním testům, kde není potřeba endoskopické vyšetření s odběrem bioptického vzorku, řadíme serologické vyšetření, dechový test a průkaz antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici. Ze získaného bioptického materiálu pak můžeme provést histologické, mikroskopické a kultivační vyšetření, rychlý ureázový test a molekulární metody.

Detekce protilátek v séru, které mohou přetrvávat velmi dlouho i po úspěšné eradikaci, se používá především pro epidemiologické účely a nelze ji použít pro kontrolu úspěšnosti léčby.

Průkaz antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici metodou ELISA je dobře dostupný test, jeho provedení je nenáročné, nezatěžuje pacienty a výsledky jsou spolehlivé. Je vhodný ke sledování úspěšnosti eradikační léčby.

Stanovení protilátek proti CagA antigenu, který je považován za důležitý marker virulence a jehož přítomnost znamená zvýšené riziko rozvinutí závažných onemocnění gastroduodenálního traktu včetně karcinomu žaludku. Vyšetření je indikováno u nemocných s chronickou gastritidou, vředovou chorobou, nádorů žaludku a MALT lymfomu [9].

Dechový test je založen na rozkladu orálně podané močoviny ureázou na amoniak a oxid uhličitý. Při analýze vydechovaného vzduchu se měří poměr mezi značeným a přírodním izotopem uhlíku. I rozdíl minimální je považován za pozitivní výsledek testu. Tento test může být falešně negativní po terapii jakýmikoliv antibiotiky, inhibitory žaludeční sekrece nebo bismutem, provádí se s několikatýdenním odstupem.

Pro invazivní vyšetření je nejlépe odebrat několik vzorků z antra i těla žaludku, při endoskopii zároveň dojde k posouzení stavu žaludeční sliznice, jejich event. změnám ve smyslu atrofie nebo intestinální metaplazie.

K histologickému vyšetření se používá stříbření metodou Warthin - Starry, či modifikované barvení podle Giemsy, stále častěji se používá barvení podle Genty, které zajistí kvalitní zobrazení okolní tkáně. Senzitivita a specificita histologického vyšetření je vysoká, okolo 90 %.

Rychlé ureázové testy jsou velmi rozšířené, levné, spolehlivé a s výsledkem do 24 hodin. Principem je změna zabarvení pH citlivého indikátoru při rozkladu močoviny na amoniak a oxid uhličitý. Bioptický materiál se z více míst žaludeční sliznice ukládá do malých zkumavek s tekutým, či polotuhým mediem. Někdy je test pozitivní za několik minut, ponechává se k definitivnímu výsledku 24 hodin. K testování účinku eradikační léčby je méně vhodný, tehdy je senzitivita pouze 60 %.

Kultivační vyšetření (viz výše) by mělo být doprovázeno mikroskopickým vyšetřením barvených preparátů podle Grama, či metylenovou modří. Používáme ho především při selhání eradikační léčby a izolované kmeny *Helicobacter pylori* podrobíme testům citlivosti na běžně používaná antibiotika [3].

2.9. Terapie.

V průběhu let 1997 - 2007 byly stanoveny výsledky tří Maastrichtských konsensuálních konferencí, jejichž cílem bylo určit indikace k léčbě a doporučit léčbu jako takovou. Konsensus evropský se však mnohdy liší od postupů národních a tak dochází k výrazným odlišnostem v pravidlech léčby.

Indikace k léčbě infekce *Helicobacter pylori* jsou absolutní - peptický vřed i v anamnéze, pangastritida, duodenitida, hyperplastické polypy, stav po resekci žaludku pro karcinom, MALT lymfom. Indikace relativní k eradiakční léčbě jsou - rodinná anamnéza vředové choroby a karcinomu žaludku, atrofická gastritida a intestinální metaplazie, jaterní cirhoza, erozivní gastritida. Indikací kontroverzní je především nález *Helicobacter pylori* bez jakýchkoliv příznaků a jiné preventivní předpoklady.

Přesto je u nás zvykem indikovat eradikační léčbu *Helicobacter pylori* vždy, kdy je infekce prokázána. Argumentem bývá kancerogenní potenciál *Helicobacter pylori*, byť preventivní efekt nebyl jednoznačně prokázán.

Většina infikovaných pacientů v našich podmínkách žádnou erozivní nebo nádorovou chorobou žaludku neonemocní. Masová eradikace infekce *Helicobacter pylori* se tak stává záležitostí komerční, zvláště když je podpořena cílenou kampaní. V rozporu s Maastrichtskými kriterii u nás není zvykem indikovat léčbu *Helicobacter pylori* u refluxní choroby jícnu, funkční dyspepsie, sideropenické anemie, chronické idiopatické trombocytopenické purpury a léčby nesteroidními antirevmatiky.

Léčbou první volby je trojkombinace inhibitor protonové pumpy (IPP), např. omeprazol, klarithromycin a amoxicilin (event. metronidazol), trvající 7 - 14 dní. Léčbou podle doporučení bývá čtyřkombinace - IPP, bismutový preparát, tetracyklin, metronidazol. U nás se nepoužívá pro nedostupnost preparátů bismutu. Při selhání dvou eradikačních kůr je indikována kultivace *Helicobacter pylori* z biopsie a stanovení antibiogramu izolovaného kmene *Helicobacter pylori* [3].

3. Praktická část - zpracování statistických dat.

3.1. Metodika.

S laskavým svolením jsem mohla nahlédnout do dokumentace pacientů gastroenterologické ambulance interního oddělení Psychiatrické léčebny v Havlíčkově Brodě a do gastroenterologické ambulance interního oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod.

Na obou pracovištích jsem chtěla zjistit:

- celkový počet pacientů s gastroduodenálními potížemi v období 2008 - 2010
- sociální postavení
- detekce *Helicobacter pylori* (% z celk. počtu, kdy se na něj myslí)
- jak se provádí průkaz *Helicobacter pylori* (protilátky, dechový test, detekce antigenu ve stolici, invazivně ...)
- úspěšnost kombinované léčby (eradikace *Helicobacter pylori)*
- počet recidiv
- počet pacientů s následnými komplikacemi (chronická gastritida, gastroduodenální vřed, adenokarcinom, ev. maligní lymfom),
- další faktory (anamnestické údaje), které se mohou podílet na vzniku komplikací , ústící v maligní zvrat
- komplikace mimo gastrointestinální trakt

Byla mi také poskytnuta řada ústních sdělení, která se týkala především praktických zkušeností, regionálních specifik a možného budoucího vývoje infekce *Helicobacter pylori*.

3.2. **Soubor pacientů gastroenterologické ambulance interního odd. PL Havlíčkův Brod.**

Ve sledovaném období v letech 2OO8 až 2O1O bylo v gastroenterologické ambulanci interního oddělení Psychiatrické léčebny v Havlíčkově Brodě vyšetřeno 760 pacientů ve věkovém rozmezí od 19 do 82 let. Tito pacienti byli odesláni z ostatních oddělení PL a ve většině případů to byli chroničtí pacienti, kteří jsou dlouhodobě soustředěni v jednotlivých uzavřených pavilonech PL s převážně psychickými chorobami a adekvátní dlouhodobou terapií psychofarmaky. Pacienti byli odesíláni do gastroenterologické poradny cíleně, především s všeobecnými diagnozami dyspepsie, zvracení , bolestmi břicha, pálení žáhy a nechutenstvím. Indikace k cílenému vyšetření prováděli lékaři psychiatři, jejichž objektivní nálezy vedly k provedení gastroenterologického vyšetření,ale také mnohdy jen reagovali na stesky a subjektivní pocity svých pacientů. Jen v menšině to byli pacienti, kteří přicházeli k vyšetření s cílenou diagnózou. Všichni pacienti byli vyšetření zkušeným internistou, primářem oddělení, nebo jeho kolegyní s příslušnou specializací.

Ze statistického výčtu a jednotlivých nálezů vyplývá, že z celkového počtu vyšetřených za zmíněné období, bylo 195 pacientů indikováno k odběru bioptického materiálu z vybraných míst sliznice žaludku nebo dvanáctníku k přímému průkazu přítomnosti *Helicobacter pylori*. V těchto případech byly na podkladě gastroskopického vyšetření stanoveny nejčastěji tyto diagnozy: hypetrofická gastropatie, antrální či korporální gastropatie, městnavá gastropatie, hemoragická gastropatie, hiátová hernie, refluxní zánět jícnu, intoxikace léky, hypersekrece žaludečních šťáv, bulbitis duodenalis, či polypóza. Žaludeční nebo dvanáctníkový vřed byl primárně stanoven pouze jednou, s těmito diagnózami pacienti přicházeli již cíleně. V roce 2008 a části roku 2009 byly biopsie vyšetřovány kultivačně.

Z technických, ekonomických a empirických důvodů pak v následujícím období začali vyšetřovat pomocí rychlotestu, který vykazoval včasnější a spolehlivější výsledky. V případech, kdy byly podle lékařů jasné známky a podezření na přítomnost *Helicobacter pylori*, byla léčba nasazena bezprostředně, ve sporných případech čekali na výsledky průkazu *Helicobacter pylori*.

Z celkového počtu 195 pacientů se přistoupilo k eradikační léčbě u 163 pacientů. Pouze u 80 pacientů bylo provedeno kontrolní vyšetření, u 9 pacientů

za sledované období bylo nutno přistoupit k opakované eradikační léčbě pro objektivní recidivu zánětlivého stavu. Zbylý počet 83 pacientů již nebyl v ambulanci vyšetřen, především pro zlepšení klinického stavu a ošetřující lékaři již nepovažovali za nutné provést kontrolní vyšetření, v některých případech pro překlad pacientů na jiná pracoviště, v ojedinělých případech pro úmrtí.

Za sledované období 2008 až 2010 došlo k diagnóze žaludečního nebo dvanáctníkového vředu ve 22 případech. 8 pacientů z tohoto počtu podstoupilo před delší nebo kratší dobou operační léčbu (Billroth I i II). Ostatní pacienti měli nebo mají indikovanou konzervativní léčbu a jejich stav je ve všech případech stabilizován. 2O pacientů z tohoto počtu podstoupilo eradikační léčbu. V 7 případech z 760 sledovaných pacientů byl diagnostikován maligní proces, ve všech případech karcinom, event. adenokarcinom žaludku, v 3 případech i jícnu. Ani u jednoho z těchto maligních procesů nebyl dokumentován vývoj od léčeného nebo neléčeného peptického vředu a tím prokázaná eventuální souvislost s *Helicobacter pylori*. Ve spojení s *Helicobacter pylori* nebyl dokumentován jiný typ nádorového onemocnění žaludku.

3.3. **Soubor pacientů gastroenterologické ambulance interního odd. Nemocnice Havlíčkův Brod.**

Protože v gastroenterologické ambulanci interního oddělení NHB je evidováno větší množství pacientů, než na pracovišti v PL HB, provedla jsem sledování pouze v letech 2009 a 2010, abych měla srovnatelný počet pacientů i v identickém věkovém rozložení, jako na pracovišti PL HB. V tomto období bylo vyšetřeno 1265 pacientů z komunity, někteří v průběhu hospitalizace v NHB. Tito pacienti byli odesláni do gastroenterologické ambulance především z ordinací praktických lékařů v okrese HB, menší část tvořili pacienti hospitalizovaní, kterým však eventuální kontrolní vyšetření bylo provedeno ambulantně. Pacienti přicházeli s dyspeptickými potížemi, zvracením, bolestí žaludku, pálením žáhy a 4 pacienti byli akutně vyšetřeni pro krvácení do žaludku. Všichni byli vyšetřováni zkušeným týmem specializovaných lékařů na kvalitně vybaveném pracovišti.

Z celkového počtu za zmíněné období bylo indikováno k provedení biopsie k průkazu *Helicobacter pylori* 346 pacientů. Po provedených endoskopiích byly stanoveny téměř identické diagnózy, jako u pacientů na pracovišti v PL HB. Zaznamenala jsem však vyšší počet pacientů, u kterých

byla provedena biopsie na průkaz *Helicobacter pylori* , u nichž byl stanoven normální nález sliznice žaludku a duodena. Jednalo se o 90 pacientů, u kterých byl proveden průkaz *Helicobacter pylori*, u 17 pacientů byl pozitivní. I u těchto pacientů byla provedena eradikační léčba s výrazným efektem (2 pacienti se na další návštěvu ambulance již nedostavili).

Lékaři tohoto pracoviště používali k průkazu přítomnosti *Helicobacter pylori* výhradně kultivační vyšetření, které se provádí v bakteriologické laboratoři oddělení společných laboratoří NHB. Součástí tohoto vyšetření je důkladné mikroskopické vyšetření homogenizovaného bioptátu, barveného metylenovou modří a Gramovým barvením a také komerční ureázový test. Jestliže je také biopsie zaslána na histologické vyšetření, je provedeno i stříbření vzorku na průkaz *Helicobacter pylori* . Se zahájením eradikační léčby lékaři vždy vyčkávají na výsledek vyšetření a ze statistického šetření lze konstatovat, že v případě negativního výsledku k antibiotické léčbě nepřistupují.

Z celkového počtu 346 pacientů, kterým byla odebrána biopsie, byl *Helicobacter pylori* diagnostikován u 93 pacientů. 165 pacientů mělo diagnózu obecně zánět gastroduodenálního traktu, 66 žaludeční nebo dvanáctníkový vřed, 12 s diagnózou reflux, 13 s praekancerózou nebo adenokarcinomem žaludku a u 90 pacientů byl normální nález a 17 z nich mělo pozitivní nález *Helicobacter pylori*, byli tedy kolonizováni bez jakýchkoliv příznaků. U všech 93 pacientů s pozitivním nálezem *Helicobacter pylori* bylo přistoupeno k eradikaci , 34 bylo s provedením kontroly zhojeno, 5O bez kontroly zhojeno (tito pacienti se již nedostavili nebo již nebyli pozváni, předpokládá se, že již nemají problémy), u 7 pacientů musela být provedena opakovaná eradikace *Helicobacter pylori* a potvrzena další kontrolou negativita. U 9 případů se pacient nedostavil, nebo zemřel.Pouze v jednom případě bylo přistoupeno k eradikační léčbě i když nebyl *Helicobacter pylori* prokázán.

Ve sledovaném období 2009 - 2010 bylo dignostikováno 66 pacientů s žaludečním nebo dvanáctníkovým vředem, 28 z nich bylo *Helicobacter pylori* pozitivních, všichni byli léčeni trojkombinací a dále konzervativně. V případech, kdy se *Helicobacter pylori* neprokázal, nebylo přistoupeno ani v jednom případě k preventivní eradikaci.

Z celkového počtu 1265 vyšetřených pacientů byla diagnostikována atrofie žaludeční sliznice v 9 případech, ve dvou případech byl *Helicobacter pylori* pozitivní a po jeho eradikaci byl stav pacientů zhojen, intestinální metaplasie ve 2 případech, polypoza také ve dvou případech. Tedy 13 pacientů mělo nějakou

formu prekancerozy a u 6 pacientů byl diagnostikován adenokarcinom žaludku, v jednom případě i s karcinomem jícnu, ani v jednom případě nebyl kultivován *Helicobacter pylori*. Pro úplnost byl v tomto souboru pacientů diagnostikován karcinom tlustého střeva a také Crohnova choroba. Ani u jednoho z těchto maligních procesů nebyl dokumentován vývoj od léčeného nebo neléčeného peptického vředu a tím prokázaná eventuální souvislost s *Helicobacter pylori* . Stejně nebyl dokumentován jiný typ nádorového onemocnění žaludku.

3.4. Vyhodnocení statistických dat.

Tabulka č.1 - celkový přehled výsledků.

	Celkový počet pacientů	Sociální postavení	Počet pacientů indikovaných ke gastroskopii	Způsob Průkazu Helicobacter pylori	Počet eradikovaných pacientů	Kontrolní vyšetření	Bez kontrolního vyšetření	Eradikace neprovedena
PL interní odd.	760	Pacienti PL dlouhodobě hospitalizovaní	195 25,7 %	Rychlotest, kultivace	163 **86,6%**	80 49,1%	83 50,9%	0
HNB interní odd.	1265	Pacienti z komunity	346 27,4%	Kultivace	93 **26,9%**	34 36,6%	5O 53,8%	9 **9,7%**

Tabulka č.2 - celkový přehled výsledků (pokračování).

	Počet opakovaných eradikací	Gastroduodenální vřed	Gastroduodenální vřed Hp pozitivní	Praekanceróza žaludku	Karcinom žaludku
PL Interní odd.	9 5,5 %	22 **2,9%**	20 **91 % !**	3 **0,4%**	**7** **0,9%**
HNB Interní odd.	7 7,5%	66 **5,2%**	28 **42,2 % !**	13 **1,0%**	**6** **0,5%**

Procentuální vyjádření je vztaženo k celkovému počtu pacientů v dané ambulanci a celkovým počtům dílčích sledovaných ukazatelů. V tomto smyslu

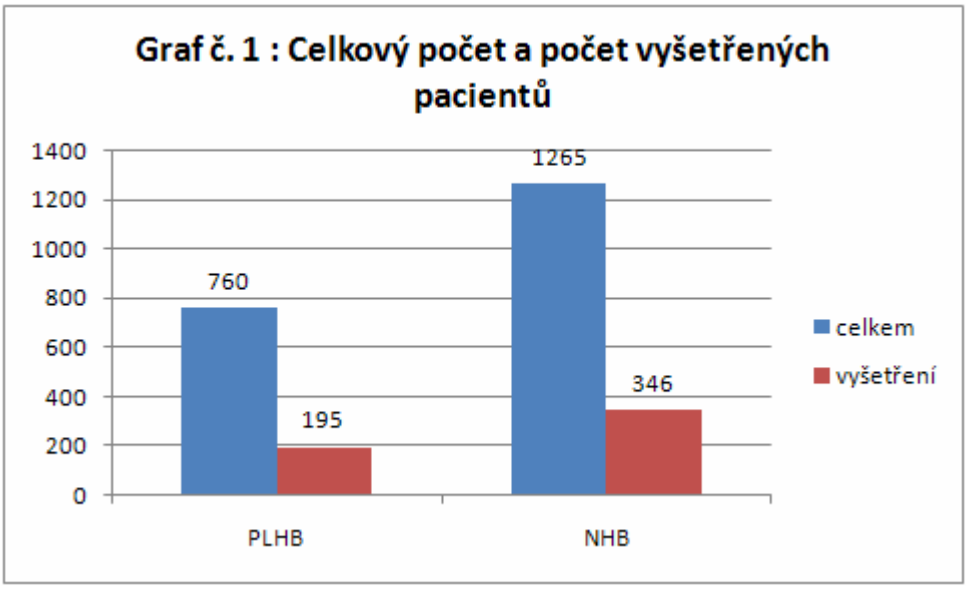
se počet pacientů k eradikaci *Helicobacter pylori* na obou pracovištích významně liší, což vychází z rozdílného přístupu lékařů ke klinickým a laboratorním aspektům a strategii léčby. Počty kontrolních vyšetření se také zásadně liší na obou pracovištích, stejně jako u neprovedených eradikací *Helicobacter pylori*. Naopak počet opakovaných eradikací se mnoho neliší. Následné komplikace se na těchto pracovištích neodchylují, až na adenokarcinom žaludku, což však může být i chyba malých čísel.

Faktory, které označujeme jako praekancerozy - atrofická gastritida, intestinální metaplazie a polypoza, byly pečlivě zaznamenány a provedena adekvátní léčba. Karcinom žaludku nebyl v žádném případě dokumentován od prvních zánětlivých příznaků, vždy se jednalo o rozvinuté příznaky, dříve neléčené. Také nebyl zaznamenán žádný případ MALT lymfomu žaludku a komplikace mimo gastrointestinální trakt v souvislosti s *Helicobacter pylori.*

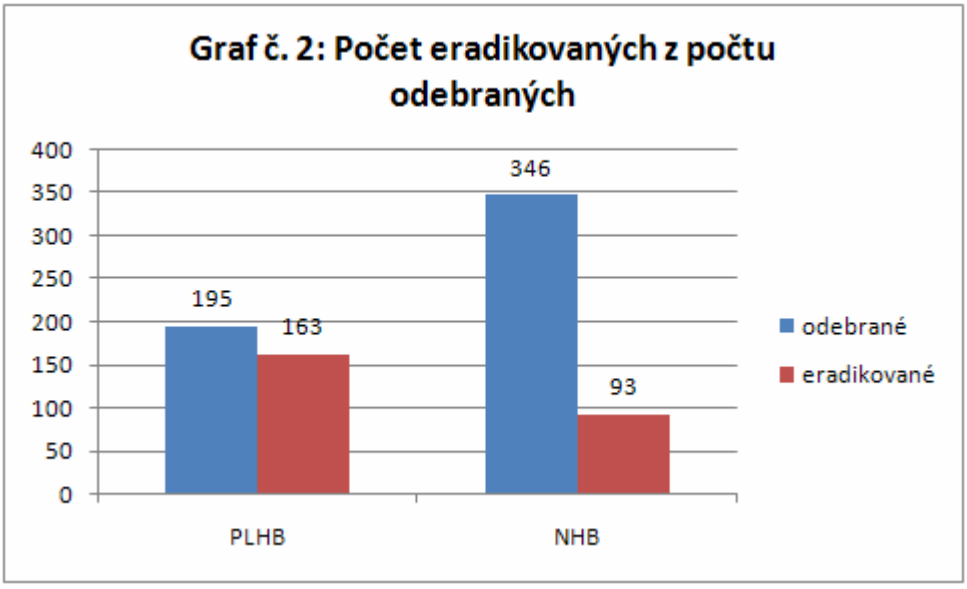
Hodnocení obou souborů pacientů na těchto pracovištích přináší několik zajímavých poznatků a výsledků. V roce 2000 byla provedena kolektivem lékařů IKEM [15] studie s podobným souborem pacientů, kdy bylo provedeno 1784 gastroskopií u 1321 pacientů, test k průkazu *Helicobacter pylori* proveden u 813 pacientů (61,5%), což je mnohem větší počet, než u mnou sledovaných souborů (25,7%, resp. 27,4%) a zjištěna celková prevalence *Helicobacter pylori* 29,8 %. Procentuální zastoupení u normálních gastroskopických nálezů, zánětlivých, vředových a nádorových diagnóz je srovnatelná s mými nálezy. Studie z roku 2002 [16] zjistila 32 % pozitivitu *Helicobacter pylori* u všech testovaných pacientů, což koresponduje s výsledky v ambulanci NHB. U souboru PL HB nelze srovnat, protože k eradikaci *Helicobacter pylori* bylo přistupováno i empiricky.

Sociální postavení pacientů obou souborů je odlišné, v případě skupiny klientů PL HB se nechaly předpokládat výrazně horší výsledky v epidemickém výskytu *Helicobacter pylori* a výrazně vyšší procento bezpříznakových nosičů. Statistická šetření však tento předpoklad nepotvrdila. Kvalita a podmínky života pacientů PL HB se tak významně zlepšily v posledních letech, že se velmi přibližují životu pacientů v komunitě. Pokoje pro deset a více pacientů a špatné hygienické podmínky jsou již minulostí, komfort pacientů je na vysoké úrovni.

Počet pacientů z celkového počtu, kteří jsou indikováni k vyšetření *Helicobacter pylori* je procentuálně na obou pracovištích téměř shodný, způsob průkazu *Helicobacter pylori* je invazivní, i když je bioptický materiál vyšetřován různými metodami.

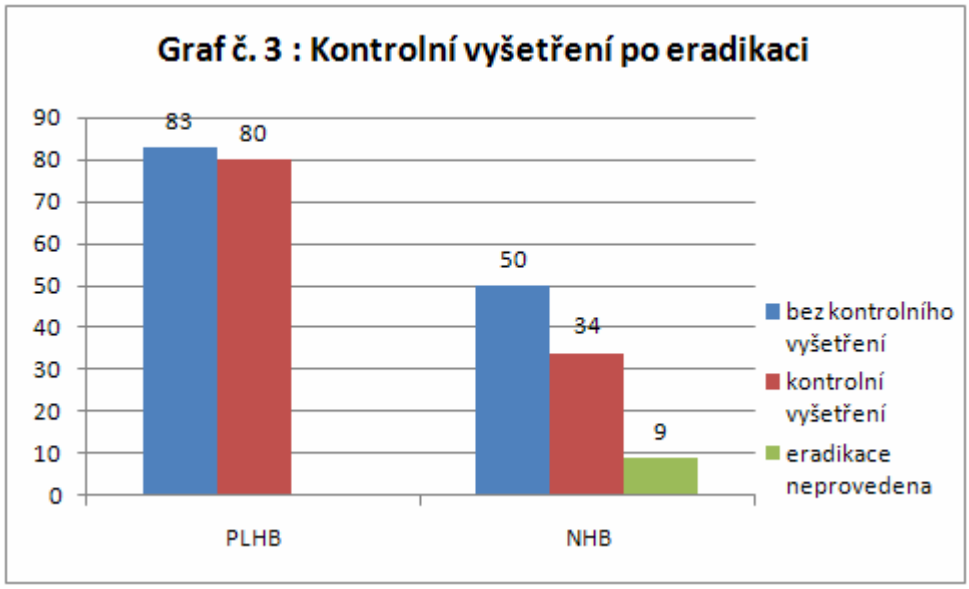


Zásadní rozdíl na těchto pracovištích je přístup k eradikaci *Helicobacter pylori* u vybraných pacientů. Zatímco v ambulanci PL HB je téměř 84% pacientů ordinována eradikační léčba, i když není potvrzena přítomnost *Helicobacter pylori* a lékař velmi často postupuje empiricky, v ambulanci NHB jsou pacienti léčeni trojkombinací pouze ve 27% případů indikovaných k bioptickému vyšetření *Helicobacter pylori*.



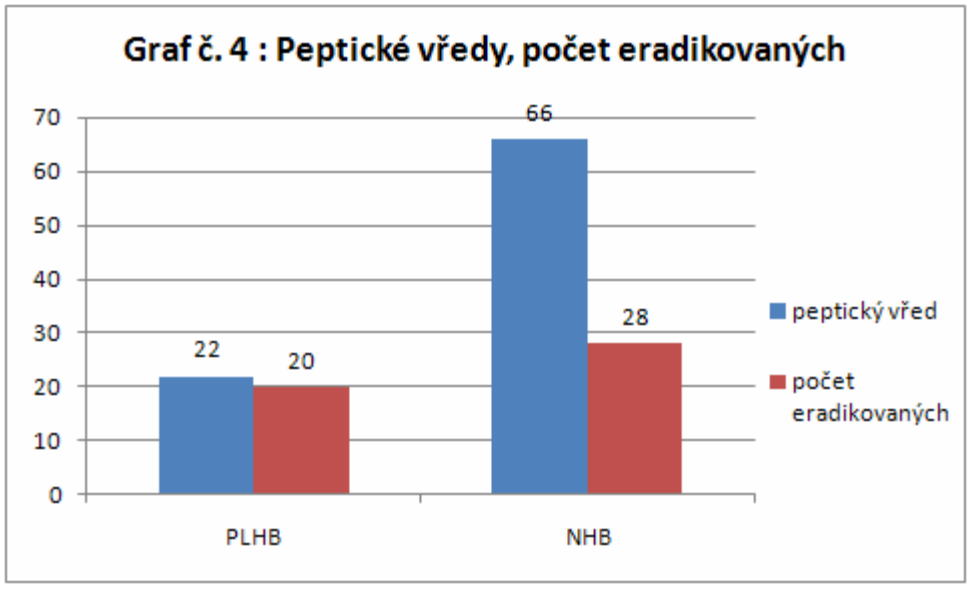
Pacient je eradikován pouze v případě, že je prokázán *Helicobacter pylori*. To je zásadní rozdíl v přístupu k eradikaci na těchto pracovištích.

Ambulance PL HB provádí kontrolní vyšetření ve 49% léčených pacientů proti 37% léčených pacientů v NHB. Tuto skutečnost lze přisoudit zvýšené kontrole pacientů po empiricky zavedené terapii.



Rozdíl je také u primárně neprovedených eradikací *Helicobacter pylori*, v ambulanci NHB je to 9 % z výše uvedených důvodů, na pracovišti PL HB ve sledovaném období není ani jeden případ. Souvisí to pravděpodobně se zvýšeným dohledem a režimem nad pacienty z PL HB a tím vyšší disciplinovanosti.

Komplikace infekce *Helicobacter pylori*, především gastroduodenální vřed, je podstatně vyšší (5,2%) u pacientů v NHB. Jedná se o 66 pacientů, ale pouze 28 z nich absolvovalo eradikační léčbu na podkladě vyšetření *Helicobacter pylori* a představuje to pouze 42,2%. Ambulance PL HB registruje tuto komplikaci u 2,9% pacientů, což představuje 22 pacientů, z nichž 20 podstoupilo eradikační kůru, to je 91%. To je zásadní rozdíl mezi oběma pracovišti.



Tato skutečnost pravděpodobně souvisí s vyšším podílem vedlejších nepříznivých vlivů u pacientů z komunity, např. alkoholu, kouření, v mnoha případech nekontrolované užívání rizikových léků, větší stres a dietní chyby. Dlouhodobě hospitalizovaní pacienti v PL HB mají pravidelný stravovací režim, kontrolu aplikovaných léků, přístup k alkoholu je výrazně limitován. Tento trend se týká i výskytu praekanceroz [14].

Diagnoza adenokarcinomu žaludku má opačný výskyt, u pacientů PL HB je to 0,9%, v ambulanci NHB 0,5% případů z celkového počtu vyšetřených pacientů za sledované období. Tuto skutečnost lze možná vysvětlit v mnoha případech nedostatečnou lékařskou péčí, zanedbáním prevence, obtížného přístupu k psychiatrickým pacientům před jejich hospitalizací a dalším faktorům, které vedou ke vzniku adenokarcinomu žaludku.

4. Diskuse.

Porovnat moje výsledky s okolním světem bylo v mnoha ohledech obtížné. I když nebylo mým cílem stanovit prevalenci infekce *Helicobacter pylori* v našich podmínkách, zaujala mě rozsáhlá studie v české populaci v roce 2006 na rozsáhlém souboru pacientů, kdy byla zjištěna hodnota 41,6% v širokém rozmezí všech věkových skupin[17]. Potvrzení názoru, že prevalence infekce *Helicobacter pylori* stoupá s věkem a všeobecně klesá s časem, v tomto případě s desetiletým odstupem, potvrdila studie v roce 2007 v Rusku [18]. V roce 1998 proběhla na menším souboru pacientů studie seroprevalence s průměrnou hodnotou 38% pozitivních, 18% v souboru dvacetiletých a 53% v populaci sedmdesátiletých pacientů [19].

Zajímavým poznatkem je skutečnost, že na rozdíl od obou našich pracovišť je v okolním světě zlatým standardem převážně dechový test, který je v našich podmínkách považován za ekonomicky nevýhodný.

Úspěšnost eradikace *Helicobacter pylori* je na obou pracovištích nižší, než v ostatních vyspělých zemích, kde se opakování pohybuje v rozmezí1,5 -2,7 %, respektive 1,2 - 1,5 %. V rozvojových zemích naopak rekurence stoupá až ke 13% [20,21]. Naše sledovaná pracoviště se pohybují v rozmezí 5,5 - 7,5 %.

Studie z jiných pracovišť vykazují výrazně vyšší procento pacientů s peptickým vředem, u kterých je prokázán *Helicobacter pylori* . Jedná se o 74 - 95,7 % těchto nemocných na pracovištích v Evropě a Asii [22,23,24,25]. Tomuto stavu zcela odpovídají výsledky PL HB (91 %), ale výrazně se liší v NHB (42,2 %).

Výrazně vyšší je podíl pacientů s adenokarcinomem, než na obou našich pracovištích[26].

5. Závěr.

Z údajů, která jsem získala na obou gastroenterologických pracovištích a porovnala se zahraničními daty lze konstatovat a vyvodit tyto skutečnosti:

1. I když se jednalo o velké soubory pacientů s rozdílným sociálně - společenským postavením, odlišnou strategií léčby a kontrolních vyšetření na těchto pracovištích, ale stejným zaměřením, některé postupy a výsledky jsou odlišné. Týká se to především počtu eradikovaných pacientů a počtu infikovaných pacientů s *Helicobacter pylori* s gastroduodenálním vředem.

2. Statistický přehled však neprokázal výrazný rozdíl v efektivitě eradikace, jestliže je na jedné straně kladen důraz především na klinické zkušenosti a empirickou terapii a na druhé straně je přikládána velká váha laboratornímu průkazu *Helicobacter pylori*.V souvislosti se zahraničními zdroji obě pracoviště vykazují srovnatelné výsledky.

3. Statistické šetření potvrdilo, že velké procento pacientů jsou nosiči *Helicobacter pylori* v gastrointestinálním traktu, ačkoliv se neprokáže klinický efekt. Strategie eradikace *Helicobacter pylori* ve všech takových případech je diskutabilní a je v rozporu s oficiálním doporučením gastroenterologické společnosti ČS JEP.

4. Pacienti s žaludečním nebo dvanáctníkovým vředem představují významnou část pacientů obou pracovišť, jsou pravidelně kontrolováni i po eradikaci *Helicobacter pylori* a je dlouhodobě aplikována specifická terapie. Lze také konstatovat, že kromě *Helicobacter pylori* představují rizikové faktory vzniku peptických vředů i další známé faktory, jako jsou alkohol, kouření, špatné stravovací zvyky a aplikace rizikových léků. V anamnéze se tyto skutečnosti objevují, i když se domnívám, že tyto důležité údaje nejsou vždy dostatečně vyžadovány a zaznamenány.

5. Podstatně nižší podíl *Helicobacter pylori* pozitivních peptických vředů v ambulanci NHB než v PL HB i na pracovištích ve světě, nutí k zamyšlení, zda by kultivační vyšetření nemělo být ještě standardně doplněno dalším, pravděpodobně neinvazivním testem.

6. Praekancerozy a adenokarcinom žaludku jsou velmi pečlivě sledovány u těchto pacientů, diagnóza je vždy histologicky potvrzena. Zajímavým poznatkem je výjimečný výskyt *Helicobacter pylori* na takto postižené sliznici žaludku u pacientů obou pracovišť.

7. Jiné formy nádorového postižení gastrointestinálního traktu nebyly zaznamenány u obou souboru pacientů ani v jednom případě. Souvislost a komplikace s *Helicobacter pylori* mimo gastrointestinální trakt byla dokumentována pouze v jednom případě a jednalo se o Crohnovu chorobu u pacienta na pracovišti v NHB a tato skutečnost nebyla dále hlouběji diskutována.

6. Použité zkratky.

GIT	gastrointestinální trakt
PL HB	Psychiatrické léčebna Havlíčkův Brod
NHB	Nemocnice Havlíčkův Brod
HCl	kyselina chlorovodíková
MALT	mucosa associated lymphoma tissue
pH	koncentrace vodíkových iontů
TNF	tumor nekrotizující faktor
ČS JEP	Česká společnost Jana Evangelisty Purkyně

7. Seznam použité literatury a zdrojů.

1. www.medicina.cz
   http://nova.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=2393
   Viník má jméno Helicobacter pylori.
   J.Hořejší, 8.12.1999.

2. 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. V. Plesník.

3. Helicobacter pylori - současný stav
   Farmakoterapeutické informace 4
   Tempus Medicorum 5/2010, časopis ČLK

4. Josef Sýkora : Helicobacter pylori a gastrointestinální projevy u dětí.
   Pediatr.praxe, 2006, 2, 68-74.

5. M.Bednář a spol. : Lékařská mikrobiologie
   Marvil 1996, 143, 285.

6. Postgraduální medicína
   http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/infekce-helicobacter-pylori-a-extraintestinalni-choroby/
   J.Bureš, S.Rejchrt : Infekce Helicobacter pylori a extraintestnální choroby.

7. http://nemoci.vitalion.cz/gastritida
   Gastritida.
   Vitalion 2011.

8. J.Mačák, J.Mačáková: Patologie.
   Grada Publishing 2004
   Karcinom žaludku s.23O - 232.

9. P.Klener : Maligní lymfomy trávicího traktu.
   Vnitřní lékařství 2009, 55(Suppl 1), S74-S76.

10. BLOT Helicobacter pylori IgG
informační leták TEST - LINE s.r.o.

11. M.Štefanová : Epidemiologie,screening, současná diagnostika a staging karcinomu žaludku.
http://www.hpb.cz/index.php?pId=08-1-09
M.Štefanová 2008.

12. D.Greenwood a kol. : Lékařská mikrobiologie
Přehled infekčních onemocnění : patogeneze,imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie.
Grada, Avucenum 1999, s. 306-309.

13. Encyclopedia of Micribiology, volume 2 D-L, p. 247-250
Academic Press, Inc. Harcourt Brace Jovanovich Publishers 1992.

14. Ústní sdělení.

15. Martínek J., Hucl T., Špičák J. : Prevalence infekce Helicobacter pylori u některých onemocnění jícnu, žaludku a dvanáctníku, retrospektivní analýza.
Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2003, ročník 57, č.6, s.228-232.

16. Fixa B., Komárková o., Nožička Z. : Dlouhodobé sledování nemocných s funkční žaludeční dyspepsií. Závislost obtížína infekci Helicobacter pylori ?
Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie, 2002, r.56, č.5, s 117-176.

17. Bureš J., Kopáčová M. et all: Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic.
Helicobacter 2006 Feb.11(1): 56-65.

18. Tkachenko M.A. et all: Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia.
J.Pediatric Gastroenterol.Nutr. 2007 Oct,45(4):428-32.

19. Lin S.K. et all: Prevalence of Helicobacter pylori in a representative Anglo-Celtic population of urban Melbourne.
J.Gastroenterol.Hepatol. 1998 May, 13(5):505-510.

20. Pest P.S. et all: Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in the Republic Argentina.
Acta Gastroenterol Latinioam.1999, 29(5):297-305.

21. Niv Y.,Hazari R.: Helicobacter pylori recurrence in developmentand developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication.
Helicobacter, 2008 Feb, 13(1):56-61.

22. Adachi M. et all.: Reinfection rate following effective therapy against Helicobacter pylori infection in Japan.
J.Gastroenterol. Hepatol. 2002 Jan, 17(1): 27-31.

23. Santos I.S.et all: Validity of an epidemioliogic instrument for H.Pylori screening among dyspeptic patients.
Rev.Saude Publica 2009 Aug, 43(4):639-46.

24. Vu C.,Ng Y.Y.: Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease in a Singapore hospital.
Singapore Med.J. 2000 Oct, 41(10): 478-81.

25. Arroyo M.T. et all: The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti-inflamatory drugs use in negligible in southern Europa.
Helicobacter 2004 Jun,9(3): 249-54.

26. Boixeda D. et all: Prevalence of Helicobacter pylori infection in sympto-matic adults.
Rev.Esp. Euferm.Dig. 1994 Aug.86(2): 569-76.