

Uvodnik/Editorial

NOBELOVA NAGRADA ZA MEDICINO V LETU 2005 ZA ODKRITJE BAKTERIJE HELICOBACTER PYLORI

Nobelovo nagrado za medicino v letu 2005 sta prejela avstralska raziskovalca Barry J. Marshall in Robin Warren. Odkritje povezave med okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in gastroduodenalnimi boleznimi je eno najpomembnejših odkritij v gastroenterologiji zadnjih dvajset let.

Vzrok za nastanek ulkusne bolezni želodca in dvanajstnika je buril raziskovalce že več stoletij. Italijan Gulio Bizzozero je leta 1893 prvi opisal spiralne organizme v želodcu psa (1). Dvajset let kasneje je danski znanstvenik Johannes Fibiger opisal nastanek želodčnega raka pri miškah po namerni okužbi z mikrobo, ki ga je imenoval *Spiroptera Carcinoma*. Leta 1927 je za to odkritje dobil Nobelovo nagrado (21). Večina zdravnikov v tem obdobju ni verjela v infektivni vzrok različnim gastroduodenalnim boleznim. Podpirali so tezo »brez kisline ni ulkusa«, ki jo je zagovarjal hrvaški zdravnik Karel Schwarz. Zdravljenje ulkusne bolezni, ki so jo odkrivali na osnovi pogovora in pregleda, je bilo usmerjeno v nevtralizacijo že izločene kisline z dieto, antacidi in počitkom, včasih celo hospitalizacijo. Zdravljenje bolnikov z ulkusno boleznijo se nato ni pomembno spremenilo do leta 1970, ko so zdravniki začeli uporabljati zdravila, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline.

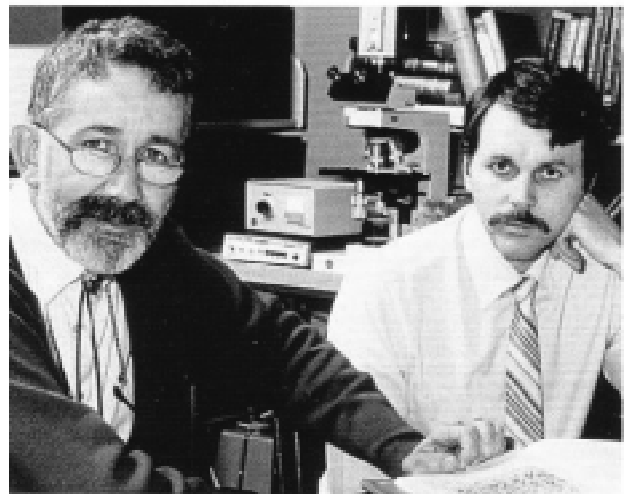
Dvom o možnem infektivnem vzroku gastroduodenalnih bolezni je ostal, saj so zdravniki brez antibiotičnega zdravljenja uspešno blažili ali odpravili težave le z dieto, antacidi in počitkom.

J. Allende je leta 1951 opisal zdravljenje ulkusne bolezni s penicilinom in tako ponovno nakazal pravo smer raziskovanj pomembnega vzroka za nastanek različnih gastroduodenalnih bolezni. Eddie Palmer, pomemben zdravnik tistega časa, in še Američan po rodu, je leta 1954 ovrgel pomen okužbe želodčne sluznice. Preučil je 1180 biopsij želodca in v nobenem primeru ni našel bakterije sluznic. Na osnovi rezultatov je zaključil, da okužba z bakterijami nastopi šele po smrti. Ta domneva je ustavila nadaljnje raziskave za 20 let.

V zgodnjih 80. letih sta internist Barry Marshall in patolog Robin Warren v Perthu začela raziskovati bakterijsko kolonizacijo želodca. Pri polovici pregledanih patohistoloških preparatov želodčne sluznice sta odkrila prisotnost bakterije. Istočasno sta odkrila ob kolonizaciji želodčne sluznice z bakterijo tudi aktivni kronični gastritis. Ob odsotnosti bakterije nista opazila vnetje želodčne sluznice. Z elektronskim mikroskopom sta v želodčni sluznici odkrila spiralno bakterijo, dolgo 2 in široko 0,5 mikrona z bički na enem polu. Mikrobiolog Steward Goodwin je bakterijo uvrstil v rod *Campylobacter* in jo imenoval *Campylobacter pyloridis*.

Goodwin in sodelavci so leta 1989 bakterijo dokončno imenovali *Helicobacter pylori* (HP). Marshall in Warren sta menila, da ni zanesljivih dokazov patogenosti bakterije, toda ob značilni polimorfonuklearni infiltraciji sluznice želodca sta sklepala, da je to zelo verjetno. Predpostavila sta, da je okužba povezana s pojavom vnetja želodčne sluznice in peptičnega ulkusa (5-7).

Barry Marshall je zadnje dvome o pomenu bakterije razpihnil tako, da je vzgojil bakterijo *Helicobacter pylori* in kulturo nato zaužil. Akutno je zbolel z dispeptičnimi simptomi. Deseti dan bolezni so mu naredili gastroskopijo in odvzeli biopsijo iz antruma želodca. Patohistološki pregled vzorcev je pokazal vnetje sluznice želodca in prisotnost spiralnih bakterij na površini sluznice. S tem poskusom je bilo zadoščeno vsem štirim Kochovim pravilom.



Robin Warren in Barry Marshall v svojem laboratoriju v Perthu.

V obravnavi bolnikov z dispepsijo, peptičnim ulkusom, gastritisom, bulbitisom in nekaterimi redkimi boleznimi (limfom MALT) je po razkritju pomena okužbe s *Helicobacter pylori* prišlo do korenitih sprememb. Poleg že znanega diagnostičnega postopka smo začeli pri bolnikih z različnimi metodami dokazovati tudi okužbo z bakterijo HP. Do obdobja HP smo z dieto in zdravili pospešili celjenje poškodovane sluznice v želodcu in dvanajstniku, toda vzrok bolezni je ostal in bolezen se je ponovila. Uspešno zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* pa je pomenila ozdravitev bolezni.

Raziskovalne skupine po svetu so priporočale različne sheme za zdravljenje okužbe s HP in tako povzročile pravi kaos. Poznanih je bilo več sto načinov zdravljenja okužbe, ki so se razlikovali glede na vrsto, odmerke, kombinacije antibiotikov in vrsto inhibitorja protonске črpalke. S ciljem, da se obravnava bolnikov z gastroduodenalnimi boleznimi, ki so okuženi s HP, poenoti, je bila ustanovljena Evropska skupina za raziskovanje bakterije HP (European Helicobacter Study Group). Prvi sestanek so imeli leta 1996 v Maastrichtu in izoblikovali so pomembna priporočila, ki so do današnjih dni doživela le majhne popravke. V Sloveniji je prvo epidemiološko raziskavo prekuženosti s HP v Sloveniji naredila prof. dr. Marija Gubina že leta 1991 (8). Prve klinične raziskave je v domačih in tujih strokovnih revijah objavil internist prof. dr. Bojan Tepeš (9) in pediatrija Gordana Car-Logar (10). Kasneje je internist doc. dr. Pavel Skok opisal pogostejše pojavljanje gastroezofagealne refluksne bolezni pri bolnikih, ki so bili uspešno ozdravljeni okužbe s HP, kar se ujema z nekaterimi drugimi tujimi raziskavami (11). Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo je leta 1997 na Otočcu izoblikovalo tudi Slovenska priporočila za obravnavo okužbe s HP (12), ki jih nato nismo več spreminjali.

Zdravniki smo bili z obravnavo bolnikov s peptičnim ulkusom in vnetjem želodčne sluznice zadovoljni. Z razvojem endoskopije bolj zanesljivo odkrivamo spremembe v zgornjih prebavilih in jih po kleščnem odvzemu sluznice lahko tudi patohistološko dokončno opredelimo. Življenjsko nevarne zaplete, kot so krvavitve iz zgornjih prebavil, uspešno obvladujemo; s tem smo pomembno zmanjšali kirurški način zdravljenja. Zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, so zelo učinkovita.

Kljub temu sta avstralska zdravnika iskala naprej in odkrila pravi vzrok številnim gastroduodenalnim bo-

leznim in popolnoma spremenila obravnavo bolnikov, za katere smo menili, da jih bolje ne moremo zdraviti. Nobelova nagrada za medicino v letu 2005 gre zanesljivo v prave roke. Starosta slovenskih novinarjev, gospod Jurij Gustinčič, je nekoč dejal: »Dandanes veliko delamo in premalo razmišljamo.«

Literatura

1. Bizzozero G. Über die schlauchformigen Drüsen des Magendarmkanalus und die beziehungen ihres Epithels zu dem Obberflächenepithel der Schleimhaut. Arch Mikr Anat 1893; 42: 82-152.
2. Fibiger J. Investigation on Spiroptera Carcinoma and the experimental induction of cancer. Nobel lecture, December 12, 1927.
3. Allende JAS. La ulcera de estomago y su tratamiento por la asociación de suero de convaleciente y penicilina. Gutenberg: Hijo de Ramirez - guadelajar; 1951.
4. Palmer ED. Investigation of the gastric mcosa spirochetes of the human. Gastroenterology 1954; 27: 218-20.
5. Marshall B. Unidentified curved bacili on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; i: 1273-5.
6. Warren JR. Unidentified curved bacili on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; i: 1273.
7. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacili in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; i: 1311-4.
8. Gubina M, Newel DG, Hawthorn PR, Avšič-Županc T, Križman I. Helicobacter pylori IgG in our asymptomatic population. Zdrav Vestn 1991; 60: 449-52.
9. Tepeš B, Kavčič B, Jurjec D. Pogostnost Helicobacter pylori pozitivnega gastritisa pri rutinskih gastroskopijah: The frequency of Helicobacter pylori positive gastritis in routine upper gastrointestinal endoscopies. Zdrav Vestn 1993; 62: 97-9.
10. Logar-Car G, Gubina M, Ferlan-Marolt V, Avšič-Županc T. Helicobacter pylori chronic gastritis in children - comparison of two ways of treatment. Acta Gastroenterol Belg 1993; 56: 141.
11. Skok P, Križman I, Skok M. Refluksna bolezen požiralnika, peptična razjeda in okužba s Helicobacter pylori - prospektivna, kontrolirana raziskava. Zdrav Vestn 2003; 72: 71-7.
12. Tepeš B, Križman I. Priporočila za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori v Sloveniji. Zdrav Vestn 1998; 67: 159-62.

Matjaž Koželj