

Jera Jeruc¹

Helicobacter pylori in z njim povezane bolezni

Helicobacter pylori and Associated Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Helicobacter pylori*, gastritis, ulkusna bolezen, karcinom želodca, histološka diagnoza

Pred nekaj več kot dvajsetimi leti sta Barry Marshal in Robin Warren iz želodca človeka izolirala spiralno bakterijo *Helicobacter pylori* in za svoje odkritje leta 2005 prejela Nobelovo nagrado za področje fiziologije in medicine. Danes okužba s *Helicobacter pylori* velja za povzročitelja najpogostejše oblike kroničnega gastritisa, saj je okuženih več kot 50 % svetovnega prebivalstva, okuženost pa je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom. Okužba običajno, če ni zdravljena, vztraja vse življenje, a je kar pri 80 % asimptomatska. Morfološko je gastritis, ki ga povzroča *Helicobacter pylori*, kronični aktivni gastritis, kar pomeni kombinacijo infiltracije lamine proprie s plazmatkami in limfociti ter infiltracijo vratov žlez z nevtrofilnimi granulociti. Limfociti v lamini propriji lahko tvorijo limfatične folikle, kar daje endoskopsko značilen nodularni videz sluznice. Okoli 10–20 % okuženih razvije ulkusno bolezen želodca ali dvanajstnika. Kronično vnetje želodčne sluznice, povzročeno z bakterijo *Helicobacter pylori*, vodi v nastanek multifokalnega atrofičnega gastritisa in intestinalne metaplazije, histoloških sprememb, ki veljajo za predhodne spremembe intestinalnega tipa adenokarcinoma želodca. Svetovna zdravstvena organizacija zato uvršča bakterijo *Helicobacter pylori* med karcinogene 1. razreda. Prav tako je večina primarnih MALT limfomov želodca povezana z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*. Diagnozo *Helicobacter pylori* gastritisa lahko postavimo iz vzorcev sluznice, odvzetih ob endoskopski preiskavi (histološki pregled prizadete sluznice, hitri ureazni test, kultivacija bakterij, dokaz bakterij s dokaz bakterij s polimerazno verižno reakcijo (PCR)) ali pa s pomočjo neinvazivnih metod (dihalni ureazni test, serološke preiskave). Za zdravljenje uporabljamo kombinacijo zaviralcev protonske črpalke in več vrst antibiotikov. Zaradi pojava odpornosti bakterije na antibiotike pa se v zadnjem času znanstveniki intenzivno ukvarjajo z razvojem cepiva, ki bi preprečilo okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*.

433

ABSTRACT

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, gastritis, ulcer disease, gastric cancer, histology

Helicobacter pylori, a spiral shaped pathogenic bacterium, was first isolated by Barry Warren and Robin Marshall about 20 years ago, earning them a Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2005. More than 50 % of the world population harbour *Helicobacter pylori* in their upper gastrointestinal tract and *Helicobacter pylori* infection is now accepted as the cause of the most common form of chronic gastritis. The prevalence of infection inversely correlates with socioeconomic status. When not treated, the infection will persist in the stomach of most people for decades, but as much as 80 % of infected individuals will never experience clinical symptoms despite having chronic gastritis. Histology shows active chronic inflammation with infil-

¹ Doc. dr. Jera Jeruc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; jera.jeruc @mf.uni-lj.si

tration of the lamina propria by lymphocytes and plasma cells, and infiltration of the mucous neck region by neutrophils. Lymphoid follicles can develop, sometimes causing mucosal nodularity on endoscopy. Approximately 10–20 % of those colonized by *Helicobacter pylori* ultimately develop gastric and duodenal ulcers. It is also widely accepted that the infection is the triggering factor for multifocal atrophic gastritis and intestinal metaplasia, i.e. the changes that increase the risk for the intestinal type of gastric cancer. *Helicobacter pylori* has been classified as a type I (definite) carcinogen by the WHO. Furthermore, most of the gastric MALT lymphomas are associated with *Helicobacter pylori* infection. The diagnosis of *Helicobacter pylori* infection is based on methods requiring gastric mucosa obtained by endoscopy (histology, rapid urease test, culture, polymerase chain reaction (PCR)) or non-invasive methods (serology, urea breath test). Its therapy consists of a combination of proton-pump inhibitors and various antibiotics. Because of antimicrobial resistance, there are attempts to develop a vaccine that would prevent infection with *Helicobacter pylori*.

UVOD

Že v začetku 20. stoletja so raziskovalci v želodcih oseb, od katerih so nekatere imele peptični ulkus ali karcinom želodca, opisovali spiralne bakterije. Ker pa so spiralne bakterije našli tudi pri ljudeh brez kakršnihkoli težav, je do začetka 80. let prevladovalo mišljenje, da gre za prekomerno namnožene bakterije (angl. *bacterial overgrowth*) ali kontaminacijo hrane. Pred nekaj več kot dvajsetimi leti pa sta gastroenterolog Barry Marshal in patolog Robin Warren iz želodca človeka izolirala spiralno bakterijo, ki so jo kasneje poimenovali *Helicobacter pylori* (HP) (1). S poskusi na sebi in prostovoljcih sta pokazala, da se bakterije lahko naselijo v želodcu ter povzročijo vnetje želodčne sluznice. Nadaljnje raziskave so pokazale, da je okužba s HP povezana s številnimi boleznimi zgornjih prebavil, kot so kronični gastritis, ulkusna bolezen, limfom želodca tipa MALT ter karcinom želodca (2–4). Za svoje odkritje sta Robin Warren in Barry Marshal leta 2005 prejela Nobelovo nagrado za področje fiziologije in medicine.

Mikrobiološke značilnosti bakterije *Helicobacter pylori*

HP je gramnegativna mikroaerofilna bakterija, ki meri 2–4 µm v dolžino in 0,5–1 µm v širino. Običajno je upognjena ali spiralno zavita, lahko tudi paličasta, po dolgotrajnem antibiotičnem zdravljenju pa tudi kokoidna. Ima 2–6 unipolarnih bičkov, dolgih 3 µm, ki ji omogočajo hitro gibanje po viskozni teko-

čini, kakršna je sluz na površini želodčne sluznice (5, 6).

Rod *Helicobacter* spada v družino *Helicobacteriaceae* iz reda *Campylobacteriales*. V ta rod štejemo več kot 20 vrst, ki se delijo na želodčne in enterohepatične. Želodčne vrste roda *Helicobacter* so prilagojene negostoljubnim razmeram na površini želodčne sluznice. Vse izločajo encim ureazo, ki razgrajuje ureo na amoniak in bikarbonatni ion ter tako omogoča preživetje v zelo kislem okolju želodca (7).

Bakterijski genom vsebuje zapis za okoli 1500 genov, odvisno od seva. V primerjavi z drugimi bakterijami je HP genetsko zelo heterogena bakterija, kar je verjetno posledica prilagoditev na razmere v želodcu gostitelja in na njegov imunski odziv (8). Je zelo dobro prilagojena na razmere na površini želodčne sluznice, nima pa nekaterih biosintetskih poti, ki jih najdemo v manj specializiranih bakterijah. Bakterije so ureaza, katalaza in oksidaza pozitivne, kar pogosto uporablja mo pri testih za dokazovanje njihove prisotnosti.

Med želodčne vrste rodu *Helicobacter* štejemo tudi *Helicobacter heilmannii*, ki so jo izolirali predvsem pri psih, mačkah ter nekaterih primatih, v redkih primerih pa jo najdemo tudi pri ljudeh z gastritisom (9). Bakterija je kot HP gramnegativna, ureaza pozitivna, je pa dvakrat daljša in tesneje zavita kot HP, tako da jo je moč tudi svetlobno mikroskopsko ločiti od HP (10). Okužba s *Helicobacter heilmannii* pri ljudeh lahko povzroči gastritis in dispeptične težave, v posameznih primerih pa

celo ulkusno bolezen, čeprav je vnetje običajno manj intenzivno kot pri okužbi s HP (11).

Epidemiologija

S HP se okužimo večinoma v otroštvu, okužba pa, če ni zdravljena, vztraja vse življenje. V nekaterih državah nerazvitega sveta je s HP okuženih več kot 80 % prebivalcev, tudi mladih, v razvitem svetu pa je pogostost manj kot 40 % in pada (12, 13). Pri otrocih in mladih je nizka, s starostjo pa narašča, kar pa je bolj verjetno odraz večje pojavnosti v preteklosti in ne okužbe v starosti (13). Okuženost je povezana z nižjim socialno-ekonomskim statusom, predvsem z življenjskimi razmerami v otroštvu. Z odstranjevanjem bakterije iz okolja, zdravljenjem okužbe, boljšo higieno in bivalnimi razmerami se okuži čedalje manj otrok in tako pogostost v razvitem svetu počasi pada (14–18). V Sloveniji smo v zadnjih petnajstih letih opazili prepolovitev pogostosti okužbe, ki po nekaterih podatkih v povprečju znaša dobrih 25 %, v populaciji starejših od 60 let pa dobrih 50 % (19).

Natančen mehanizem prenosa ni znan. Gostitelji bakterije HP so človek in nekateri drugi primati, le redko so bakterijo izolirali tudi pri hišnih ljubljenceh. Okužba se lahko prenaša iz človeka na človeka oralno-oralno ter fekalno-oralno, saj bakterija preživi prehod skozi črevo. Prenos je možen tudi preko predmetov, okuženih z izbruhano vsebino ter iatrogeno ob neustrejni sterilizaciji endoskopskih instrumentov (20). Do okužbe običajno pride v zgodnjem otroštvu, verjetno s prenosom od ožjih družinskih članov (17).

Patogeneza okužbe s HP

HP vedno povzroči histološke spremembe v želodčni sluznici, vendar ima le manjšina okuženih tudi klinične težave. Okoli 10–20 % okuženih razvije ulkusno bolezen, 1–2 % pa karcinom želodca (21, 22). Verjetnost, da bo okužba povzročila klinične težave, je odvisna od različnih lastnosti bakterije in gostitelja ter drugih dejavnikov okolja.

V zgodnjih fazah okužbe pomembno vlogo igrajo proteaze in ureaze. Prve razgrajujejo viskozni mucin na površini želodčne sluznice in s tem olajšajo gibanje proti bolj nevtralnemu pH tik nad epitelnimi celicami

želodčne sluznice. Amoniak, ki nastaja iz uree ob delovanju ureaze, zvišuje pH v neposredni bližini bakterij, ima pa tudi citotoksični efekt na epitelne celice želodčne sluznice. Aktivnost ureaze se med posameznimi sevi HP močno razlikuje (23, 24).

Bakterije HP se gibljejo po viskozni sluzi na površini epitelnih celic in se pritrjujejo na apikalne membrane foveolarnih celic z adhezijskimi proteini – adhezini. BabA je bakterijski membranski protein, ki se veže na karbohidratne skupine na površini epitelnih celic. Le-te so zelo polimorfne in razlike med posamezniki lahko vplivajo na dovzetnost za okužbo (25, 26).

Okoli 50 % sevov HP izloča VacA, vakuolizirajoči citotoksin, ki povzroči nastanek por na membranah epitelnih celic ter tako omogoči izločanje uree in anionov iz epitelnih celic želodčne sluznice, poleg tega pa na celice deluje tudi proapoptotično. VacA prodira tudi globlje v sluznico ter zavira delovanje vnetnic. Nekateri polimorfizmi gena VacA povzročajo hujšo obliko bolezni in so povezani z razvojem ulkusne bolezni in karcinoma želodca (25, 26).

Gen CagA (angl. *cytotoxin-associated gene A*), ki je prisoten v približno 50–70 % sevov HP v razvitem svetu, je označevalec prisotnosti zaporedja dolžine okoli 40 kb parov, imenovanega PAI, ki vsebuje zapis za od 27 do 31 genov. Bolniki, okuženi s CagA-pozitivnimi sevi, imajo intenzivnejši imunski odziv in večje tveganje za razvoj ulkusne bolezni in karcinoma želodca. Gen OipA, ki se nahaja blizu zaporedja PAI, nosi zapis za membranski protein, povezan s povečanim izražanjem proinflammatoryh citokina, interlevkin-8 (IL-8) (25, 26).

Intenzivnost vnetja pri okužbi s HP je odvisna ne samo od lastnosti bakterij, temveč tudi od imunskega odziva okuženega in od dejavnikov okolja, kot je npr. prekomeren vnos soli (25, 26). Na bakterijsko okužbo se gostitelj lahko odzove z različnim imunskim odgovorom. Imunski odgovor Th1 se sproži pri okužbi z znotrajceličnimi patogeni, imunski odgovor Th2, ki se kaže predvsem s tvorbo protiteles, pa je značilen za okužbe z zunajceličnimi patogeni. Infekcija s HP izzove celični in humoralni imunski odziv, vendar pa nasprotno od pričakovanega pride predvsem do imunskega odgovora Th1. Bakterije HP se

s številnimi mehanizmi izogibajo imunskemu sistemu gostitelja, tako da spodbujeni imunski odgovor ne more premagati okužbe, pač pa povzroča intenzivnejše vnetje ter poškodbo sluznice (27). Dokazano je, da okužba s HP lahko sproži tudi avtoimunski odgovor in še dodatno poškoduje sluznico (28). Rezultat okužbe z istim sevom HP je lahko različen tudi zaradi polimorfizmov v nekaterih pro-vnetnih citokinih, kot je npr. IL-1 (29).

BOLEZNI, POVEZANE Z OKUŽBO S HP

Kronični aktivni gastritis

Kolonizacija želodčne sluznice s HP vedno povzroči vnetno infiltracijo želodčne sluznice antruma in korpusa z mononuklearnimi vnetnicami in nevtrofilnimi granulociti. Kronični aktivni gastritis je osnovna sprememba, povezana z okužbo s HP, vsa ostala obolenja pa so posledica kroničnega vnetnega procesa v sluznici želodca.

Tik po okužbi imajo bolniki prehodne nespecifične dispeptične simptome, kot so občutek polnosti v želodcu, slabost in bruhanje, ki lahko perzistirajo, lahko pa so bolniki s kroničnim gastritisom tudi povsem brez težav. Številne klinično-patološke raziskave so pokazale, da ni jasne povezave med bolnikovimi težavami ter stopnjo aktivnosti vnetja (30, 31).

Histološko v začetku vidimo precej intenzivno vnetje proksimalnega in distalnega želodca – pangastritis. V lamini proprijii so pomnoženi limfociti in plazmatke (kronično vnetje), aktivno vnetje pa se kaže kot infiltracija z nevtrofilnimi granulociti v povrhnjem delu lamine proprijie, predvsem okoli vratov žlez (slika 1).

Glavna funkcija celic, ki se nahajajo v vratovih žlez, je proliferacija in regeneracija sluznice. Aktivno vnetje v tem predelu poškoduje proliferacijsko cono in tako vodi v atrofijo sluznice. V vnetnem infiltratu so lahko prisotni tudi eozinofilni granulociti. Globlje v lamini proprijii, ob mukularis mukoze, včasih nastajajo limfoidni agregati ali celo limfatični folikli (folikularni gastritis). Ti so lahko tako izraziti, da je sluznica tudi endoskopsko nodularnega videza. Krovni epitel je

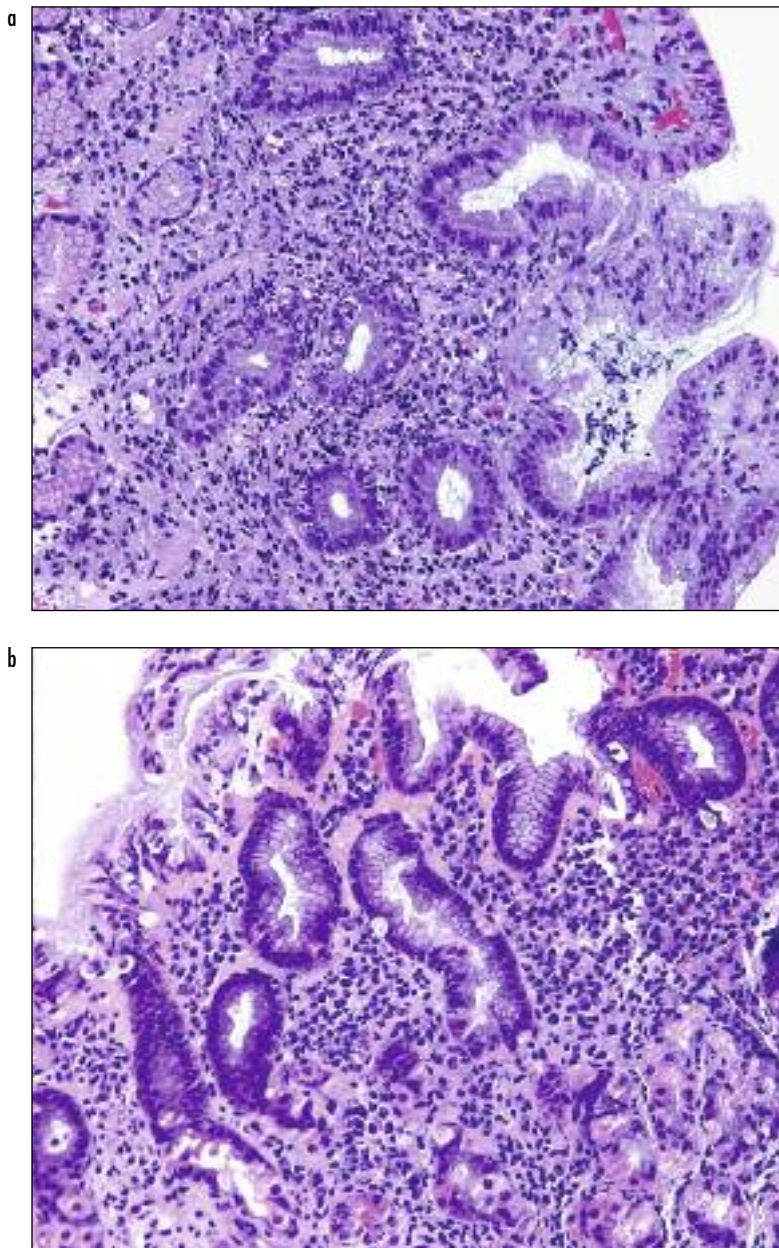
ob intenzivnem vnetju lahko erodiran, lahko pa kaže regenerativne spremembe, predvsem v predelu vratov, ki jih ne smemo zamenjati z displazijo (32).

Pri dolgotrajni kolonizaciji želodčne sluznice je vnetje običajno omejeno predvsem na antrum, medtem ko v korpusu večinoma najdemo le kronično neaktivno vnetje ter le redke bakterije na površini sluznice. Pri ljudeh z manjšim izločanjem kisline (npr. pri atrofičnem gastritisu, jemanju zaviralcev protonske črpalke) pa je vnetje razširjeno tudi na korpus, kar še poveča hipoklorhidrijo (33).

Ulkusna bolezen

Peptični ulkus je defekt stene, običajno premera več kot 0,5 cm, ki sega v submukozo. Peptični želodčni ulkusi večinoma nastanejo na mali krivini, predvsem na prehodu korpusne sluznice v sluznico antralnega tipa. V dvanajstniku so ulkusi najpogostejši v bulbusu, ki je tudi najbolj izpostavljen delovanju kisline. V razvitem svetu so ulkusi dvanajstnika pogostejši od želodčnih.

Ulkusna bolezen je vzročno močno povezana z okužbo s HP, saj se kar 95 % razjed dvanajstnika in 85 % želodčnih pojavi pri okuženih s HP (34). Tveganje za nastanek ulkusne bolezni je pri HP-pozitivnih od 3- do 10-krat večje kot pri HP-negativnih in 10–20 % HP-pozitivnih pri dolgotrajnem opazovanju razvije ulkusno bolezen (34). Razjede v povezavi z okužbo s HP nastanejo tam, kjer je vnetje najintenzivnejše: pri tistih z zmanjšano sekrecijo kisline na meji med korpusno in antralno sluznico, pri tistih z normalnim ali zvišanim izločanjem kisline pa prepilorično in v proksimalnih delih dvanajstnika. Izkoreničenje HP pri bolnikih z ulkusno boleznijo znatno zmanjša tveganje za ponovitev bolezni (35). Pojavnost ulkusne bolezni v razvitem svetu vztrajno pada, deloma zaradi zdravljenja okuženih, deloma zaradi padanja pogostosti okužbe s HP v populaciji, kar je verjetno posledica izboljšane higiene in življenjskih razmer ter uporabe antibiotikov (16, 17). To pa pomeni tudi, da se vloga HP v patogenezi ulkusne bolezni v razvitem svetu zmanjšuje, zato bolnikov ne zdravimo empirično, temveč je za izbiro ustreznega zdravljenja nujno opredeliti vzrok ulkusne bolezni.



Slika 1. Gastritis, povzročen z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP). a – aktivni gastritis zmerne stopnje: številni nevtrofilni granulociti vdirajo v vratove žlez (barvanje po Kreybergu), b – kronični gastritis zmerne stopnje, tj. lamina propria je infiltrirana s številnimi limfociti in plazmatkami (barvanje po Kreybergu).

Med zaplete ulkusne bolezni sodijo krvavitve, perforacija in stenoza. Pojavnost teh zapletov ne pada, verjetno zato, ker narašča

pojavnost zapletov ulkusne bolezni, ki je posledica jemanja nesteroidnih antirevmatikov (36).

Karcinom želodca

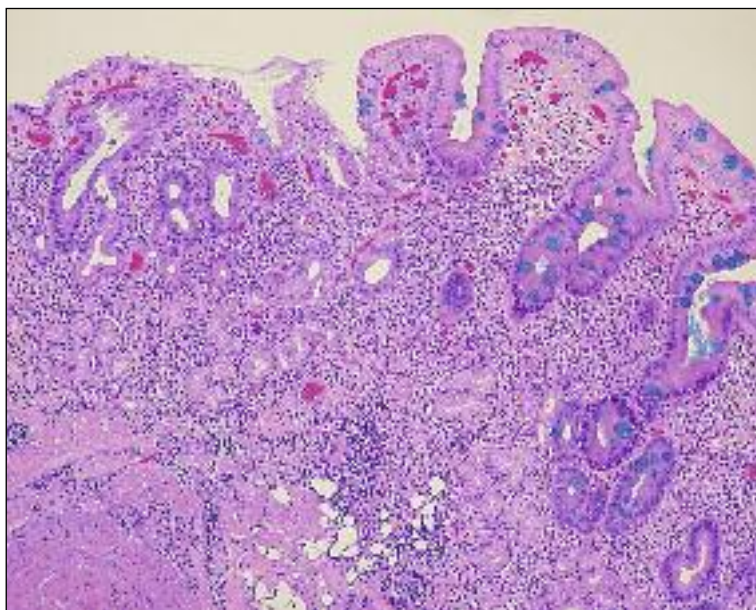
Kronično vnetje, izzvano s HP, lahko povzroči postopno propadanje žlez v sluznici (atrofija), ki jih nadomesti vezivo (fibroza) – neme – taplastična atrofija, ali pa nastane intestinalna metaplazija s posledično metaplastično atrofijo (slika 2, slika 3).

Intestinalna metaplazija predstavlja prilagoditev sluznice, saj bakterije HP tako spremenjene sluznice ne morejo kolonizirati. Atrofični gastritis z intestinalno metaplazijo nastane pri približno polovici ljudi, okuženih s HP, predvsem na mestih z najintenzivnejšim vnetjem (37). Pri ljudeh z zmanjšanim izločanjem kisline atrofija nastopi hitreje. V začetku so tako spremenjena le manjša področja, predvsem na meji med antrumom in korpusom, s časom pa se površina spremenjene sluznice veča, spremembe so multifokalne (multifokalni atrofični gastritis), v epitelu se pojavlja displazija (slika 3). Tako spremenjena sluznica sicer ne povzroča specifičnih simptomov, poveča pa tveganje za razvoj karcinoma želodca od 5- do 90-krat, odvisno od razsežnosti in stopnje atrofije (38). Svetovna zdravstvena organizacija zato uvršča bakterijo HP med karcinogene 1. razreda (39).

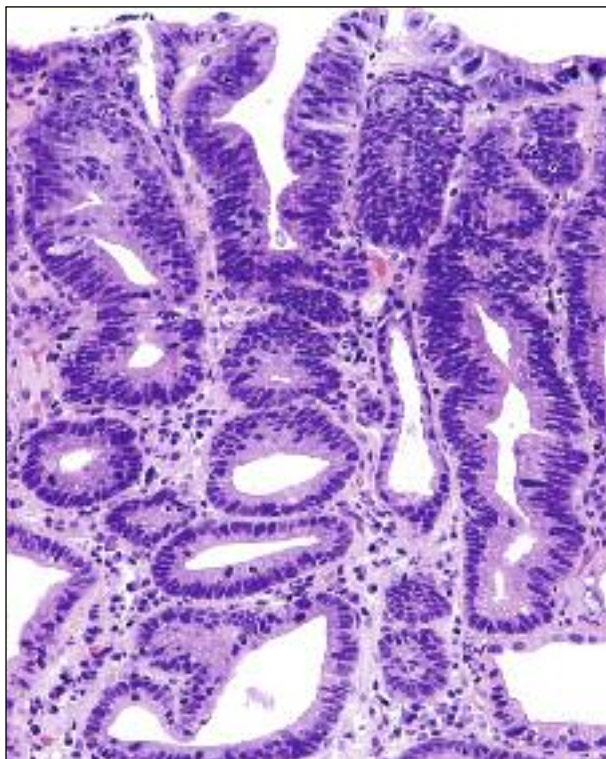
Okužba s HP je povezana predvsem z intestinalnim tipom adenokarcinoma želodca. Tveganje za razvoj kroničnega atrofičnega gastritisa in karcinoma je odvisno tako od bolnika kot tudi od lastnosti bakterij, ki vplivajo na intenzivnost kroničnega vnetnega odziva. Tveganje je večje pri okužbi s CagA-pozitivnimi sevi in pri ljudeh z genetsko nagnjenostjo k izločanju večjih količin IL-1 kot odgovora na okužbo (40, 41). V razvitem svetu je 60–80 % vseh karcinomov želodca povezanih z dolgotrajno prisotnostjo HP. Tako kot prisotnost okužbe s HP se je v zadnjih desetletjih znatno znižala tudi pojavnost karcinoma želodca v razvitem svetu. Kljub temu pa karcinom želodca v svetovnem merilu ostaja 4. najpogostejši rak, saj je pojavnost v številnih nerazvitih delih sveta, predvsem v Vzhodni Aziji in Južni Ameriki še vedno zelo visoka (42).

MALT limfom želodca

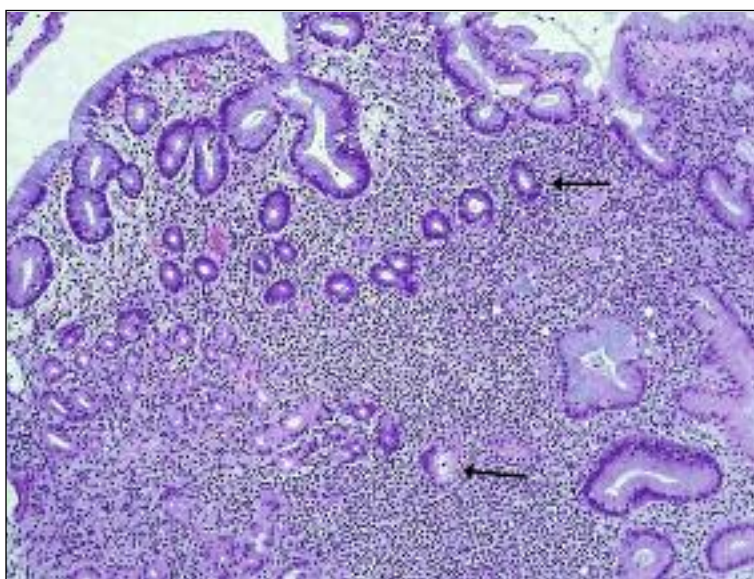
V normalni želodčni sluznici običajno ni vidnega limfatičnega tkiva. Pri okužbi s HP pa se v sluznici skoraj vedno pomnožijo limfatične celice, tako da postanejo vidne v obliki limfatičnih agregatov ali limfatičnih foliklov, kar imenujemo MALT (angl. *mucosa associated lymphatic tissue*). V sicer redkih



Slika 2. Kronični gastritis z atrofijo in intestinalno metaplazijo (barvanje po Kreybergu).



Slika 3. Kronični gastritis z displazijo (barvanje po Kreybergu).



Slika 4. MALT limfom. Gosta infiltracija lamine proprije z drobnimi limfoidnimi celicami in fokalna limfoepitelijska lezija (barvanje po Kreybergu).

primerih v MALT vznikne B-celični limfom (slika 4). Skoraj vsi limfomi tipa MALT vzniknejo pri HP-pozitivnih bolnikih. Tveganje za vznik MALT limfoma pri HP-pozitivnih bolnikih je 6-krat večje (43). Zdravljenje okužbe s HP privede do remisije pri večini bolnikov z MALT limfomom v nizkem stadiju, ko je le-ta omejen na želodec. Glavni napovedni dejavnik odziva na eradikacijo je prisotnost translokacije t(11;18) (q21;q21), katere posledica je zaviranje apoptoze. MALT limfomi s to translokacijo skoraj nikoli ne reagirajo na zdravljenje okužbe s HP (44).

Poleg zgoraj naštetih bolezni in stanj HP povezujejo tudi s številnimi drugimi boleznimi, najbolj raziskana je povezava z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP) in sideropenično anemijo (45). Študije so pokazale, da se pri bolnikih z ITP po zdravljenju okužbe s HP zviša število trombocitov (46). Poleg tega so ugotovili tudi, da imajo bolniki s Cag - A-pozitivnim HP večje tveganje za cerebrovaskularni insult in koronarno bolezen (45).

Diagnoza

Okužbo s HP dokazujemo na več načinov, ki jih delimo na invazivne in neinvazivne. Osnova vseh invazivnih metod je endoskopski pregled (gastroskopija) z biopsiranjem sluznice, v kateri se z različnimi diagnostičnimi metodami določa prisotnost bakterije HP. Histološki pregled biopsijskih vzorcev želodčne sluznice je zelo zanesljiva metoda dokazovanja okužbe, poleg tega pa nam da tudi vpogled v ostale sluznične spremembe, kot npr. prisotnost kroničnega in aktivnega vnetja ter prisotnost in stopnjo atrofije, intestinalne metaplazije in displazije. Ker je okužba lahko fokalna, so za zanesljivo diagnozo potrebni štirje vzorci; dva iz antruma in dva iz korpusa (47). Bakterije so v rutinskih barvanjih (HE, Kreyberg) težje opazne, zato je za zanesljivo oceno nujno uporabiti dodatna histokemijska barvanja. Bakterije se prikažejo npr. z barvanjem po Giemsi. Kadar pa jih je zelo malo ali pa so prisotne v kokoidni obliki, uporabimo tudi imunohistokemična barvanja (slika 5). Iz biopsijskih vzorcev je mogoče bakterije tudi izolirati in gojiti v kulturi ali pa njihovo prisotnost dokazati z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR). Kultivacija HP se uporablja predvsem ob neuspehu zdravlje-

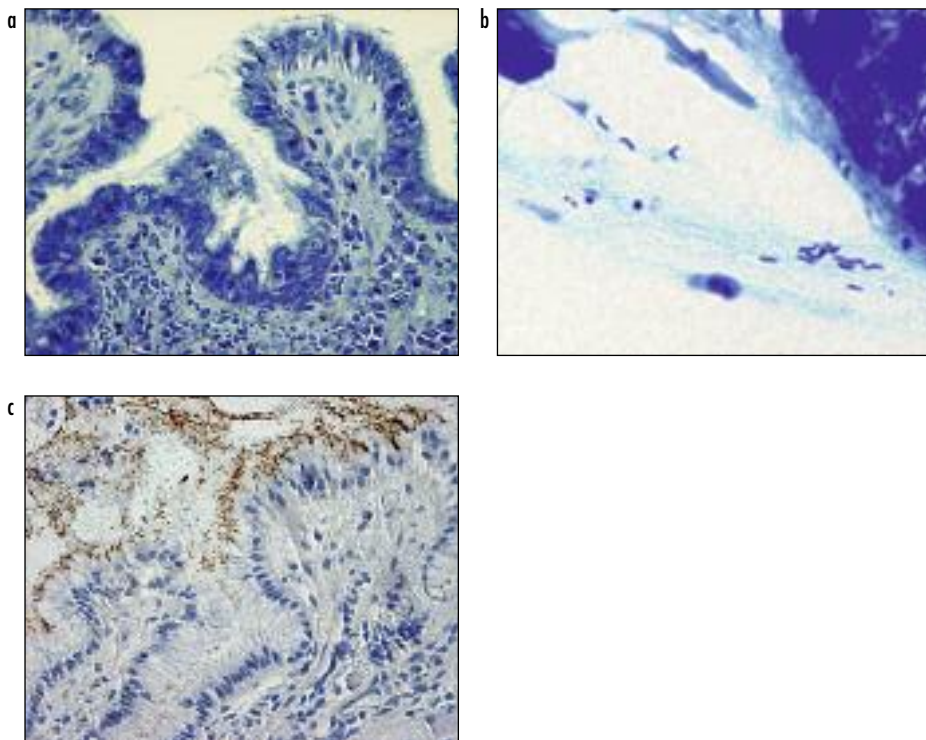
nja za določanje občutljivosti na antibiotike. S hitrim ureaznim testom v biopsijskem odvzemku dokazujemo prisotnost encima ureaze in s tem posredno tudi bakterij HP (48). Hitri ureazni test je manj občutljiv, vendar bolj specifičen od histološke preiskave (49).

Bolniku prijaznejše so neinvazivne diagnostične metode, ki prisotnost HP določajo na posreden način, tj. z ureaznim dihalnim testom in serološkimi preiskavami, ki dokazujejo prisotnost specifičnih protiteles v serumu. Dihalni test je primeren za prvo diagnozo in sledenje uspešnosti zdravljenja. Serološke teste zaradi ugodne cene uporabljajo predvsem v večjih epidemioloških študijah. Ker pa ne omogočajo ločevanja med svežo okužbo in okužbo v preteklosti, niso uporabni za sledenje uspešnosti zdravljenja. Predvsem pri otrocih je uporabna metoda določanje antigenov HP v blatu, ki lahko potrdi uspešnost zdravljenja, če jo uporabimo osem tednov po zdravljenju (49–51).

Zdravljenje

Indikacije za zdravljenje in načini zdravljenja okužbe s HP so določeni v mednarodnih in domačih smernicah (52). V Sloveniji zdravimo vse okužene bolnike z razjedo želodca in dvanajstnika, bolnike s kroničnim gastritisom z intestinalno metaplazijo in/ali atrofijo ter bolnike z gastroezofagealno refluksno boleznijo pred začetkom kroničnega zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in dolgotrajnega zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in salicilati. Poleg tega zdravimo okužbo pri bolnikih z dispepsijo po zaključeni diagnostični obdelavi pri gastroenterologu, okužbo pri bolnikih z MALT limfomom, ki je omejen na steno želodca ter okužbe pri sorodnikih v prvem kolenu bolnika z rakom želodca (52–54).

Standardna 7-dnevna shema za prvo zdravljenje tako v svetu kot pri nas temelji na kombinaciji treh zdravil – zaviralca protonске črpalke in dveh antibiotikov, klaritromicina ter metronidazola ali amoksicilina. Ob neuspehu zdravljenje ponovimo, pri čemer zamenjamo drugi antibiotik (namesto metronidazola uporabimo amoksicilin ali obratno). Tisti bolniki, pri katerih tudi po drugem zdravljenju ne pride do izkoreninjenja bakterije, prejemajo tretji krog zdravljenja (npr.



Slika 5. Bakterije *Helicobacter pylori* (HP) so vidne tudi svetlobnomikroskopsko. a,b – barvanje po Giemsi (a – manjša povečava, b – večja povečava), c – imunohistokemična reakcija (anti-*Helicobacter pylori*, Dako, Glostrup, Danska).

14 dni inhibitor protonske črpalke, kloridni bismut subcitrat, metronidazol in oksitetra-ciklin) in nekateri še četrti krog. Stopnja izko-reninjenja je v svetu v zadnjem desetletju padla iz več kot 90 % na manj kot 80 % pred -vsem zaradi razvoja odpornosti bakterij na antibiotike (55). V Sloveniji je uspeh zdrav -ljenja s klasičnima 7-dnevnima shemama zdravljenja okoli 80 % in se v zadnjih desetih letih ni bistveno znižal (56).

Uspeh zdravljenja je potrebno vedno pre-veriti, npr. z ureaznim dihalnim testom, in bol -nikom, ki ostanejo okuženi, omogočiti ponovne

poskuse zdravljenja. Neuspeh pri zdravljenju je pogosto posledica nesodelovanja bolnika, predvsem zaradi stranskih učinkov zdravil in pa odpornosti bakterij. Odpornost je pogostej -ša pri bolnikih, ki so bili že zdravljeni z anti -biotiki (57).

V zadnjem času pa se znanstveniki in-tenzivno ukvarjajo z razvojem cepiva proti HP. Poleg zdravljenja in cepiva pa je seveda pomembna tudi preventiva, kot je izboljšanje bivalnih razmer in higiene, ki tudi pripomo -re k manjši pojavnosti okužbe s HP.

LITERATURA

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390): 1311–5.
2. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2000; 54: 615–40.
3. Hunt RH. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. *Scand J Gastroen -terol*. 1996; 31 Suppl 220: 3–9.

4. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41 (6): 548–58.
5. Lambert JR, Lin SK, Aranda-Michel J. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol.* 1995; 30 Suppl 208: 33–46.
6. O'Toole PW, Lane MC, Porwollik S. *Helicobacter pylori* motility. *Microbes Infect.* 2000; 2 (10): 1207–14.
7. Owen RJ. *Helicobacter*-species classification and identification. *Br Med Bull.* 1998; 54 (1): 17–30.
8. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. *Mol Microbiol.* 1996; 20 (4): 833–42.
9. Fox JG. The non-H pylori helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut.* 2002; 50 (2): 273–83.
10. Singhal AV, Sepulveda AR. *Helicobacter heilmannii* gastritis: a case study with review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (11): 1537–9.
11. Stolte M, Kroher G, Meining A, et al. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32 (1): 28–33.
12. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; 9 Suppl 1: 1–6.
13. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 33–9.
14. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1994; 35 (6): 742–5.
15. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics.* 1991; 88 (3): 578–82.
16. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenvoort J, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92 (9): 1480–2.
17. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 45–51.
18. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45 (4): 428–32.
19. Gubina M, Tepes B, Vidmar G, et al. Prevalenca protiteles proti bakteriji *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2005. *Zdrav Vestn.* 2006; 75: 169–73.
20. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000; 22 (2): 283–97.
21. Kuipers EJ. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12 Suppl 1: 25–36.
22. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 Suppl 2: 59–69.
23. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science.* 2000; 287 (5452): 482–5.
24. Van Vliet AHM, Kuipers EJ, Waidner B, et al. Nickel-responsive induction of urease expression in *Helicobacter pylori* is mediated at the transcriptional level. *Infect Immun.* 2001; 69 (8): 4891–7.
25. Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. *J Clin Invest.* 2009; 119 (9): 2475–87.
26. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2009; 282 (1): 1–8.
27. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN- γ , gene-deficient mice. *J Immunol.* 2000; 165 (2): 1022–9.
28. Negrini R, Savio A, Appelmek BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 1997; (2 Suppl 1): S13–6.
29. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2004; 53 (8): 1082–9.
30. Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, histological gastritis, and functional dyspepsia. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (24): 2238–43.
31. Marzio L, Cappello G, Ballone E. Evaluation of dyspeptic symptoms in patients with and without *Helicobacter pylori* infection and normal upper gastrointestinal endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2003; 35 (3): 138–42.
32. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text.* 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
33. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90 (9): 1401–6.
34. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (12): 977–81.
35. Rauws EAJ, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990; 335 (8700): 1233–5.

36. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128 (7): 1845–50.
37. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*. 1995; 345 (8964): 1525–8.
38. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 1985; 35 (2): 173–7.
39. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 1994 Jun 7–14; Lyon, France. Lyon: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum; 1994. p. 1–241.
40. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SG, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87 (23): 1777–80.
41. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000; 404 (6776): 398–402.
42. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001; 2 (9): 533–43.
43. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 330 (18): 1267–71.
44. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002; 122 (5): 1286–94.
45. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, et al. *Helicobacters* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2009; 14 Suppl 1: 58–68.
46. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009; 94 (6): 850–6.
47. Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, et al. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol*. 1989; 42 (8): 834–9.
48. Sato T, Fujino MA, Kojima Y, et al. Evaluation of immunological rapid urease testing for detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19 (6): 438–42.
49. De Korwin JD. Advantages and limitations of diagnostic methods for *H. pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27 (3 Suppl 2): 380–90.
50. Zagari RM, Bazzoli F, Pozzato P, et al. Review article: non-invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31 (5): 408–15.
51. Wu IC, Ke HL, Lo YC, et al. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting *Helicobacter pylori*: an extensive pilot study. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (54): 1761–5.
52. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56 (6): 772–81.
53. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacterjem pylori* v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 1998; 67: 159–62.
54. Tepeš B. *Helicobacter pylori* v novem milenijumu. *Gastroenterolog*. 2004; 8 Suppl 2: 54–9.
55. Selgrad M, Malfertheiner P. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8 (5): 593–7.
56. Tepeš B, Ojsteršek Z. Uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v Sloveniji v letu 2008. *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 19–24.
57. Mégraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Drugs*. 2004; 64 (17): 1893–904.