

# POLOVICA SLOVENCEV JE INFICIRANIH S POVZROČITELJEM ULKUSNE BOLEZNI

## Half of the Slovenian Population Infected with *Helicobacter pylori*

Miha Likar\*, Kristina Likar\*\*

UDK 616.33./34

**Povzetek**

*Helicobacter pylori* je danes znan poglavitni povzročitelj ulkusne bolezni in dejavnik tveganja za pojav želodčnega raka in limfoma MALT. V Sloveniji prizadene ulkusna bolezen 5 do 10 % prebivalcev vsaj enkrat v življenju in približno 50 % vseh prebivalcev Slovenije je inficirano s *Helicobacter pylori*. Zdravniki so nekaj let oklevali in neradi priznali, da je ulkusna bolezen bakterijska bolezen, ki jo je treba zdraviti z antibiotiki kakor druge bakterijske infekcije. Zdravljenje z enim od zaviralcev protonске črpalke in dvema antibiotikoma je bilo tako učinkovito, da so ga sprejeli specialisti in praktični zdravniki. Tako zdravijo tudi druge bolezni, ki jih povzroča *H. pylori*.

**Abstract**

*Helicobacter pylori* has been recognized as the most important cause of peptic ulcer and a risk factor for gastric carcinoma and MALT lymphoma. In Slovenia, an estimated 5-10 % of the population is affected by ulcer disease at some point during their lifetime and approximately 50 % are infected with *Helicobacter pylori*. Physicians were at first reluctant to accept that ulcer disease is a bacterial infection and should be treated with antibiotics as other bacterial infections. Treatment with one of the proton inhibitors and two antibiotics proved to be so successful that it was widely accepted by specialists and practitioners. The same treatment is used for other diseases caused by *Helicobacter pylori*.

Robin Warren, patolog v Kraljevi bolnišnici v Perthu v Avstraliji, je opazil leta 1979 nekaj nepričakovanega. Preiskoval je rezino tkiva želodčne sluznice bolnikov z ulkusno boleznijo in zagledal pri številnih spiralne bakterije. Želodčna kislina navadno uniči vse bakterije, preden se naselijo na želodčni sluznici (1). Warren pa je videl, da so nagnetene pod debelo plastjo sluznice, ki varuje želodčna tkiva pred kislino. Opazil je tudi, da je našel bakterije le v koščkih tkiva, ki so bila vnetja. Pregledal je zapise o podobnih preiskavah in odkril, da so nemški bakteriologi opisali podobne organizme že pred sto leti. Opažanja so ostala pozabljena, ker v tistem času bacilov niso znali gojiti.

ulkusno bolezen s propolisom. Poročila so me zanimala, ker smo ugotavljali, da propolis uničuje številne vrste bakterij. Nisem pa si znal pojasniti, kako naj bi čebelji izdelek zdravil ulkusno bolezen, pri kateri bakterije nimajo "ničesar iskati". Odkritje Avstralcev pa je nanovo odprlo vprašanje. Ali ni konec koncev ulkusna bolezen bakterijska in torej nalezljiva bolezen? Stališče podpirajo tudi uspehi internistov, ki so v preteklosti zdravili ulkusno bolezen z bizmutovimi solmi, ki delujejo podobno protibakterijsko (3).

Prvi izvorni prispevek o raziskavi ulkusne bolezni v Sloveniji sta pripravila Tepeš in Kavčič maja 1991 na strokovnem sestanku slovenskih gastroenterologov (4). *H. pylori* sta

## Osamitev bakterije

Warrnu in Barryju Marshallu, mlademu pripravniku, je že leta 1982 uspelo vzgojiti čudne bakterije na gojiščih. Posrečilo se jima je po naključju, kajti kulture so ležale v termostatu zaradi velikonočnih praznikov pet dni namesto dveh. Bakterije so po obliki spominjale na kampilobakter, zato sta jih poimenovala *Campylobacter pyloridis*. Odkritje sta objavila in izzvalo je veliko zanimanje (2). Pokazalo pa se je, da bakterija le ni dovolj podobna kampilobaktru in so jo krstili *Helicobacter pylori*. Dvoma ni bilo več: bakterija je skoraj vedno navzoča pri kroničnih vnetjih želodca, ki jih imenujemo kronični gastritis. Marshall je tedaj napravil preizkus tudi na sebi: zaužil je kulturo *H. pylori* in zbolel za gastritisom, čeprav je bil vedno ponosen na zdrav želodec. *H. pylori* je tudi pri poskusnih živalih povzročil vnetje želodčne sluznice, ki je bilo ozdravljivo z antibiotiki! Gastritis pa se je ponovil, kadar so se bakterije po zdravljenju z antibiotiki povrnila na sluznico. Danes vemo, da imajo skoraj vsi ljudje, inficirani s *H. pylori*, kronično vnetje želodčne sluznice. Takšno stanje pa večini ljudi ne dela težav.

## Infekcija s *H. pylori* v Sloveniji

Že na začetku 80. let sem opozoril prijatelja, odličnega internista, da *H. pylori* najbrž tudi pri nas povzroča želodčna vnetja, zlasti želodčni ali duodenalni ulkus. Internist se je hudo ujezil in me poučil, da interna medicina pozna natančno vse vzroke za nastanek ulkusne bolezni in naj mikrobiologi ne poskušamo biti pametni.

V podzavesti mi je ostala posebna zgodba iz 60. let. Praktični zdravniki so tedaj večkrat pisali, da zdravijo

**Preglednica 1. Prevalenca infekcije s *H. pylori***  
**Table 1. Prevalence of infection with *H. pylori***

starost (leta) age (years)	razvite države države developing countries	industrializirane industrialized countries
10	65	10
20	70	20
30	82	23
40	85	25
50	85	40
60	85	55
70	85	60
80	85	55

Prerejeno po več avtorjih

According to a number of authors.

\* dr., zaslužni prof. Univerze v Ljubljani, Ilirska 30, Ljubljana

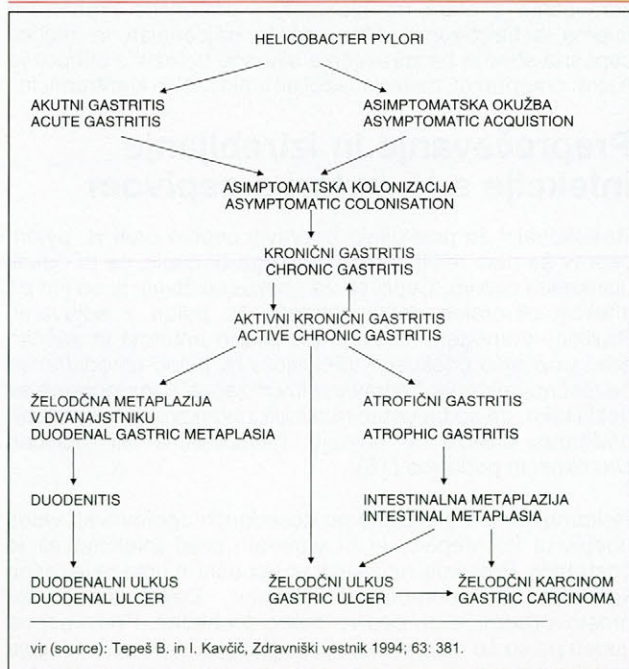
\*\* mag., Univerza v Ljubljani, Visoka šola za zdravstvo, Poljanska 26a, Ljubljana



našla pri 81,13 % bolnikov z eritematoznim eksudativnim gastritisom. Bakterije sta ugotavljala z zahtevno metodo, histološkim pregledom tkiva sluznice in metodo primerjala s preprostejšim ureaznim testom, ki nakazuje navzočnost *H. pylori*. Tepeš in Kavčič sta v Sloveniji prva ugotavljala *H. pylori* pri bolnikih z želodčnim vnetjem. Prispevek pomembno opozarja, da bo treba spremeniti merila za zdravljenje infekcije s *H. pylori*.

Gubina in sod. (5) so konec istega leta objavili v Zdravstvenem vestniku ugotovitve serološke preiskave pri 242 zdravih ljudeh, pri katerih so ugotavljali infekcijo s *H. pylori*. Prispevek je pomemben, ker je poudaril uporabljivost seroloških preiskav za ugotavljanje te infekcije. Serološke preiskave so za bolnike mnogo manj neprijetne, kakor je gastroskopska preiskava z odvzemom tkiva želodčne sluznice. Članek je pomemben tudi zato, ker je prvi poskus ugotoviti pogostost infekcije s *H. pylori* v Sloveniji. Preiskali so skupino izbranih ljudi različnih starostnih skupin, ustrezno epidemiološkim zahtevam. Infekcijo s *H. pylori* so našli pri 51,6 % preiskanih serumov. Uporabljali so sodobno serološko metodo (encimsko imunski test), ki je nadvse zanesljiva. Izsledki se ujemajo s podobnimi ugotovitvami v vzhodnoevropskih državah, le da je videti odstotek inficiranih prebivalcev Slovenije večji v skupini 30 do 39 let, odstotek pri ljudeh starejših kakor 50 let, pa je nekaj manjši.

**Preglednica 2. Naravni potek okužbe s *Helicobacter pylori***  
**Table 2. The natural history of *Helicobacter* infection**



## Patogeneza ulkusne bolezni

Pogostost infekcije s *H. pylori* je videti neskladna s pogostostjo inficiranih ljudi, ki pa nimajo težav z želodcem in dvanajstnikom. Pojav je zanimiv, kajti očitno imamo opraviti z bakterijo, ki je povezana z ulkusno boleznijo le pri nekaterih ljudeh, večini pa ne dela težav. Patologi poskušajo neskladje pojasniti z naslednjim scenarijem (1): *Helicobacter* se naseli pod sluznico želodca ali dvanajstnika, kjer se začne neopazno vnetje tkiva, ki odeva mišična vlakna. Človek ne opazi, da je inficiran s *H. pylori* in tudi kroničnega vnetja ne opazi, ker mu ne dela težav! Ni še znano, ali kronična infekcija s *Helicobacter* lahko škoduje

drugim telesnim organom in/ali kronično vnetje želodčne sluznice lahko izzove želodčnega raka.

Več zapisov opozarja, da je nevarnost srčnih bolezni večja pri ljudeh, inficiranih s *Helicobacter*. Pojasnila se zdijo preveč preprosta: kronična infekcija poveča v krvnem serumu količino fibrinogena, ki sodeluje pri strjevanju krvi. Priznati pa je treba, da je zamašitev drobnih žil v srcu pogostejša, čim hitreje se kri strjuje. Stanje je lahko nevarno za drobne žile v srcu, skozi katere se pretakajo vsako minuto velike količine krvi. Kaj pa to pomeni? *H. pylori* bi lahko povzročal zamašitev venčnih žil srca ali po domače srčni infarkt. Nekateri strokovnjaki se z domnevo ne strinjajo (6), pojasnilo se jim zdi preveč mehanistično.

Kronični gastritis se rad sprevrže v želodčnega raka. Že dolgo je znano, da se želodčni ulkus po večletnem trajanju rad spremeni v adenokarcinom želodca. Mednarodni urad za raziskovanje raka, ustanova Svetovne zdravstvene organizacije, je nedavno pregledal dokazno gradivo in objavil, da je *H. pylori* za človeka rakotvoren (7).

Infekcijo s *Helicobacter* povezujejo tudi z nastankom želodčnih limfomov, ki niso Hodgkinov limfom, in z razraščanjem mezogovnega tkiva na želodčni sluznici ali limfomom MALT (8). Pomembno je, da so tudi ti tumorji nekoliko občutljivi za antibiotike in se po ustreznem zdravljenju z njimi začnejo manjšati (9).

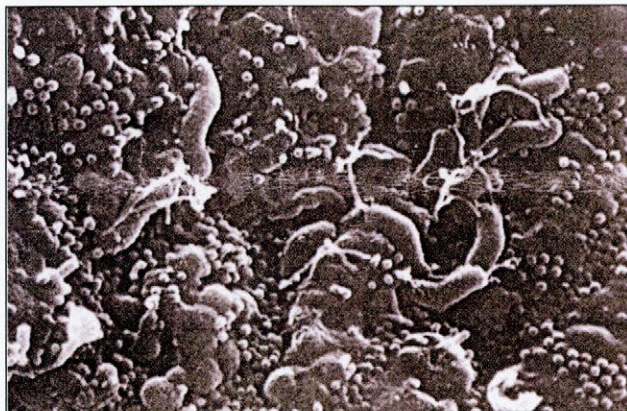
Ihan in sod. (10) so že leta 1995. opozarjali na imunske pojave pri kroničnem gastritisu, želodčnem in dvanajstnikovem ulkusu. S citometrično analizo so spremljali več bolnikov in odkrili zanimive novosti. V novejši raziskavi (11) razmišljajo o vzrokih za majhen odstotek ljudi, ki imajo klinična znamenja gastritisa, peptičnega ulkusa ali želodčnega raka, čeprav je približno 50 % vseh ljudi inficirano s *H. pylori*. Ugibajo, da so variacije bolezenskih znamenj odvisne od virulence bakterije in/ali od imunskega odziva na infekcijo s *H. pylori*. Raziskovalci ob koncu prispevka pravijo, da so dokazali značilno povečanje izražanja receptorja *IL-2* celic T na želodčni sluznici pri bolnikih z ulkusno boleznijo. Tega pojava pa pri bolnikih brez ulkusa niso dokazali tudi, kadar so ti imeli dispeptične težave. Opisujejo tudi posebno podskupino bolnikov z ulkusno boleznijo, pri katerih so odkrili veliko receptorjev *IL-2* in molekul *ICAM-1* sluzničnih celic T. Menijo, da bi veljalo lokalne imunske odzive natančno raziskati. Spoznanja bi bila nadvse pomembna za številne raziskovalce, ki že vneta iščejo cepivo proti *Helicobacter*. Cepivo naj bi lokalno varovalo sluznico pred infekcijo, bakterijo pa iztrebilo iz telesa.

## Zdravljenje infekcije s *H. pylori*

Internisti so več rodov zdravnikov učili, da stres izzove izcejanje večje količine želodčne kisline, ki povzroči ulkusno bolezen. To domnevo je leta 1910 zapisal nemški znanstvenik K. Schwartz: "Ni kisline, ni ulkusa." Zdravniki pa so že v tistem času vedeli, da so imeli številni bolniki z ulkusno boleznijo normalno količino želodčne kisline. Domneva o pomenu stresa na nastanek ulkusa je v 70. letih postala verjetnejša, saj so našli učinkovita zdravila, s katerimi so uravnali količino želodčne kisline. Bolniki, ki so imeli več let vsaj dvakrat na leto hude bolečine zaradi ulkusne bolezni, so bili prvič brez bolečin, ko so le nekaj dni jemali zdravila, imenovana blokatorji receptorjev  $H_2$  ali blokatorji protonske črpalke. Zdravilo je pogosto v nekaj tednih pozdravilo ulkus. Težava je bila, da se je ulkus pozneje, ko bolnik ni več jemal zdravila, povrnil.

Epidemiologi ocenjujejo, da je prevalenca ulkusne bolezni pri ljudeh povprečno 5- do 10-odstotna. Ta množica bolnikov vsaj enkrat v življenju izkusi težave, ki jih





Slika 1. Spiralni organizmi, povečani 8 000-krat, *H. pylori* v želodcu drugega človeškega prostovoljca, ki je zaužil bakterijo. Človek je bakterijo zaužil pred 463 dnevi in posledično zbolel za kroničnim povrhnjim gastritisom.

Figure 1. Curved organisms, magnified 8000 times, of *H. pylori* in the stomach of the second human volunteer to ingest the bacteria. The man had consumed the microbes 463 days earlier and developed chronic superficial gastritis as a result.

povzročata želodčni ali dvanajstnikov ulkus. Blokatorji receptorja  $H_2$  so postali med najbolj donosnimi zdravili, kar jih poznamo. Velika farmacevtska podjetja niso čutila potrebe, da bi iskala nove poti za zdravljenje ulkusne bolezni. Tudi zdravniki so se na začetku 80. let težko sprijaznili z mislijo, da je peptični ulkus bakterijska bolezen, ki jo je treba zdraviti z antibiotiki, podobno kakor druge bakterijske bolezni. Zadeva je bila še bolj zapletena, ker so zdravila, ki so jih uporabljali, dosti hitro ozdravila ulkus dvanajstnika in kronični gastritis.

Novosti v medicini si v našem času sorazmerno hitro utirajo pot v prakso. Še vedno pa traja približno deset let od odkritja pomembne novosti, da jo zdravniki splošno priznajo ter uporabijo. To je razumljivo, saj je treba novosti skrbno preizkusiti. Pred nekaj leti sem s poljudno napisanim člankom opozoril na *H. pylori*, ker so ugledni gastroenterologi v tistem času še vedno pisali, da "zdravljenje po novem ni učinkovitejše od zdravljenja po starem". Moj poljudni članek je bil skoraj uspešnica: več "ulcerašev" me je spraševalo, kaj naj storijo, da bi jih zdravniki zdravili po novem z antibiotiki, ker je zdravljenje po starem cenejše. Tepeš (3) je že tedaj pisal, da je zdravljenje z antibiotiki dražje samo prvo leto zdravljenja, pozneje pa postane cenejše, kajti po zdravljenju z antibiotiki se peptični ulkus ne ponavlja tako pogosto kakor po zdravljenju po stari metodi.

Spominjam se babice, ki je brala o novi metodi za zdravljenje ulkusne bolezni in je od svoje zdravnice zahtevala, da zdravi njenega vnuka z antibiotiki. Zdravnica pa ni priznala, da je ulkusna bolezen bakterijska bolezen in jo je treba zdraviti z antibiotiki. Babici sem dal z interneta izpise receptov za zdravljenje ulkusne bolezni - bilo je deset listov receptov, na vseh pa je bil vsaj en antibiotik.

Naši strokovnjaki pa so v tistem času že več let zdravili ulkusno bolezen z antibiotiki. Tako sta Tepeš in Kavčič (12) uspešno zdravila izbrane bolnike z ulkusom dvanajstnika po navodilih Svetovnega kongresa gastroenterologov v Sydneyju iz leta 1990. Uporabljala sta koloidalni bizmutov subnitrat, amoksicilin in metronidazol. Infekcijo s helicobaktrom jima je uspelo iztrebiti pri 90,6 % zdravljenih bolnikov, ki so povprečno boleli za duodenalnim ulkusom 9 let. Drugo skupino 40 bolnikov, ki so boleli povprečno 12 let, sta zdravila dva tedna z enakimi zdravili kakor prvo skupino 12 bolnikov in odpravila infekcijo s *H. pylori* pri 86,6 %.

Med zgodnjimi prispevki o "novem zdravljenju ulkusne bolezni" pri nas velja omeniti še ugotovitve Tepeša in sod. (13), ki so jih slovenski raziskovalci odmevno predstavili na prvem hrvaškem kongresu gastroenterologov konec leta 1994. Prispevek je zanimiv, ker opozarja, da lahko serološke metode zamenjajo gastroskopske preiskave z odvzemom tkiva želodčne sluznice: spreminjanje količine protiteles omogoči tudi oceniti, kako napreduje zdravljenje bolezni.

Gubina in sod. (14) so leta 1995 objavili nadvse pomemben prispevek, v katerem opisujejo dolgoročno raziskavo zdravljenja gastritisa, ki ga povzroča *H. pylori* pri otrocih. Raziskovalci so spremljali odstranjenje infekcije s *H. pylori* dalj časa in ugotovili, da so po tritedenskem zdravljenju po novi metodi trajno iztrebili infekcijo pri 83 % otrok. Članek opozarja tudi na pomen spremljanja izboljšanja bolezni z dokazovanjem protiteles IgG.

Prispevek Tepeša (15) na prvem simpoziju o bakteriji *H. pylori* v Ljubljani spomladi leta 1998 prinaša odgovore na številna vprašanja, kako zdraviti ulkusno bolezen. Tepeš razlikuje absolutne in relativne indikacije za zdravljenje infekcije s *H. pylori*. Med absolutne indikacije uvršča predvsem bolnike z zapleteno razjedo dvanajstnika, bolnike z želodčno razjedo ter bolnike z gastritisom in hujšimi spremembami. Podobno svetuje zdraviti bolnike z limfomom MALT ter bolnike po odstranitvi zgodnjega želodčnega raka. Tepeš uvršča med relativne indikacije za zdravljenje infekcije s *H. pylori* bolnike z želodčno ali dvanajstnikovo razjedo, ki so dalj časa jemali nesteroidne antirevmatike in salicilate. Svetuje tudi enotedensko tretirno zdravljenje z enim od blokatorjev protonске črpalke in dvema antibiotikoma. Piše, da je najcenejša in najbolj uspešna shema za zdravljenje ulkusne bolezni s simpozija Astra: omeprazol, metronidazol ali timidazol in klaritromicin.

## Preprečevanje in iztrebljanje infekcije s *H. pylori* s cepivom

Raziskovalci že poskušajo pripraviti cepivo proti *H. pylori*, čeprav še niso rešili vprašanja, koga bi cepili, če bi odkrili učinkovito cepivo. Cepili so že poskusne živali, ki so jim po infekciji peroralno dajali antigene *H. pylori* z adjuvantii. Različni imunogeni izzevoje pri živalih imunost in zaščito pred poznejšo poskusno infekcijo s *H. pylori* ali odstranijo nevarno bakterijo ("zdravilna imunizacija"). Imunogene so dobili tako, da so bakterije razkrojili z ultrazvokom, uporabili očiščeno ureazo s površja helicobaktra ali očiščen citotoksin in podobno (16).

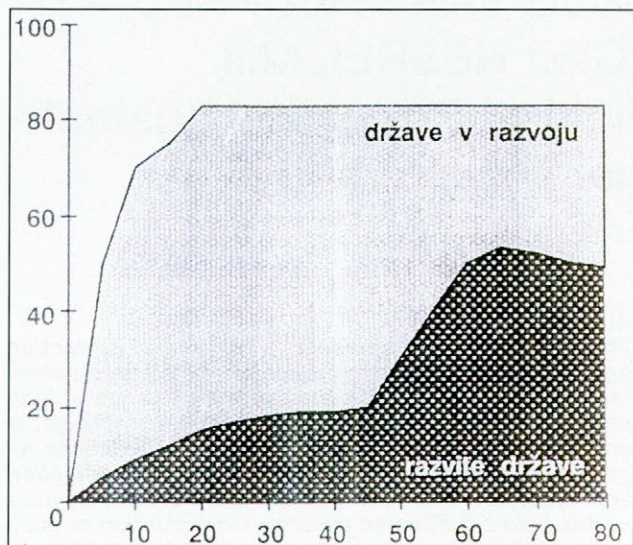
Rekombinantna ureaza je po dosedanjih ugotovitvah videti obetavna kot cepivo, ki bi varovalo pred infekcijo ali jo odstranilo. Preizkusi na živalih so uspešni in ureaza je resen kandidat za uporabo pri človeku. Dajali so jo že prostovoljcem, ki so cepivo dobro prenašali. Preizkusi na ljudeh pa so še na prvi stopnji; poglavitna ovira za nadaljnje raziskovanje je, da še vedno ne vemo, kako nastane lokalna sluznična imunost proti *H. pylori* (17). Ureaza na bakterijskem površju je videti bistvena za zaščito pred *H. pylori*, ne pa pri tistih, ki ureaze nimajo, kar ni redko.

Cepiva iz gole bakterijske DNA so zadnja poskusna cepiva proti infekciji s *H. pylori*. Takšno cepivo je na modelu pri miših zmanjšalo želodčno vnetje, ki ga je povzročila bakterija *Helicobacter felis* (18).

## Sklep

Epidemiologi so prvi opozorili, da se številne akutne nalezljive bolezni spreminjajo v kronične. Posledice so številne. Med najboljšimi primeri je infekcija s *Helicobacter pylori*. Akutna infekcija, pomeni razjedo ali ulkus na želodcu ali dvanajstniku, kronična ulkusna bolezen pa je zelo





Slika 2. Prevalenca infekcije s *H. pylori* v državah v razvoju (zgoraj) in v razvitih državah (spodaj) glede na starostno skupino

Figure 2. Prevalence of infection with *H. pylori* in developing and developed countries (darker shading)

različna: od "astrofičnega gastritisa" (vnetja želodca z izrajanjem sluznice) do želodčnega raka. Zdravljenje ulkusne bolezni je danes docela drugačno: uporabiti je treba antibiotike in odstraniti bakterijsko infekcijo. Pri nas je vprašanje žgoče, kajti okužena je približno polovica prebivalcev.

#### Literatura

- Blaser MJ. Bacteria behind Ulcers. *Scien Amer*, Feb. 1996.
- Marshall BJ in JM Warren. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* No. 8390, 1311-5.
- Tepeš B. Osebno sporočilo, 1998.
- Tepeš B in B Kavčič. Gastritis in *Helicobacter pylori*. Primerjava diagnostičnih metod. Povzetek strokovnega

sestanka gastroenterologov Slovenije. Rogaška Slatina, maj 1991.

- Gubina M, DG Newell, PR Hawtin, T Avšič-Županc in I Križman. *Helicobacter pylori* IgG antibodies in an asymptomatic slovenian population. *Zdrav Vestn* 1991; 60: 449-52.
- Sandifer QD, SV Lo in G Crompton. Association may not be casual. *Br Med J* 1995; 213: 251.
- Dunn BE, H Hohen in MJ Iase. *Helicobacter pylori*. *Clin Microb Rew* 1997: 720-41.
- Eidt S, M Stolte in R Fischer. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-9.
- Bayderdorffer E, A Neubauer, C Rudolf in dr. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
- Ihan A, I Križman, V Ferlan-Marolt, in dr. HL-A D expression on CD9 lymphocytes from gastric mucosa in urease positive and urease negative gastritis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1995; 10: 295-300.
- Ihan A, B Tepeš, I Kavčič in M Gubina. IL-2 receptor expression on gastric mucosa T lymphocytes is enhanced in duodenal ulcer patients compared with non ulcer dyspeptic patients. *Hepatogastroenterology* 1996; 42: 1665-70.
- Tepeš B in I Kavčič. Our experiences of *Helicobacter pylori* in patients with chronic ulcer disease and preliminary results of more than one year follow-up. *Acta gastroenterologica Belgica*. Abstracts, Suppl. 154, 1993.
- Tepeš B, M Gubina, I Križman in dr. Prospektivna študija liječenja *Helicobacter* pozitivne kronične dudoenalne ulkusne bozesti. First Croatian Congress of Gastroenterology, Zagreb Nov., 24.-26., 1994.
- Gubina M, GA Botta, G Logar-Car in dr. *Helicobacter pylori* gastritis in children, long term follow-up after eradication. *Alpe Adria Microbiol J* 1996; 1: 24-8.
- Tepeš B. Priporočila za zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* v Sloveniji. Prvi slovenski simpozij o bakteriji *Helicobacter pylori*. Zbornik predavanj Ljubljana, marec 1998: 50-5.
- Chen M, A Lee in S Hazel. Immunization against gastric *Helicobacter* infection in mice *Helicobacter felis* model. *Lancet* 1992; 339: 1120-1.
- Kreiss C, T Buclin, M Cosma in dr. Immunization with recombinant urease without adjuvant in *H. pylori* infected humans. *Gut* 1995; 39: A39.
- Corthesy-Theulaz O, B Corthesy, D Bachman in dr. Naked DNA immunization against *Helicobacter* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 115-21.