

Helicobacter pylori

Martin Ovečka

Bakalářská práce
2011



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav biochemie a analýzy potravin

akademický rok: 2010/2011

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Martin OVEČKA**
Osobní číslo: **T07152**
Studijní program: **B 2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie a řízení v gastronomii**

Téma práce: **Helicobacter pylori**

Zásady pro vypracování:

1. Historie objevu bakterie *Helicobacter pylori*.
2. Mikrobiologická charakteristika *H. pylori*, epidemiologie a metody diagnostiky.
3. Onemocnění způsobená *H. pylori* a jejich terapie.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

- [1] FIGURA, N., BIANCIARDI, L. *Helicobacter pioneers*. Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 2002. Chapter 1, *Helicobacters were discovered in Italy in 1892*, pp. 1-13.
- [2] KONTUREK J.W. *Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer*. *J Physiol Pharmacol*. 2003, vol. 54, no. 3, pp. 23-41.
- [3] SEDLÁČKOVÁ, M. a kol. *Infekce Helicobacter pylori*. Maxdorf, 1996. 163 s. ISBN 80-85800-32-2.
- [4] MOBLEY, H. L. T., MENDZ, G. L., HAZELL, S. L. *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington (DC), 2001. ISBN-10: 1-55581-213-9.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Magda Doležalová, Ph.D.

Ústav technologie a mikrobiologie potravin

Datum zadání bakalářské práce:

25. února 2011

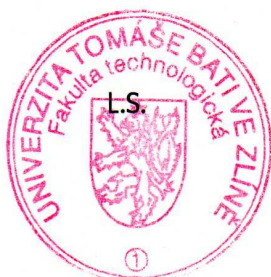
Termín odevzdání bakalářské práce:

30. května 2011

Ve Zlíně dne 21. března 2011



doc. Ing. Petr Hlaváček, CSc.
děkan



doc. Ing. Miroslav Fišera, CSc.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užit své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 25.5.2011

Ovečka Martin

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výtěžku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výtěžku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Helicobacter pylori je bakterie, která způsobuje řadu onemocnění gastrointestinálního traktu, nejnámější jsou zřejmě žaludeční obtíže, dříve spojované s nesprávnými stravovacími návyky. Podrobnější charakteristika byla provedena relativně nedávno a tudíž se ještě zdaleka neví vše. Přesto je již znám princip přežití v žaludku organismu a základní vlastnosti. Byly popsány různé metody diagnostiky, možnosti kultivace a epidemiologické rozšíření ve světě. Zásadní význam má také výčet a popis nemocí, které *H. pylori* vyvolává a možnosti jejich terapie. V současnosti se výzkum zaměřuje převážně na hledání účinnějších léčebných postupů a rovněž na problematiku vzrůstající rezistence *H. pylori* na antibiotika.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, diagnostika, epidemiologie, terapie, rezistence na antibiotika

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a bacterium that causes many diseases of the gastrointestinal tract, probably best known as stomach problems, previously associated with poor eating habits. More characteristic was made relatively recently and therefore still far it is not known everything. However, the survival in the stomach and other basic properties are already known. Various methods of diagnosis, epidemiology and cultivation possibilities have been reported. Description of diseases caused by *H. pylori* is crucial for knowing the right therapy. Currently, worldwide research is focused mainly on finding more effective treatment and on another increasing problem - resistance of *H. pylori* to antibiotics.

Keywords: *Helicobacter pylori*, diagnostics, epidemiology, therapy, antibiotic resistance

Poděkování

Rád bych poděkoval všem, kteří mi zapůjčili potřebnou literaturu či mě jakkoliv podporovali při psaní bakalářské práce. Rovněž chci poděkovat mé vedoucí Mgr. Magdě Doležalové, Ph.D. za pozornost, kterou věnovala mé práci, za její rady a také vstřícný přístup při řešení různých problémů souvisejících s vypracováním této bakalářské práce.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD.....	10
1 HISTORIE.....	11
2 MIKROBIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA	13
2.1 TAXONOMIE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	13
2.2 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	14
2.2.1 Morfologické a fyziologické vlastnosti.....	14
2.2.2 Biochemické vlastnosti.....	15
2.3 KULTIVACE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	16
3 DIAGNOSTICKÉ METODY	18
3.1 NEINVAZIVNÍ METODY.....	18
3.1.1 Dechové testy	18
3.1.2 Sérologické metody	19
3.2 INVAZIVNÍ METODY.....	19
3.2.1 Endoskopie.....	20
3.2.2 Rychlý ureázový test	20
3.2.3 Histologie	21
3.2.4 Kultivace.....	22
3.2.5 Mikroskopické metody.....	22
3.2.6 Metoda PCR	22
4 EPIDEMIOLOGIE <i>H. PYLORI</i>.....	23
4.1 PREVALENCE VE SVĚTĚ	23
4.2 PREVALENCE V ČESKÉ REPUBLICE.....	24
4.3 PŘENOS A ZDROJE INFEKCE.....	26
4.3.1 Přenos z člověka	26
4.3.2 Přenos ze zvířat.....	26
4.3.3 Přenos z vody.....	27
5 ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÁ <i>H. PYLORI</i>.....	28
5.1 GASTRITIDA.....	28
5.1.1 Akutní gastritida.....	28
5.1.2 Chronická gastritida.....	28
5.1.3 Atrofie.....	29
5.1.4 Intestinální metaplazie.....	30
5.2 ADENOKARCINOM ŽALUDKU.....	31
5.3 MALT - LYMFOM ŽALUDKU.....	32
5.4 PEPTICKÁ VŘEDOVÁ NEMOC.....	33
5.5 STRAVOVÁNÍ PŘI INFEKCI <i>H. PYLORI</i>	34
6 TERAPIE ONEMOCNĚNÍ <i>H. PYLORI</i> A JEJÍ REZISTENCE.....	35

6.1	LÉČBA H. PYLORI.....	35
6.2	REZISTENCE H. PYLORI	37
	ZÁVĚR.....	38
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	39
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	45
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	46
	SEZNAM TABULEK.....	47
	SEZNAM PŘÍLOH.....	48

Úvod

Helicobacter pylori je v laické veřejnosti spíše neznámá, avšak mezi lidmi hojně rozšířená bakterie a mnohdy lidé ani sami neví, že jsou nakaženi. Po boku lidí se již objevuje velmi dlouhou dobu, avšak objevena a popsána byla teprve poměrně nedávno. Kolonizuje sliznici žaludku a způsobuje širokou škálu onemocnění týkající se gastrointestinálního traktu, nejznámější jsou jistě žaludeční vředy. Tato onemocnění se dlouho přisuzovala nezdravému životnímu stylu, stresu či nadměrné konzumaci kořeněných jídel.

Poté, co byly podány přesvědčivé důkazy o jejím vztahu k nemocem gastrointestinálního traktu, byly započaty studie týkající se léčby těchto onemocnění a terapie léčící infekci *H. pylori*. Dnes je již známa široká škála diagnostických metod pro její stanovení a rovněž i léčebných postupů sloužících k vymýcení této bakterie z organismu. Přesto jsou nadále hledány nové a účinnější léčebné postupy, které by napomohly k celkové eradikaci této bakterie ve světě.

1 HISTORIE

Objev *Helicobacter pylori* byl popsán v roce 1892. V tomto roce italský lékař a průkopník Giulio Bizzozero sledoval spirálovité bakterie, které získal ze žaludků psů. Bylo to jedno z prvních pozorování *H. pylori*. Giulio Bizzozero je proto považován za původního objevitele této bakterie, i když tento fakt nebyl do roku 1990 všeobecně přijímaný [1].

V roce 1899 jeden z průkopníků gastroenterologie v Polsku Walery Jaworski popsal bakterie žijící v lidském žaludku. Pojmenoval je *Vibrio rugula*. Byl prvním, který dal do souvislosti působení této bakterie a žaludečních nemocí. Tuto práci zahrnul do “Příručky žaludečních nemocí” [2].

Mezi lety 1900 – 1980 docházelo k dalším četným pozorování *H. pylori*. Je možné zmínit například rok 1919, kdy japonští vědci Kasai a Kobayashi pozorovali a izolovali spirochety u koček [3]. V roce 1924 Luck a Seth zjistili přítomnost ureázy v lidském žaludku, kterou *H. pylori* produkuje, což tehdy ještě ale netušili [4]. V roce 1953 Dintzis a Hastings zastavují produkci ureázy u myši pomocí antibiotik, což vedlo k naznačení souvislosti mezi produkcí ureázy a bakteriální infekcí [5].

V roce 1954 Palmer publikoval studii, kde vylučuje přítomnost jakýkoliv bakterií v lidském žaludku. Starší objevy jsou dle něj výsledkem kontaminací [6]. V letech 1957 – 1958 vědci Charles Lieber a Andre Lèfevre přichází s novými objevy ohledně souvislosti antibiotik, žaludeční močoviny a konverze čpavku. Své výsledky prezentují na Světovém kongresu gastroenterologie ve Washingtonu. Ovšem právě kvůli studii Palmera a víře, že bakterie nemohou v žaludku přežít, nejsou jejich objevy kladně přijaty [7,8].

Dalším významným vědcem, který se zabýval tímto problémem, byl John Lykoudis. V roce 1960 mu byl udělen patent pro jeho léčbu vředových chorob antibiotiky. Roku 1964 představuje svou léčbu antibiotiky na zasedání Medico-chirurgické společnosti v Řecku. V roce 1968 avšak dostává pokutu 4000 drachem za jeho léčbu vředových chorob pacientů antibiotiky [9].

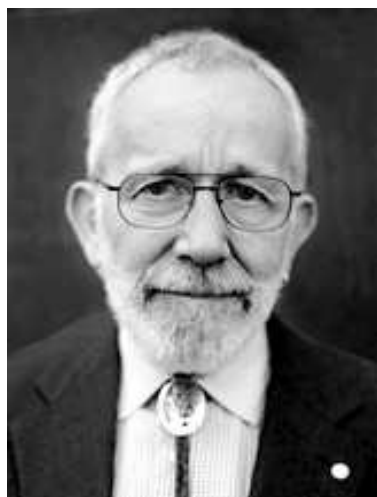
Průlomovým rokem zkoumání *H. pylori* byl však až rok 1982. Zásahu na tom měli dva australští vědci J. Robin Warren (Obr. 1) a Barry J. Marshall (Obr. 2). K objevu přispěla šťastná náhoda, když neúmyslně zanechali své Petriho misky inkubovat po dobu 5 dní přes velikonoční víkend. Po svém návratu objevili obrovskou kolonii bakterií, z nichž poté bylo možné *H. pylori* vyizolovat a podrobit dalšímu zkoumání. Po důkladnějším prozkoumání těchto kolonií tento mikroorganismus dostal název *Campylobacter-like organism*,

poté *Campylobacter pyloridis* (1984), ještě později *Campylobacter pylori* (1987). Nakonec po vytvoření vlastního rodu *Helicobacter* byla do něj tato bakterie přearžena a nazvána *Helicobacter pylori* (od roku 1989) [10].

Po tomto objevu Marshall a Warren dospěli k závěru, že většina žaludečních vředů a gastritidy, byla způsobena právě infekcí touto bakterií, a ne stresem či kořeněnými jídly, jak se usuzovalo dříve. Zpočátku však ve vědeckých kruzích panovala velká skepse ohledně tohoto objevu a působení *Helicobacter pylori*. Poté, co se neúspěšně pokusili přenést infekci na krysy, myši i prasata, rozhodl se Marshall infikovat sám sebe. Požíval tekutou kulturu *Helicobacter pylori*. Prvních 5 dní bylo nejprve vše v pořádku, poté se ale dostavily potíže spojené s nevolností a zvracením. Následná endoskopie odhalila známky gastritidy a samotnou přítomnost bakterií *Helicobacter pylori* [11]. Právě tento experiment mu umožnil prokázat přímou souvislost mezi epidemickým výskytem gastritidy s hypochlorhydrií a infekcí *H. pylori* [12].

Po předložení mnoha dalších důkazů v roce 1994 Národní Institut Zdraví (USA) publikoval zprávu o tom, že opakování duodenálních a žaludečních vředů jsou způsobovány *H. pylori*, a doporučil, aby byla antibiotika zahrnuta do léčebného postupu [13].

Nakonec v roce 2005 J. Robin Warren a Barry J. Marshall získali Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu [14], čímž byl završen boj o tom, zdali v žaludku dokáží přežít některé bakterie či ne. Tím však nic nekončí, naopak výzkumy ohledně této bakterie pokračují dál, zvláště tedy výzkum ohledně způsobů léčby nakažených pacientů.



Obr. 1. J. Robin Warren [14]



Obr. 2. Barry J. Marshall [14]

2 MIKROBIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA

2.1 Taxonomie *Helicobacter pylori*

Spirochety byly v posledních 100 letech často pozorovány v žaludečních vzorcích nejen u člověka, ale i u zvířat. Teprve po jejich „znovuobjevení“ roku 1982 a po jejich úspěšné kultivaci mohlo začít podrobnější zkoumání a zařazení do taxonomického systému[1].

Tento mikroorganismus byl zpočátku řazen ke kampylobakterům, což bylo dáno společnými znaky, jako například mikroaerofilie, neschopnost štěpit cukry či poměr bází G+C. Marshall tedy pro tuto novou bakterii navrhl roku 1984 označení *Campylobacter pyloridis*. O tři roky později v roce 1987 byl název opraven na *Campylobacter pylori* [10].

Když Thomson posuzoval fylogenetické vztahy všech druhů, které se řadily do rodu *Campylobacter* a na základě srovnávání sekvencí bází 16S rDNA zjistil, že tvoří celkem 3 homogní skupiny, upozornil, že by nebylo správné všechny druhy řadit do jednoho rodu. Rovněž došel k závěru, že *Campylobacter pylori* nepatří do rodu *Campylobacter* [15].

Proto se roku 1989 Goodwin spolu se svými spolupracovníky rozhodl vytvořit nový rod *Helicobacter* a přeřadil do něj *Campylobacter pylori*, avšak pod novým označením jako *Helicobacter pylori*. Zároveň již do tohoto rodu přeřadil již tehdy známou *Helicobacter mustelae*, která byla izolována ze žaludku fretek [15].

Následující přehled uvádí současné nejnovější a platné zařazení *H. pylori* v taxonomii [16]:

Doména *Bacteria*

Bakterie s buněčnou stěnou gramnegativního typu

Kmen *Proteobacteria*

Třída *Epsilonproteobacteria*

Řád *Campylobacterales*

Čeď *Helicobacteraceae*

Rod *Helicobacter*

Druh *Helicobacter pylori*

Objev *H. pylori* vedl mikrobiology k důkladnějšímu studiu dalších spirálních mikroaerofilních bakterií [16]. Díky tomu bylo ke dni 16.11.2010 známo již 45 druhů náležejících do rodu *Helicobacter* a 63 kmenů řadících se do druhu *Helicobacter pylori* [17].

2.2 Základní charakteristika *Helicobacter pylori*

2.2.1 Morfologické a fyziologické vlastnosti

H. pylori se řadí mezi zakřivené bakterie. Její tvar můžeme charakterizovat jako spirálovitý neboli spirila. Je známa rovněž její kokoidní forma, která se projevuje při nepříznivých podmínkách – kupříkladu za vyššího přístupu vzduchu, než který vyžaduje [18].



Obr. 3. *Helicobacter pylori* [19]

Velikost bakterie činí přibližně 2,5 – 5 μm na délku a 0,5 - 1 μm na šířku. *H. pylori* patří mezi pohyblivé bakterie. Její pohyb se uskutečňuje pomocí bičíků, kterých bývá obvykle 4-6 a jsou umístněny unipolárně [13]. Spirálovitý tvar i umístnění bičíků je vidět na obrázku č. 3. Obsah guanosinu a cytosinu se pohybuje v rozmezí 34-38 %. Některé kmeny jsou rovněž schopny tvořit plazmidy a bakteriofágy bez známých fenotypických důsledků [15].

H. pylori se řadí mezi chemoautotrofní bakterie – podskupina vodíkových bakterií. Využívá CO_2 jako zdroj uhlíku a energii získává oxidací vodíku, který se zúčastňuje redukce CO_2 . Lze to vyjádřit pomocí rovnice č. 1:



kde energie, která se uvolní oxidací v rovnici č. 2,



se využívá ke tvorbě ATP [20].

H. pylori neroste za aerobních, ani za anaerobních podmínek. Dobře se jí naopak daří v mikroaerobním prostředí, což je dáno omezenou schopností dýchání a rovněž přítomností enzymů labilních vůči kyslíku. Optimální koncentrace kyslíku pro *H. pylori* činí 5-10 % [5,20].

Pro *H. pylori* jsou typické tyto kardinální teploty:

- minimální teplota, pod kterou již neroste je 25 °C,
- optimální teplota, při které dosahuje nejvyšší rychlosti růstu je v rozmezí 25–42 °C,
- maximální teplota, nad kterou již neroste je > 42 °C.

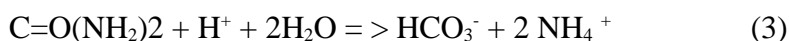
S ohledem na tyto teploty se *H. pylori* řadí k mezofilním bakteriím. Teplota, která se běžně používá ke kultivaci je 37 °C [3,16].

2.2.2 Biochemické vlastnosti

Po biochemické stránce je *H. pylori* velmi aktivní. Pozitivní jsou reakce u testů na oxidázu, katalázu, ureázu, kyselá a alkalická fosfatázy, leucin a gama-glutamyl amidopeptidázy a produkce H₂S. Naopak negativní reakce jsou u hydrolýzy hipurátu, redukce nitrátů, utilizace sacharidů, produkce indolu a rovněž hydrolýzy inoxyacetátu [21].

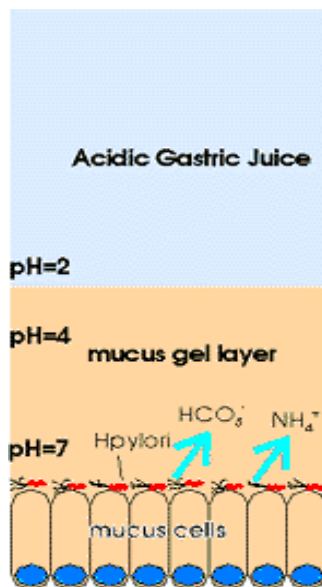
Nejvýznamnější z biochemické aktivity je právě enzym ureáza. V žaludku jsou velmi nepříznivé podmínky pro bakterie. Samotná žaludeční šťáva se skládá z trávicích enzymů a koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pro bakterie a viry je to skutečně smrtící směs a proto není divu, že tak dlouho převládala představa, že zde nemůže žádný mikrob přežít [6].

Samotný žaludek je chráněn před vlastními žaludečními šťávami silnou vrstvou hlenu. Po požití bakterie překonává baktericidní obsah žaludku a vstoupí do hlenové vrstvy. *H. pylori* se nachází pouze na povrchu žaludeční sliznice, k průniku do hlubokých vrstev nedochází [22]. Jakmile se *H. pylori* usadí, začne využívat právě enzymu ureázy tak, jak to ukazuje rovnice č. 3:



Ureáza v této reakci katalyzuje hydrolýzu močoviny za vzniku amidu kyseliny uhličitě a amoniaku. Amid kyseliny uhličitě dále hydrolyzuje za vzniku další molekuly amoniaku a kyseliny uhličitě. Následně ve vodném prostředí vzniká z amoniaku hydroxid amonný,

který zvyšuje pH a tím je *H. pylori* chráněna před kyselinami přítomnými v žaludeční šťávě. Proces je schématicky přiblížen na obrázku č. 4, kde je vidět umístění *H. pylori* na stěně žaludku, tvorba HCO_3^- a 2NH_4^+ a rovněž velikost pH, které stoupá z pH 2 uprostřed žaludku přes vrstvu hlenu, až na pH 7, optimální pro *H. pylori* [23].



Obr. 4. Účinek enzymu ureáza [23]

2.3 Kultivace *Helicobacter pylori*

Kultivace se provádí na tuhých kultivačních půdách, kultivace v tekutých půdách se nevyužívá. Pro samotnou kultivaci se užívá speciálních kultivačních půd a je třeba ji provádět v mikroaerobním prostředí. Toto prostředí je obvykle složeno z 5 % O₂, 5-10 % CO₂, 0-10 % H₂ a zbytek atmosféry tvoří N₂ [21].

Pro kultivaci se používají kultivační půdy se základem Columbia agar, Brucella agar, Oxoid agar č. 2 a Mueller-Hintonův agar. K těmto základům se dále přidává koňská či beraní krev do koncentrace 10 % - krev se může užít nativní, či zahřátá na 80 °C (čokoládový agar). Rovněž se musí přidat 5-10 % séra (buď koňského, nebo telecího) a speciální směs růstových faktorů pro kultivaci helikobakterů a kamylobakterů. Růstové faktory jsou připravovány komerčně – Iso Vitalex či obohacovadlo „A“ firmy Dulab. Optimální je půdy užívat čerstvě nalité, při jejich skladování je třeba zabránit jejich vyschnutí. Na obrázku č. 5 je možné vidět 3 dny starou kulturu *H. pylori* na jednom z výše uvedených krevních agarů [21,25].

Kultivace se provádí ve vlhkém prostředí, což zvyšuje nebezpečí kontaminace kultivačních půd flórou přítomnou buď přímo ve vzorku, nebo v prostředí. Proto je třeba do půd přidávat antibiotika, vůči kterým je *H. pylori* rezistentní (vankomycin, cefsulodin, trimetoprim) a dále rovněž obohacovadlo F a amfotericin B proti případné kontaminaci plísněmi [15].



Obr. 5. Kolonie *H. pylori* [24]

Samotná kultivace se provádí v anaerostatech, kde požadovaná atmosféra se dodává přímo z bomby, kde avšak hrozí velké riziko kontaminace půd, nebo užitím komerčně vyráběné směsi pro vývoj plynů (např. Anareocult C/Merck). Kultivuje se při 37 °C po dobu 4-7 dní. Po čtyřech dnech kultivace je možné pozorovat drobné šedavé či nažloutlé (dle užití kultivační půdy) lesklé kolonie o průměru 0,5-2 mm. U některých kmenů je možné pozorovat kolonie, které jsou obklopeny úzkou zónou hemolýzy [21,25].

Úspěšná kultivace *H. pylori* vyžaduje správný a rychlý transport do laboratoře. Vzorek je třeba umístit do transportního média s objemem obvykle 0,5 ml. Jako nejvhodnější roztok se ukázal thioglykolátová půda, Stuartovo transportní médium a fyziologický roztok. Toto transportní médium zabraňuje vyschnutí a přístupu atmosférického kyslíku. Aby byla kultivace úspěšná, je třeba vzorek zpracovat do 2-4 hodin po odebrání. Transport je možné provádět jak při pokojové teplotě, tak i chladničkové [15,25].

3 Diagnostické metody

Diagnostické metody pomáhají lépe porozumět nejen epidemiologii infekce *H. pylori*, ale jsou důležité i v patofyziologii, obzvláště u žaludečních a duodenálních vředů i maligních nemocí žaludku. Vzhledem k tomu, že žádný z těchto testů nemá stoprocentní výpovědní hodnotu, často se užívají jejich různé kombinace a kumulace. Při jejich používání je nutné znát jejich diagnostickou schopnost a výpovědní hodnotu. Veškeré tyto metody a testy se všeobecně rozdělují na dvě skupiny – neinvazivní a invazivní [27].

3.1 Neinvazivní metody

Neinvazivní testy je možné rozdělit na dechové a sérologické. Jsou označovány jako globální testy, neboť odrážejí situaci v celém organismu. Dechové testy využívají ureázové aktivity *H. pylori*, u sérologických testů se zase stanovují protilátky proti *H. pylori* ve slinách, či v moči [5].

3.1.1 Dechové testy

Dechové testy mají vysokou specifitu i senzitivitu (>95 %) a to jak u dětí, tak i u dospělých. K průkazu *H. pylori* je možné použít urey značené izotopy ^{13}C a ^{14}C . Testy s izotopem ^{14}C jsou však již v dnešní době na ústupu. Metoda testu byla popsána již v roce 1987 a existuje řada modifikací, které se liší především v množství podávaného substrátu (50-100 mg), podání roztoku kyseliny citrónové či přírodního pomerančového džusu [28].

Před samotným testem je nutné lačnit 4 hodiny, nesmí se pít ani kouřit. Odebere se vzorek vydechovaného vzduchu. Poté se perorálně podá malé množství izotopem značené urey, která je v žaludku hydrolyzována ureázou na čpavek a oxid uhličitý ($^{13}\text{CO}_2$ či $^{14}\text{CO}_2$). Oxid uhličitý poté proniká do krevních cest, odtud do plic a dál do vydechovaného vzduchu. Prokazuje se ve vzorcích dechu odebíraných po 30 minutách po perorálním podání. Tyto vzorky není nutné ihned vyšetřit, izotop ^{13}C je stabilní, je možné je i skladovat [18,25].

Analýza dechového testu se provádí plynovou chromatografií, hmotovým spektrofotometrem či při případném použití izotopu ^{14}C kapalinovou scintilační kamerou. Výhodou tohoto testu je nenáročnost a rovněž zkrácení doby potřebné ke kontrole účinnosti farmakoterapie při použití sérologických testů. Také je tato metoda vhodná k diagnostice akutní infekce především u dětí [15].

3.1.2 Sérologické metody

Sérologické testy jsou základní neinvazivní diagnostické techniky pro stanovení infekce *H. pylori*. Jsou užívány jako screeningové metody v epidemiologických studiích, ale rovněž i u jednotlivých pacientů při sledování postupu onemocnění, účinků terapie, reinfekce apod. Při sérologickém vyšetření se obvykle sledují specifické IgG, IgA a IgM protilátky proti *H. pylori*. Stanovení specifických protilátek je možno provádět v krevním séru, v moči i ve slinách. Nejčastěji používanou metodou je ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) [15].

Detekce antigenu *H. pylori* je možné provádět i ve stolici. Nejedná se o příliš rozšířenou metodu, ale například u dětí se pokládá za dobrý ekvivalent dechového testu. Ke stanovení se opět využívá metody ELISA. Vyhodnocení se provádí buďto vizuálně (změna barvy) nebo fotometricky při 450 nm. Celý test lze provést do 120 minut, nevýhodou je manipulace se stolicí [29].

Po samotné léčbě hladina protilátek klesá velmi pomalu, proto sérologické vyšetření není vhodné ke kontrole úspěšnosti terapie *H. pylori*. Starší osoby se mohou spontánně zbavit infekce a přesto protilátky u nich přetrvávají [25].

V Tabulce 1 je srovnání senzitivity a specifity několika sérologických testů a rovněž i dechového testu:

Tab. 1. Srovnání senzitivity a specifity jednotlivých neinvazivních diagnostických testů H. pylori [29]

<i>Test</i>	<i>Senzitivita (%)</i>	<i>Specifita (%)</i>
Sérologie IgG anti HP	82-96	67-92
Sliny IgG anti HP	93	82
Stolice antigen HP	92,6-96	88,2-96
Dechový test ¹³ C urea	92	100

3.2 Invazivní metody

Invazivní testy prokazují *H. pylori* ve vzorku žaludeční sliznice odebraném při biopsii [29]. Bioptické vzorky poskytují spolehlivou diagnostiku infekce *H. pylori* a současně umožní i histologické vyšetření žaludeční sliznice. Metoda, při které se tyto bioptické vzorky získávají, se nazývá endoskopie [22].

3.2.1 Endoskopie

Endoskopické vyšetření je základem pro další invazivní testy, kde se pracuje se vzorky odebranými právě při tomto vyšetření. Limitujícím faktorem při samotném vyšetření je ne zcela homogenní intenzita kolonizace žaludeční sliznice *H. pylori*. S větší pravděpodobností je *H. pylori* prokazatelný v oblasti *antra* – doporučená lokalita pro odběr je přibližně 2 cm od *pyloru* [29]. Vzorky sliznice, odebírané při tomto vyšetření, nejsou tedy identické, proto nepravidelná distribuce bakterií na sliznici může v některém vzorku způsobit negativní výsledek. Tomu se lze částečně bránit odebráním vzorků z více míst [15].



Obr. 6. Endoskop [30]

Při samotném vyšetření pacient leží na boku. Skrze ústa se mu přes jícn zavede flexibilní, trubicovitý, osvětlený optický přístroj – endoskop (Obr. 6). Před jeho zavedením se hrdlo pacienta umrtví. Lékař si přes endoskop může prohlédnout stav výstelky trávicích orgánů pacienta. V případě, že objeví něco podezřelého, může pomocí speciálních nástrojů zavedených přes endoskop odebrat vzorek tkáně a poslat do laboratoře na vyšetření. Samotný odběr tkáně není bolestivý, neboť se ve sliznici žaludku nenacházejí nervy vedoucí bolest. Celé vyšetření trvá 20 – 30 minut [31].

Endoskopie je téměř bezriziková metoda, převážná část pacientů si stěžuje pouze na bolest hrdla při polykání endoskopu, vzácnou komplikací je krvácení nebo proděravění stěny žaludku [31].

3.2.2 Rychlý ureázový test

Rychlý ureázový test, zkráceně CLO, je založen na metabolické aktivitě živých kultur *H. pylori* produkujících ureázu [29]. Princip testu spočívá v průkazu ureázy, kterou *H. pylori* tvoří ve velkém množství. Ureáza štěpí močovinu na čpavek, přičemž současně

stoupá hodnota pH. Toto případné zvýšené pH poté prokáže indikátor, obvykle jím bývá fenolová červeň, která se mění do zlatové až růžové barvy [25].

Vzorek bioptované sliznice je okamžitě ukládán do media a výsledek je odečten po jedné hodině. V případě intenzivní kolonizace dochází k barevným změnám již po několika minutách. Pakliže je nález po jedné hodině negativní, je konečný odpočet a vyhodnocení provedeno za 24 hodin. Vyšetření je možno provádět za pokojové teploty [29], senzitivita po 2 hodinách činí přibližně 70 %, po 18 – 24 hodinách stoupá na 90 % [25].

Výhodou CLO testu je jeho rychlost, nízké náklady, dostupnost, použitelnost přímo v ordinaci a rovněž i vysoká specifická a senzitivita. Naopak nevýhodou je nutnost vyšetření vzorku získaného endoskopií [15].

3.2.3 Histologie

Histologická diagnostika zpracovává bioptické vzorky uložené ihned po odběru nejčastěji do 10% roztoku formaldehydu. Nejvíce z detekčních postupů se rozšířilo zvýraznění bakterie stříbřením dle Warthina a Starryho [29]. Možné je však použít metodu dle Giemsa či metoda barvení hematoxylinem a eozinem [22,32]. Po barvení se pozorování histologických řezů provádí na světelném mikroskopu [15].

Obr. 7 je příkladem jednoho z histologických řezů, kde červené šipky ukazují pozici bakterií *H. pylori* uchycených v žaludeční sliznici [33].



Obr. 7. Bakterie *H. pylori* zapuštěné v žaludeční sliznici [33]

Výtěžnost histologické metody závisí jako u CLO na intenzitě kolonizace v místě odběru, ale zároveň stoupá s počtem hodnocených vzorků. Senzitivita a specifická dosahují

90 – 96 %. Finanční náklady na tuto metodu jsou o něco vyšší, ale výhodou je, že materiál lze hodnotit i zpětně [29].

3.2.4 Kultivace

Mezi invazivní metody rovněž řadíme kultivaci, která je zároveň nejnáročnějším postupem na přesnost provedení. Senzitivita této metody je 80 – 90 % a specificita činí 98 – 100 %. Klinický význam kultivace stoupá s možností stanovení citlivosti vypěstovaného kmene na antibiotika, a to zvláště v případě neúspěšné terapie [29]. Více o kultivaci je řečeno již v podkapitole 2.3.

3.2.5 Mikroskopické metody

Při provádění endoskopie žaludku je možné odebrat kartáčkem vzorek setřením hlenové vrstvy, která pokrývá sliznici. Hlen se poté rozetře na podložní sklíčko a po zaschnutí a fixaci se obarví dle Grama či podle Giemsy [25].

Samotné provedení je velmi jednoduché a rovněž i šetrné k pacientovi, protože nevyžaduje odběr bioptického vzorku. Množství odebraného hlenu je větší, jak u biopsie, takže se dosahuje velké senzitivity. Stěry je možné vyšetřit pouze mikroskopicky, pro kultivační vyšetření je toto množství nedostatečné. Metoda se používá při kontrole účinnosti léčebných postupů. Lze ji provádět i přímo v gastroenterologické ordinaci, pokud je k dispozici běžný laboratorní mikroskop [15].

3.2.6 Metoda PCR

Podstatou metody polymerázové řetězové reakce (PCR) je tepelnými změnami řízená řetězová reakce, která využívá přirozenou schopnost DNA se replikovat. Vybrán je specifický úsek nukleové kyseliny *H. pylori* a ten je za pomoci termostabilní polymerázy namnožen do snadno detekovatelného množství. Průkaz metodou PCR je možné provést v jakýchkoliv klinických materiálech (klinické vzorky, biopsie, archivované vzorky tkání), není nutné uchovávat životaschopný mikroorganismus. Metoda PCR ve srovnání s kultivací umožňuje rychlejší detekci *H. pylori* [34]. Svým postupem je vysoce efektivní metodou, lze dosáhnout vysoké senzitivity i specificity. Tato metoda je relativně málo rozšířená i právě kvůli své náročnosti v klinické praxi [29].

4 Epidemiologie *H. pylori*

H. pylori infekce je záležitostí především lidské populace a postihuje přibližně 50 % všech lidí [22]. K infekci dochází primárně již v dětství. Prevalence je nižší mezi kojenci a batolaty díky vlivu specifických HP pozitivních IgA protilátek v mateřském mléce [8]. S rostoucím věkem prevalence roste a hodně závisí na prostředí, ve kterém člověk vyrůstá. Epidemiologie pomáhá zmapovat rozšíření této infekce nejen v určitých regionech světa, ale i v globálním měřítku a tak lze hledat příčiny a souvislosti prevalence na různých faktorech, které za rozšířením této infekce stojí [21,22].

4.1 Prevalence ve světě

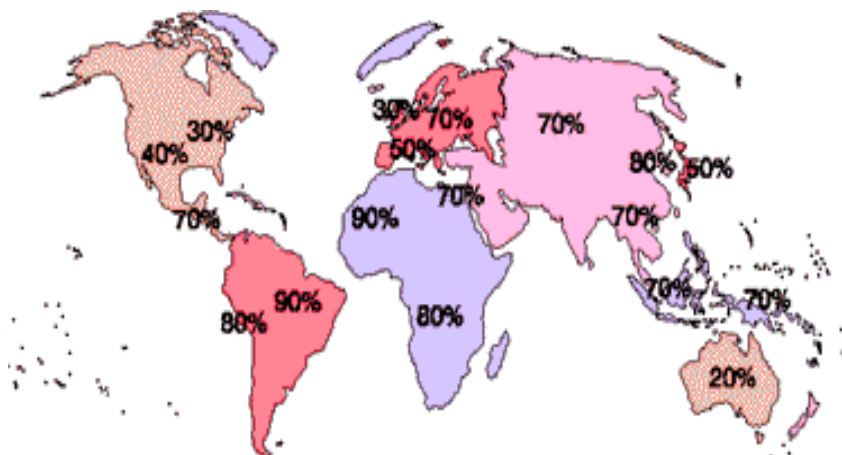
Prevalence *H. pylori* se liší od země k zemi s velkými rozdíly mezi rozvinutými a rozvojovými zeměmi. Epidemiologie infekce v rozvojových zemích, jako je například Indie, Saúdská Arábie či Vietnam, je charakterizována vysokou rychlostí nakažení [35], a obecně platí, že je zde prevalence mnohem vyšší, než ve vyspělých zemích. Tento rozdíl je často přičítán rychlosti nakažení infekcí *H. pylori* v dětství [18].

V jedné studii prováděné v jižní Číně se ukázalo, že celková prevalence v Číně je vyšší, než v Austrálii. Ze studie vyplynulo, že tento rozdíl souvisí právě s rychlostí nakažení *H. pylori* u dětí do věku 10 let, kde prevalence infekce u australských dětí činila 4 % ve srovnání s 27 % u dětí čínských. Od 10 let výše však již rychlost nakažení byla v obou zemích přibližně stejná 1 % za rok. Tuto studii potvrdily i výsledky z dalších zemích, kde prevalence v rozvinutých zemích u dětí do 10 let činila přibližně 0 – 5 %, kdežto v rozvojových zemích to bylo již 13 – 60 % dětí. Z této studie bylo tedy usouzeno, že právě zlepšování zdravotní péče, hygieny a životních podmínek vede k nižší prevalenci infekce. Ovšem i s potvrzením dalších studií zůstává fakt každoročního nárůstu prevalence infekce o 1 % od již výše zmíněného 10 roku života [21].

Prevalence v rozvinutých zemích se liší rovněž v závislosti na etnickém původu. Ve studiích z Německa a Švýcarska byli domácí žáci infikováni méně často, než žáci cizího původu. Spontánní vymizení infekce *H. pylori* je velmi vzácné, bylo pozorováno převážně u kojenců a batolat. U dospělých je infekce chronická a nevymizí bez specifické terapie [22].

Na obrázku č. 8 je vidět současné rozšíření infekce *H. pylori* v populaci v jednotlivých regionech světa. Vyspělé země, jako Japonsko, Austrálie, sever Ameriky, či země východní Evropy, mají prevalenci pohybující se v rozmezí 20 – 50 %. Kdežto ve státech

rozvojových, jižní Ameriky či Afriky, prevalence dosahuje mnohdy až 90 % [23].



Obr. 8. Prevalence *H. pylori* ve světě [23]

Navzdory vysokému celosvětovému výskytu infekcí *H. pylori* v současnosti, četnost infekcí v průběhu posledních let po celém světě klesá. Ukazuje to i jedna studie prováděná v Rusku. V této studii byl sledován vliv zlepšování úrovně životních podmínek na výskytu infekce *H. pylori*, samotná studie se prováděla u dětí v Petrohradě. První studie se provedla v roce 1995, druhá o 10 let později. Hodnocení se v obou případech provedlo pomocí metody ELISA na protilátky IgG. Ze studie vyplynulo, že během těchto 10 let došlo ke snížení prevalence infekce ze 44 % na 13 %. Konkrétněji například u skupiny dětí ve věku 5 let byla prevalence v roce 1995 30 %. O 10 let později tato prevalence klesla až na 2 % [35].

Tato studie tak přinesla další důkaz, že se zvyšujícím se standardem životní úrovně klesá prevalence infekce *H. pylori*. Podobných studií bylo provedeno mnohým více v různých zemích světa a rovněž i tyto studie ukazují, že v posledních desetiletích dochází ke dramatickému snížení výskytu *H. pylori*, obzvláště ve vyspělých společnostech. Pokles je nápadnější u dětí, než dospělých lidí. Trend poklesu rovněž odpovídá současnému trendu snížení výskytu chorob, které *H. pylori* vyvolává [22,35].

4.2 Prevalence v České republice

Pro zmapování prevalence infekce *H. pylori* v ČR byla před přibližně 5 lety vytvořena studie, na jejíž vypracování se podílelo 19 lékařů z různých částí ČR, z toho 7 lékařů bylo dětských. Studie se zúčastnilo celkem 2436 osob starších 4 let. Aby studie měla geograficky vypovídající hodnotu pro celou ČR, bylo vhodně vybráno 8 větších měst

(20.000 obyvatel a více), 8 měst menších (pod 20.000 obyvatel) a 3 venkovské lokality. Jako diagnostická metoda zde byl použit neinvazivní dechový test s použitím ury značené izotopem ^{13}C . Pro 2425 byly k dispozici 2 zkušební vzorky, pro zbylých 25 osob však měly vzorky jasně rozporuplné výsledky a byli tak z celkového hodnocení vyloučeni. Výsledky studie jsou zaznamenány v Tabulkách č. 2 a č. 3. Celková prevalence infekce *H. pylori* v této studii činila 41,6 %. HP pozitivita byla silně spojena s věkem infikovaných osob. Naopak významnější rozdíly mezi pohlavími byly minimální [36,37].

Tab. 2. Prevalence H. pylori v ČR pro jednotlivé věkové skupiny obyvatelstva – muži (upraveno) [36]

Pohlaví a věk	Počet vyšetřených osob	Prevalence (%)
4-14	220	28,2
15-24	186	30,6
25-34	135	34,1
35-44	100	46,0
45-54	155	45,8
55-64	128	60,9
65-74	157	50,3
75-100	109	61,5
Celkem	1190	42,5

Tab. 3. Prevalence H. pylori v ČR pro jednotlivé věkové skupiny obyvatelstva – ženy (upraveno) [36]

Pohlaví a věk	Počet vyšetřených osob	Prevalence (%)
4-14	250	33,2
15-24	222	24,8
25-34	113	39,8
35-44	110	36,4
45-54	157	46,5
55-64	106	50,0
65-74	147	50,3
75-100	116	63,8
Celkem	1221	40,7

4.3 Přenos a zdroje infekce

V současné době jsou známy tři možné zdroje infekce *H. pylori* – člověk, zvířata a voda.

4.3.1 Přenos z člověka

Jednou z možných cest přenosu *H. pylori* je cesta oral-oral [22]. Důkaz této cesty byl podán již v prvních letech „znovuobjevení“ *H. pylori* a to jak Morrisem [15], tak i samotným B. J. Marshall. Po infikování orální cestou se u nich vyvinul klinický obraz akutního gastrointestinálního onemocnění, kde dominovalo i zvracení. Histologicky poté byla prokázána gastritida a hypochlorhydrie. Po provedení terapie byl indikován ústup potíží, jen hypochlorhydrie přetrvávala delší dobu [11].

Roku 1993 se podařilo Fergussonovi u lidí ze slin vykultivovat *H. pylori* [15]. S rozvojem nových diagnostických metod, zvláště metody molekulární biologie, byla přítomnost *H. pylori* ve slinách skutečně potvrzena, zejména v zubních povlacích a v tkáních při periodontitidě. Zasloužili se o to v roce 1993 Nguyen a spol. a Mapstone [38]. Roku 1994 J. Chong a B. J. Marshall například prokázali vyšší výskyt infekce u gastroenterologů a endoskopických sester než v kontrolní populaci. Autoři považují toto povolání za rizikové, které se také zvyšuje s dobou trvání kontaktu s infikovanými [39].

H. pylori se však v dutině ústní může vyskytovat i pouze přechodně – při zvracení, regurgitaci, gastroezofageálním refluxu vysokého stupně apod. [15].

Další cestou přenosu může být fekal-oral cesta [22]. Samotná kultivace bakterií ze stolice je velmi obtížná kvůli přerůstání jinými bakteriemi. Proto zpočátku důkazy o této cestě a samotné přítomnosti *H. pylori* ve stolici nebyly brány příliš v potaz. To se změnilo až zavedením metody molekulární biologie. Díky tomu se roku 1994 podařilo identifikovat DNA *H. pylori* a to i u lidí ve Velké Británii (S. Kelly). O to je to však závažnější zvláště v rozvojových zemích světa [40].

4.3.2 Přenos ze zvířat

H. pylori je vysoce adaptovaná bakterie, dobře vybavená k existenci v přesně definovaném prostředí. Zpočátku údaje svědčily o tom, že je omezena jen na žaludeční sliznici lidí a primátů. O to znepokojující byly později zprávy o tom, že zdrojem infekce mohou být i jiní savci, zvláště kočky a psi [15].

Zprávy o tom podávají dvě séroepidemiologické studie. První z nich byla prováděna na jatkách. Ve srovnání s jinými odvětvími, zde měli pracovníci vyšší prevalenci infekce *H. pylori*. Druhá studie byla provedena u sardinských pastevců ovcí. Zde rovněž byla prokázána vyšší prevalence infekce *H. pylori* ve srovnání s jejich rodinnými příslušníky, kteří neměli pravidelný kontakt s ovci a ovčáckými psy [21].

Je třeba si ale uvědomit, že zvířecí druhy helikobakterů jsou v histologickém preparátu hodně podobné *H. pylori* a bez zkušeností a metod molekulární biologie těžko navzájem odlišitelné. Například *Helicobacter heilmannii*, vyskytující se v menší míře i u lidí, byl nalezen i u koček a psů s gastritidou. Nelze tedy vyloučit, že kontakt se zvířaty může způsobit lidskou infekci, která sice vyvolává u lidí gastritidu, ale není možné ji detekovat specifickými protilátkami proti *H. pylori*. Studie na toto téma dále pokračují [15].

4.3.3 Přenos z vody

Zdrojem infekce *H. pylori* může rovněž být i voda, jak vyplývá ze studie prováděné u peruánských dětí. U dětí, které měly přístup k veřejným zdrojům pitné vody, byl zjištěn 3x větší výskyt infekce *H. pylori*, než u dětí, které měly zdroje vlastní. Po odebrání vzorků z těchto veřejných míst a jejich rozboru byla zjištěna přítomnost DNA *H. pylori*. Potvrdily to rovněž i další prováděné studie v Indii, Jižní Africe či v Kolumbii [21].

Pomocí metody PCR se podařilo prokázat, že dokáže přežít jak v odpadní, tak ve studniční vodě několik dní. V laboratorních podmínkách se podařilo *H. pylori* vykultivovat i po 48 hodinách. Kokoidní formy *H. pylori* dokáží přežít podstatně déle – až několik měsíců. Jedná se o přenos fekal-oral nepřímý z vody a týká se především malých dětí. Je to záležitostí převážně rozvojových zemí, kde není optimální přístup k nezávadné vodě. Vyspělých zemí se tento způsob přenosu týká jen velmi výjimečně [15].

5 Onemocnění způsobená *H. pylori*

5.1 Gastritida

Gastritida je onemocnění žaludku. Tento termín se často používá na popis skupiny stavů, které jsou charakterizovány zánětem či drážděním výstelky (sliznice) žaludku. Přibližně 90 % gastritid je vyvoláno právě infekcí *Helicobacter pylori*. Tento typ gastritidy se označuje jako Gastritida typu B (B = bakteriální) a má velmi úzký vztah ke vzniku žaludečního a dvanáctníkového vředu [26]. Gastritida se může objevit náhle, jedná se o akutní gastritidu, nebo v průběhu delšího časového období, poté se jedná o chronické gastritidy [15].

5.1.1 Akutní gastritida

Příznaky u akutní gastritidy se vyvíjejí velmi rychle a trvají krátce – obvykle v rozmezí 3-12 dnů [41]. Nejčastěji bývá akutní infekce spojována se zvracením, nechutenstvím, nadýmáním, flatulencí či průjmem [15]. Po požití *H. pylori* proniká tento mikroorganismus přes viskózní vrstvy hlenu a začíná se množit v těsné blízkosti epitelových buněk. Ty na infekci reagují buněčnou exfoliací a různými kompenzačními regeneračními změnami. Akutní fáze je doprovázena hlubokou hypochlorhydrií a rovněž selháním sekrece kyseliny askorbové do žaludeční šťávy. Poté může trvat i několik týdnů, než se sekrece kyseliny navrátí do normálu [21].

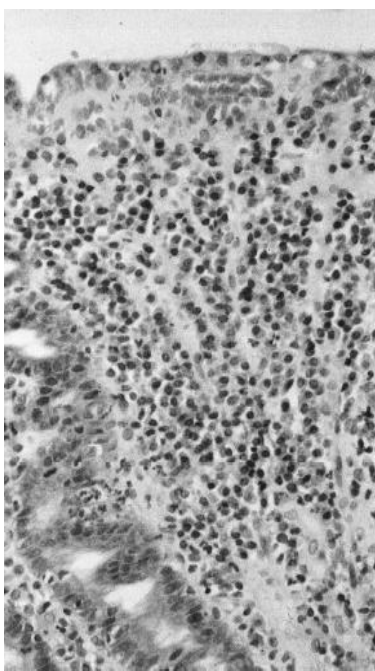
U malého procenta dospělé populace a zvláště u dětí může akutní infekce spontánně vymizet. Jako pravděpodobnou příčinou se jeví právě zvracení a průjem. Pakliže však úplné vymizení bakterie nenastane, dochází jen ke snížení celkového počtu bakterií, zbylé bakterie se mohou dále množit a udržovat zánět, který později přechází do chronického stavu [15,21].

5.1.2 Chronická gastritida

Chronická aktivní antrální gastritida je v 92 – 100 % spojena právě s infekcí *H. pylori*. Znamky chronického zánětu jsou dány hlavně intenzitou infiltrace sliznice lymfocyty a plazmatickými buňkami. Stupeň kolonizace *H. pylori* rovněž souvisí s přítomností lymfoidních folikulů. Tyto změny je možné pozorovat na obrázku č. 9, kde je patrné velké množství již zmíněných lymfocytů a plazmatických buněk – jedná se o histologický nález. Při chronické gastritidě dochází ke tvorbě specifických proti-helikobakterových protilátek

[10], a to převážně IgM a IgA [21].

Infekce *H. pylori* vede ke chronické aktivní gastritidě postihující buď žaludeční *antrum* – antrum-predominantní typ, nebo celý žaludek – *pangastritis*. Antrální gastritida je obvykle spojena s vyšší produkcí HCL (HP-indukovaná hypergastrinémie), gastrickou metaplazií dvanáctníku a aktivní chronickou zánětlivou reakcí sliznice *duodena*. Při dalším působení kyseliny a pepsinu může vzniknout duodenální vřed. Pangastritida je zase obvykle spojena s atrofií a střevní metaplazií žaludeční sliznice a rovněž s nižší tvorbou HCL. Vlivem dalších faktorů patogenu (ulcerogenní kmeny), hostitele (hlen, tvorba bikarbonátu, lokální růstové a regulační peptidy, kyselina, žluč) a zevního prostředí (léky) může dojít ke vzniku gastrického vředu, rakoviny žaludku anebo rovněž může pangastritida zůstat klinicky němá [21].

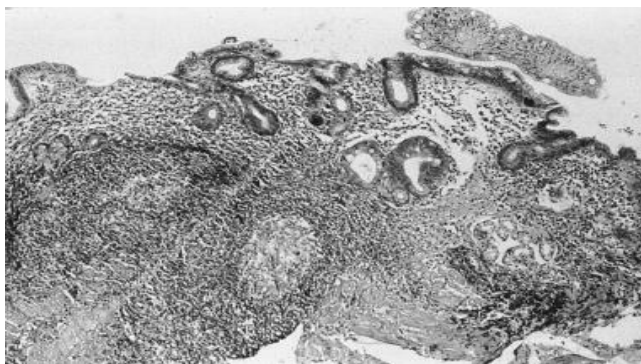


Obr. 9. Aktivní chronická gastritida [21]

5.1.3 Atrofie

Atrofie v žaludku je obvykle definována jako ztráta žlázové tkáně při opakovaném či déle trvajícím napadení sliznice a je společným jmenovatelem při všech patologických procesech, které způsobují progresivní poškození sliznice, včetně dlouhotrvající infekci *H. pylori* [21]. Histologický nález na obrázku č. 10 zobrazuje glandulární atrofii, lymfoidní folikuly a rovněž i střevní metaplazií.

Při ztrátě žláznové tkáně dochází k erozi sliznice, jejímž následkem potom může být vznik vředů. Při zahájení vhodné léčby je atrofie vratná a dojde k obnově poškozené sliznice. V opačném případě se onemocnění rozvíjí dál a dochází k intestinální metaplázii. Prevalence a závažnost atrofie u pacientů s chronickou gastritidou se tedy s časem zvyšuje [21]. Zajímavé je rovněž zjištění, kdy s rostoucí atrofií žaludeční sliznice klesá výskyt positivity *H. pylori*. Důvody jsou hned dva. Za prvé, *H. pylori* kolonizuje pouze žaludeční epitel, tudíž při pokročilé atrofií ztrácí místa svého uchycení na žaludeční sliznici. Za druhé, *H. pylori* se daří pouze v úzkém rozmezí pH a tudíž jeho přežití je v rozporu s hypochlorhydrií, která doprovází atrofii žaludeční sliznice [42].



Obr. 10. Glandulární atrofie s lymfoidními folikuly a střevní metaplazií [21]

5.1.4 Intestinální metaplazie

Žaludeční intestinální metaplazie představuje náhradu epitelu žaludeční sliznice epitelem intestinálního typu a lze jej chápat jako projev odchylné regenerace. Lze se s ní setkat zejména při chronické gastritidě [43]. Dělí se podle typu buněk a složení hlenu na celkem 3 typy:

Typ I - kompletní intestinální metaplazie - napodobuje sliznici tenkého střeva - pohárkové buňky se sialomuciny, absorpční cylindrický epitel, Panethovy buňky.

Typ II - nekompletní intestinální metaplazie - kolický typ, přítomny pohárkové buňky se sialomuciny, dále hlenotvorné epitelie obsahující neutrální hlen nebo sialomuciny.

Typ III - nekompletní intestinální metaplazie - kolický typ, nepravidelně větvcí se krypty tvořené cylindrickými buňkami produkujícími sulfomuciny a menší počet pohárkových buněk tvořící sialomuciny nebo sulfomuciny.

Všechny tři typy jsou považovány za prekancerózní stav – převážně typ III a může dojít až ke vzniku adenokarcinomu žaludku [44,45].

Na obrázku č. 11 je zachycena žaludeční sliznice v oblasti *antra*. Dominuje zde narůžovělá fyziologická sliznice žaludku, ve které jsou vidět bělavé okrsky sliznice intestinálně metaplastické [43].

Metaplazie je vždy spojena s nějakou abnormální stimulací růstu, například v průběhu regenerace poškozené sliznice a může být pouze přechodná. Častěji se vyskytuje v žaludku v oblasti *antra*, než v tělu a obvykle je více spojována se vznikem žaludečních vředů, než vředů vznikajících v oblasti *pyloru* a dvanáctníku [21].



Obr. 11. Intestinální metaplazie [43]

5.2 Adenokarcinom žaludku

Karcinom žaludku je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění ve světě. Bylo prokázáno, že infekce *H. pylori* zvyšuje riziko vzniku karcinomu až 6x a vyvine se přibližně u 5 % infikovaných osob [46]. Proto v červnu roku 1994 Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny, která je podřízena Světové zdravotnické organizaci, označila *H. pylori* jako kancerogen I. třídy pro lidský žaludek [15,21].

V počátečním stadiu jsou příznaky nemoci většinou nevýrazné. Jedná se o bolesti v nadbřišku, ztráta chuti k jídlu, pocitem na zvracení – až samotné zvracení, ztráta na váze, slabost a únava. Tyto obtíže trvají obvykle po dobu 4 měsíců [47]. Důležité je rozpoznat tuto nemoc právě v tomto časném stadiu. Pro časný karcinom je udáváno přežití kolem 90 %. Pakliže nemoc přejde již do pokročilého stadia, pravděpodobnost přežití klesá na méně, než 20 %. V Evropských zemích činí nález časného karcinomu jen kolem 10 %, v Japonsku je to však již přes 50 %. Důvodem je pravděpodobně existence screeningového programu, jež tam mají zavedený od 60. let 20. století [46].

Při podezření na adenokarcinom žaludku se provádí gastroscopické vyšetření, kdy se odebírá i vzorek pro následné histologické vyšetření. Rovněž je možno provést laboratorní vyšetření krve, ultrazvuk, rentgen či CT [47]. Mylná je představa, že k vyléčení postačí jen terapie *H. pylori*. Ta mnohdy vymizí sama v průběhu onemocnění [28]. Jedinou možností léčby je operace. V časném stadiu onemocnění jej lze odstranit endoskopicky pomocí endoskopické mukózní resekce nebo endoskopické submukózní disekce, případně se odstraní část žaludku. V pokročilém stadiu onemocnění se používá chemoterapie či ozařování. To však již mnohdy není účinné i kvůli přítomnosti metastáz v jiných orgánech [46,47].

Česká republika se řadí mezi země, které mají nízkou incidenci výskytu karcinomu žaludku. V roce 2000 byl výskyt onemocnění zaznamenán ve 20,1 případech u mužů a ve 14,3 u žen na 100 000 obyvatel a jistě je povzbuzující, že od konce 2. světové války dochází k trvalému poklesu incidence ve vyspělých zemích, včetně ČR [48].

5.3 MALT - lymfom žaludku

Za normálních podmínek žaludeční sliznice neobsahuje lymfatickou tkáň. Ta se zde ale může vyvinout zvláště při imunitní odpovědi na infekci *H. pylori*. Poté se může vytvořit MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymfom [49]. Tento druh lymfomu se řadí mezi extranodální typy a tvoří přibližně 5 % všech NHL (non-hodgkinské lymfomy) [50]. Jedná se o lymfomy s nízkým stupněm malignity, které obvykle zůstávají dlouho lokalizovány v oblasti vzniku. Postupně však mohou přejít až do lymfomů vysokého stupně malignity [49].

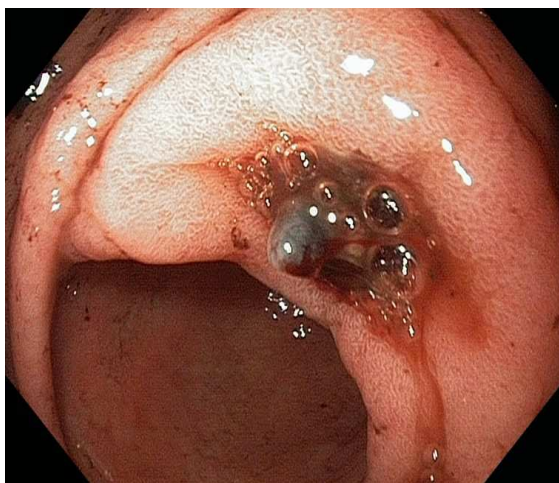
Příznaky MALT lymfomu jsou nespecifické, nemocní uvádějí bolesti, lze zjistit známky obstrukce či krvácení z GIT (gastrointestinální trakt). K diagnostice se užívá obvykle endoskopie s biopsií, sonografie či endosonografie. Rovněž se užívá vyšetření antigenu ve stolici či sérologické vyšetření anti-HP protilátek, popřípadě i ORL vyšetření [51].

Zvolení léčebného postupu závisí na typu lymfomu. U indolentních MALT lymfomů v časném stadiu je zahájena terapie *H. pylori* [51]. Ta je v dnešní době vysoce úspěšná a zdaří se u více než 90 % pacientů. Vede k úplné regresi lokalizovaného stadia MALT lymfomu žaludku u 60-85 % případů [49]. Rovněž je možné uchýlit se k radioterapii. U pokročilého MALT lymfomu se doporučuje radioterapie s ozářením perigastrických, paraaortálních a parakaválních uzlin, nebo se používají různé formy chemoimunoterapie [51]. V některých případech se rovněž přistupuje k chirurgické léčbě [49].

5.4 Peptická vředová nemoc

Peptický vřed je poškození trávicí trubice způsobené HCL, enzymy žaludeční šťávy, některými léky, alkoholem, kořením, kouřením a rovněž bakterií *H. pylori* [52,53]. V případě onemocnění způsobené *H. pylori* se jedná o primární peptický vřed. Tyto vředy mohou vznikát nejen v žaludku (gastrické vředy), ale i ve dvanáctníku (duodenální vředy) [52].

Během života onemocní peptickým vředem přibližně 10 % obyvatelstva, s rostoucím věkem stoupá i počet pacientů [52]. U méně než 10 % případů se nemusí projevit žádné příznaky a pravděpodobně se mohou zahojit samy. Nejtypičtějším příznakem vředů je však bolest. U žaludečních vředů se bolest projevuje po jídle [53], pacienti trpí nechutenstvím, nucením na zvracení až zvracením, dochází k hubnutí pacienta. Na obrázku č. 12 je zobrazen žaludeční vřed nalezený při endoskopii. Pro dvanáctníkový vřed je typická bolest nalačno, ustupuje po požití potravy. V tomto případě obvykle chuť k jídlu bývá dobrá a pacienti přibírají, jiní pro nechutenství naopak opět mohou hubnout [52].



Obr. 12. Žaludeční vřed [54]

Mezi vyšetření, které diagnostikují nemoc, se řadí převážně endoskopie. Pomocí endoskopie je možné odebrat i vzorek pro histologické či mikrobiologické vyšetření. Pro vyléčení vředů je nutné zahájit terapii *H. pylori* kombinací inhibitoru protonové pumpy a dvojcemi antibiotik. Rovněž je vhodný klidový režim v délce 2-4 týdnů, jídla podávat v menších porcích v pravidelných intervalech a vyvarovat se potravin, které přispívají ke zvýšené sekreci kyseliny chlorovodíkové [52].

5.5 Stravování při infekci *H. pylori*

Zpočátku se usuzovalo, že veškeré problémy a onemocnění související s GIT jsou způsobovány převážně stresem, špatným stravovacím režimem a také kořeněnými jídly. Tento všeobecný názor se však po znovuobjevení *H. pylori* změnil. I když je dnes již známo, že tato onemocnění ve větší míře způsobuje právě tato bakterie, byla vydána určitá doporučení týkající se stravovacího režimu související s terapií *H. pylori* [11].

Strava by měla mít šetřící charakter. Důležité je jíst pravidelně, po menších porcích a častěji. Doporučuje se vůbec nekouřit, nepít alkohol ani silné kávy. Problémové mohou být rovněž i bublinkové nápoje. Zde se považují za vhodné pouze alkalické minerálky s vyšším obsahem sodíku. Co se týče potravin, měly by se vybírat takové, které tlumí žaludeční sekreci. Úprava pokrmů by měla být šetrná, bez přepalovaných tuků a smažení. Nejvhodnější je úprava vařením, dušením či pečením na vodě. Vhodná jsou bílá masa, ryby a rostlinné oleje. Tuky se do jídel doporučuje přidávat až na konec kvůli přepalování. Také je vhodné omezit solení, pít většího množství tekutin najednou a vyhýbat se buď příliš teplým, či příliš studeným pokrmům a nápojům [55].

Doporučováno je rovněž podávání probiotik, která mají ochranný účinek před infekcí *H. pylori* a také pozitivní vliv při její terapii. Možné je také užívání produktů na neutralizaci žaludeční kyseliny, které dočasně zmírňují problémy a jsou nápomocné při terapii *H. pylori* [56].

6 Terapie onemocnění *H. pylori* a její rezistence

Po objevení *H. pylori* a určení vztahu mezi touto bakterií a infekcemi jí způsobované v GIT se zpočátku věnovala pozornost především epidemiologickým studiím a vývoji nových diagnostických metod. S vývojem léčebných metod se započalo až o něco později a zpočátku nebyly příliš úspěšné. Teprve se zavedením kombinací různých léků, které poprvé popsal T. Borody (roku 1989) úspěšnost terapie *H. pylori* znatelně stoupla [15]. Do dnešní doby již bylo zveřejněno přes tisíc terapeutických schémat. Žádné z nich sice není úplně optimální, ale stále se na tomto vědeckém poli bádá dál a jsou vyvíjeny stále nové a účinnější terapeutické postupy [57].

6.1 Léčba *H. pylori*

Indikaci léčby lze rozdělit do celkem tří oblastí: absolutní, kdy je prospěch léčby infekce jednoznačně prokázán, relativní, kde léčba infekce je doporučena a lze očekávat prospěch (nebyl však prokázán jednoznačně), a kontroverzní, kde léčba není nutná a nebyl z ní prokázán její prospěch. V Tabulce č. 4 je uveden seznam onemocnění a zdravotních problémů v závislosti na indikaci k léčbě *H. pylori* [27].

Tab. 4. Indikace k léčbě *H. pylori* (upraveno) [27]

Indikace absolutní	Indikace relativní	Indikace kontroverzní
Vřed žaludeční a duodenální	Pozitivní rodinná anamnéza karcinomu žaludku	Asymptomatický pacient
Peptický vřed v anamnéze	Rodinná anamnéza vředové choroby	Dlouhodobá léčba blokátorů pumpy
Erozivní duodenitida	Stav po operaci žaludku pro benigní chorobu	Prevence žaludeční rakoviny
MALT lymfom	Atrofická gastritida a intestinální metaplázie	Funkční dyspepsie
Stav po resekci pro žaludeční karcinom	Erozivní gastritida	Zollinger-Elisonův syndrom
Hyperplastické polypy žaludku	Užívání či gastropatie z nesteroidních antirevmatik	Extradigestivní choroby: ICHS, chronická urtika, hypertenze atd.
Gastritida s obrovskými řasami s exudativní gastropatií	Jaterní cirhóza	

K léčbě *H. pylori* se užívá kombinace antibiotik s IPP (inhibitor protonové pumpy) [57]. Pro úspěšnou terapii onemocnění je důležité zvolit vhodné složení IPP. Jedná se o skupinu léků, kam se v dnešní době řadí pět látek, čtyři z nich jsou registrovány pro použití v ČR. Vyráběny jsou buď ve formě tvrdých tobolek či enterosolventních tablet, nebo v injekční podobě. Patří sem Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol a Rabeprazol [58,59].

Nejčastěji se k léčbě využívá trojkombinační léčba za použití IPP [57], kde se používá jedna z výše jmenovaných účinných látek : omeprazolu 20 mg 2x denně, lansoprazolu 30 mg 2x denně, pantoprazolu 40 mg 2x denně, rabeprazol 20 mg 2x denně nebo esomeprazol 40 mg 2x denně; a kombinací dvou antibiotik. Jako první variantu antibiotik se užívá claritromycin 500 mg 2x denně a amoxicilin 1000 mg 2x denně. Místo amoxicilinu je možné užít metronidazol 500 mg 2x denně, claritromycin může být nahrazen azitromycinem 500 mg 1x denně. Celková doba léčby činí 1-2 týdny. Další variantou je ranitidin-bismut-citrát 400 mg 2x denně s claritromycinem a amoxicilinem nebo metronidazolem či ornidazolem 500 mg 2x denně. Celková doba léčby je 7 dní [58]. Úspěšnost terapie se pohybuje kolem 80,7 %. Je možné přistoupit rovněž k duální léčbě IPP s amoxicilinem – buď ve vyšší dávce, či po delší časový úsek, obvykle 2-4 týdnů, nebo ranitidin-bismut-citrát se dvěma antibiotiky po dobu 1-2 týdnů. Pokud léčba selže, je doporučována čtyřkombinace – IPP, koloidní bizmut, amoxicilin a tetracyklin po dobu 2-4 týdnů [57]. V případě selhání léčby je také vhodné provést kultivační vyšetření a stanovení citlivosti *H. pylori* na antibiotika a stanovit případnou rezistenci [27].

Novinkou v léčbě onemocnění *H. pylori* je nyní tzv. sekvenční terapie. Jedná se o léčbu pomocí IPP s amoxicilinem v délce 3-5 dní. Poté se pokračuje IPP se dvěma jinými antibiotiky – obvykle makrolid a nitroimidazol v délce 3-5 dnů. Pro první fázi je doporučován pantoprazol 40 mg 2x denně a amoxycilin 1000 mg 2x denně, poté přejít na pantoprazol 40 mg 2x denně s klaritromycinem 500 mg 2x denně a tinidazolem 500 mg 2x denně. Úspěšnost sekvenční terapie je ve srovnání se standardní trojkombinační léčbou vyšší, dosahuje 95,5 – 97,7 % [57].

I přes vysokou úspěšnost léčebných metod v některých případech k vymýcení *H. pylori* nedojde. Mezi nejčastější příčiny selhání léčby jsou buď nedostatečná compliance pacienta nebo mnohem závažnější problémy týkající se rezistence *H. pylori* na podávaná antibiotika [58].

6.2 Rezistence *H. pylori*

V současné době je velkým problémem vzrůstající rezistence *H. pylori* na běžně užívaná antibiotika a chemoterapeutika. Úspěch léčby závisí hodně i na spolupráci nemocného. Pakliže nedojde ke kompletnímu absolvování léčebného postupu, úspěšnost terapie se snižuje a rovněž to přispívá ke vzniku rezistence [60].

Pro posouzení rezistence v České republice byla provedena studie, která probíhala mezi lety 1998-1999. Výsledky této studie lze pozorovat v Tabulce č. 5, kde je možné sledovat i srovnání s jinými zeměmi [61]:

Tab. 5. Rezistence *H. pylori* (upraveno) [61]

<i>Antibiotikum</i>	<i>Rezistence (v %)</i>		
	<i>Česká republika</i>	<i>USA</i>	<i>Skotsko</i>
Amoxicilin	0	0	0
Klaritromycin	4	51	8
Tetracyklin	4	0	1
Ciprofloxacin	0	-	2
Metronidazol	42	53	7
Cefixim	-	4	-

V České republice se rezistence k metronidazolu pohybovala kolem 40 % a u klaritromycinu a tetracyklinu nepřesáhla 10 %, kdežto v USA byla prokázána vysoká rezistence nejenom k metronidazolu, ale rovněž i ke klaritromycinu. V jiných zemích, jako je Skotsko, či obdobně i Holandsko je rezistence na mnohem nižších hodnotách [61]. Zatímco u jiných antibiotik rezistence *H. pylori* pomalu stoupá, rezistence na amoxicilin nebyla prakticky zjištěna [60].

Určování rezistence *H. pylori* k antibiotikům není jednoduché, což je dáno jeho dosti obtížnou kultivací. V dnešní době se citlivost *H. pylori* k antibiotikům stanovuje několika metodami, mezi které se řadí: diskový difúzní test, mikrodiluční kvantitativní metoda, E-test, fluorescenční metody a molekulárně genetické metody. Z praktického hlediska je vhodný diskový difúzní test a E-test, nejpřesnější a nejrychlejší jsou však molekulárně genetické metody [61].

Z důvodu postupného zvyšování rezistence *H. pylori* je tedy velmi důležitá správná klinická diagnóza, nasazení vhodného léčebného postupu a jeho pečlivého dodržování. Konkrétně pro ČR z důvodu vysoké rezistence k metronidazolu je doporučována kombinace klaritromycinu, amoxicilinu a omeprazolu [61].

ZÁVĚR

Bakterie *Helicobacter pylori* je v dnešní době stále aktuální problematikou ve vědeckých kruzích i po 29 letech od jejího objevu a zdaleka se ještě neví vše. Známa je již široká škála diagnostických metod, pomocí kterých je možné bakterii určit. Význačným krokem kupředu bylo popsání způsobu jejího přežití v žaludku pomocí enzymu ureázy. Tento objev umožnil vývoj neinvazivních dechových testů, které jsou v dnešní době hojně užívané, zvláště při epidemiologických studiích. Tyto studie ukázaly závažnost rozšíření infekce *H. pylori* mezi lidmi, která činí asi 50 % veškeré populace na Zemi. Tyto údaje vedly vědeckou obec k zahájení výzkumu vedoucímu ke zjištění nemocí, které způsobuje a poté vyvinutí léčebných postupů, jež by vedly k eradikaci této bakterie.

Díky tomu je dnes známo, na kterých nemocích se *H. pylori* podílí. Závažné jsou obzvláště adenokarcinomy žaludku, MALT lymfomy či peptické vředy, které ročně postihují velkou skupinu lidí. Velký důraz se klade na to, v jakých případech přistoupit k terapii bakterie, a v kterých nikoli. Samotná léčba navíc nebývá vždy úspěšná a tudíž se hledají stále nové léčebné postupy. Velkou nadějí v tomto ohledu poskytuje sekvenční terapie, jejíž úspěšnost se blíží k 98 %. Značným problémem v poslední době, je rovněž pomalu vzrůstající rezistence na antibiotika, obzvláště na metronidazol a klaritromycin. Z toho důvodu je nutné hledat další terapeutické postupy k léčbě infekce *H. pylori* a látek, vůči kterým nebude rezistentní a které pomohou k eradikaci této nebezpečné bakterie.

Závěrem lze vyzdvihnout, že ačkoli cesta k objevu *H. pylori* byla složitá a dlouhá, v současnosti již problém žaludečních vředů lze ve většině případů úspěšně léčit.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FIGURA, N., BIANCIARDI, L. *Helicobacter pioneers*. Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 2002. Chapter 1, *Helicobacters* were discovered in Italy in 1892, pp. 1-13.
- [2] KONTUREK J.W. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2003, vol. 54, no. 3, pp. 23-41.
- [3] KASAI, K., KOBAYASHI, R. The stomach Spirochete Occurring in Mammals. *Journal of Parasitology*. 1919, vol. 6, no. 1, pp. 1–11.
- [4] LUCK, J. M., SETH, T. N. Gastric Urease. *Biochemical Journal*. 1924, vol. 18, no. 6, pp. 1227–1231.
- [5] DINTZIS, R. Z., HASTINGS, A. B. The Effect of Antibiotics on Urea Breakdown in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1953, vol. 39, no. 7, pp. 571 - 578.
- [6] PALMER, E.D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology*, 1954, vol. 27, no. 2, pp. 218–220.
- [7] LIEBER, CH. S. *Helicobacter pioneers*. Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 2002. Chapter 5, How it was discovered in Belgium and the USA (1955–1976) that Gastric Urease was Caused by a Bacterial Infectio, pp. 39–52.
- [8] LIEBER, CH. S., LEFÉVRE, A. Effect of oxytetracycline on acidity, ammonia, and urea in gastric juice in normal and uremic subjects. *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie*, 1957, vol. 151, no. 5, pp. 1038–1042.
- [9] BASIL, R., PAPAVALASSIOU, E. D. *Helicobacter pioneers*. Victoria, Australia: Blackwell Science Asia, 2002. Chapter 7, John Lykoudis: The general practitioner in Greece who in 1958 discovered etiology of, and a treatment for, peptic ulcer disease, pp. 75–84.
- [10] BUREŠ, J. Význam *Helicobacter pylori* v etiopatogenezi chorob gastrointestinálního traktu. *Lékařské zprávy LF UK Hradec Králové*. Klinické centrum, ústav klinické biochemie a diagnostiky FN v Hradci Králové, 1997, roč. 42, s. 1-7.
- [11] MARSHALL, B.J., WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet I* (8390), 1984, pp. 1311–

1315.

- [12] Viník má jméno *Helicobacter pylori* [online]. [cit. 2010-11-15]. Dostupný z WWW: <http://www.medicina.cz/verejne/clanek.dss?s_id=239>
- [13] National Institutes of Health, Consensus Development Conference Statement, *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease* [online], Jan. 7-9, 1994, vol. 12, no. 1, pp. 1-23. [cit. 2010-11-18]. Dostupný z WWW: <<http://consensus.nih.gov/1994/1994HelicobacterPyloriUlcer094html.htm>>
- [14] Nobelova cena za fyziologii a medicínu 2005 [online]. [cit. 2010-11-19]. Dostupný z WWW: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/index.html>
- [15] SEDLÁČKOVÁ, M. a kol. *Infekce Helicobacter pylori*. Maxdorf, 1996. 163 s. ISBN 80-85800-32-2
- [16] SEDLÁČEK, I. *Taxonomie prokaryot*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2007. 270 s. ISBN 978-80-210-4207-0.
- [17] NCBI – *Helicobacter* [online]. [cit. 2010-11-26]. Dostupný z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=209>>
- [18] Infekce *Helicobacter pylori* u dětí [online]. [cit. 2010-11-16]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/infece-helicbater-pylori-u-deti-145061>>
- [19] D. J. Kelly - University of Sheffield [online]. [cit. 2010-12-12]. Dostupný z WWW: <http://www.rozhlas.cz/leonardo/clovek/_zprava/477190>
- [20] ROSYPAL, S. a kol. *Nový přehled biologie*. 1. vyd. Scientia, spol s.r.o.: pedagogické nakladatelství, 2003. s. 115-146. ISBN 80-7183-268-5
- [21] MOBLEY, H. L. T., MENDZ, G. L., HAZELL, S. L. *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington (DC), 2001. ISBN-10: 1-55581-213-9
- [22] SÝKORA, J. *Helicobacter pylori* a gastrointestinální projevy u dětí. *Pediatric pro praxi*. 2006, č. 2, s. 74-79.
- [23] The *Helicobacter* Foundation [online]. [cit. 2010-11-23]. Dostupný z WWW: <http://www.helico.com/h_general.htm>
- [24] 3 day culture of HP on blood agar [online]. [cit. 2010-12-13]. Dostupný z WWW: <<http://www.hpylori.com.au/image/culture.jpg>>

- [25] MCNULTY, C. A. M., WYATT, J. I. *Helicobacter pylori* – Laboratory diagnosis *Helicobacter pylori. Journal of Clinical Pathology*. 1999, vol. 52, no. 5, pp. 338 – 344.
- [26] Anaerostat [online]. [cit. 2010-12-15]. Dostupný z WWW:
<http://fv1.vfu.cz/sekce_ustavy/mikrobiologie/mikrobiologie/praktikum03/01.jpg>
- [27] *Helicobacter pylori* – současný stav. *Farmakoterapeutické informace*. 2010, č. 4, s. 1-4., ISSN 1211 – 0647
- [28] KOCNA, P. Dechové testy – moderní neinvazivní diagnostika. *Interní medicína pro praxi*. 2006, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1.LF UK a VFN, Praha, č. 7 a 8, s. 336 – 341.
- [29] HEP, A. Současné možnosti diagnostiky *Helicobacter pylori*. *Medicína po promoci*. 2003, roč. 4, č. 3, s. 6-9. ISSN 1212-9445
- [30] Endoskop [online]. [cit. 2010-11-29]. Dostupný z WWW:
<<http://img.mf.cz/843/707/24.jpg>>
- [31] Gastritida [online]. [cit. 2010-11-27]. Dostupný z WWW:
<<http://nemoci.vitalion.cz/gastritida/>>
- [32] JELÍNEK, F. Faktory ovlivňující způsobilost vzorku pro histopatologické vyšetření a principy histologických metod. *Veterinární lékař*. 2007, roč. 5, č. 4, s. 111-118.
- [33] Eradicate the *Helicobacter pylori* [online]. [cit. 2010-11-29]. Dostupný z WWW:
<http://www.drdach.com/Acid_Blockers_Heartburn.html>
- [34] STEINEROVÁ, A., KOROTVIČKA, M. PCR Polymerázová Řetězová Reakce. *Merdin*. 2007, s. 4-7.
- [35] MALATY, H. M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007, vol. 21, no. 2, pp. 205-214.
- [36] KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., KOUPIL, I., REJCHRT, S., VOŘÍŠEK, V., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDAL, T., PALIČKA, V., HOLČÍK, J. & the European Society for Primary Care Gastroenterology. Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *European Journal of Epidemiology*. 2007, pp. 67–75.

- [37] MAGALHÃES, D. M., LUZZA, Q. and F. *Helicobacter*. Blackwell Publishing Ltd, 2006. Chapter 1, Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection, vol. 11, no. 1, pp. 1-5. ISSN 1083-4389
- [38] HARDO, P. G., TUGNAIT, A., HASSAN, F., LYNCH, D. A., WEST, A. P., MAPSTONE, N. P., QUIRKE, P., CHALMERS, D. M., KOWOLIK, M. J., AXON, A. T. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut*, 1995, vol. 37, pp. 44-46.
- [39] WILLIAMS, C. L. *Helicobacter pylori* and endoscopy. *Journal of Hospital Infection*. 1999, vol. 41, no. 4, pp. 263-268.
- [40] NILSSON, H-O., ALELJUNG, P., NILSSON, I., TYSZKIEWICZ, T., WADSTRÖM, T. Immunomagnetic bead enrichment and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in human stools. *Journal of Microbiological Methods*. 1996, vol. 27, no. 1, pp. 73-79.
- [41] *Helicobacter pylori* IgA, IgG (ELISA) [online]. [cit. 2011-2-4]. Dostupný z WWW: <<http://ifcor.cz/vysetreni/elisa.php>>
- [42] LABIGNE, A., CLYNE, M., DRUMM, B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infection and Immunity*. 1995, vol. 63, no. 5, pp. 1669-1673.
- [43] Žaludeční intestinální metaplazie [online]. [cit. 2011-2-7]. Dostupný z WWW: <http://is.muni.cz/do/1499/el/estud/lf/js08/atlas/pages/zaludek_metaplasie.html>
- [44] Patologie žaludku [online]. [cit. 2011-2-8]. Dostupný z WWW: <http://www.kulan.cz/Patologie_%C5%BEaludku>
- [45] DOLINA, J., Ph.D., PROKEŠOVÁ, J., KROUPA, R., HEP, J. Prekancerózy jícnu a žaludku, Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno, *Interní medicína pro praxi*. 2007, roč. 9, č. 9, s. 392–393.
- [46] BÁRTKOVÁ, A., LIBERDA, M., URBAN, O. Časný adenokarcinom žaludku jako vedlejší nález při krvácení z jiného zdroje. *Interní medicína pro praxi*. 2010, roč. 12, č. 9, s. 448-449.
- [47] Rakovina žaludku [online]. [cit. 2011-2-10]. Dostupný z WWW: <<http://nemoci.vitalion.cz/rakovina-zaludku/>>
- [48] URBAN, O., FOJTÍK, P., KLIMENT, M., VÍTEK, P., ALBÍN, A., FALT, P., CHALUPA, J. Endoskopická léčba časného karcinomu žaludku: vlastní výsledky

- v období let 2000-2009. *Endoskopie*. 2009, roč. 18, č. 4, s. 156-160.
- [49] TOMÍŠKA, M., VÁŠOVÁ, I., Současná terapie primárních lymfomů gastrointestinálního traktu. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2004, roč. 18, s. 153-159.
- [50] KLENER, P. Non-hodgkinské lymfomy. Doporučené postupy pro praktické lékaře, Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. 2001, Reg. č. A/030/100.
- [51] KLENER, P. Maligní lymfomy trávicího traktu. *Vnitřní lékařství*. 2009, roč. 55, č. 1, s. 74-76.
- [52] KOHOUT, P., Hlavní příčinou peptického vředu bývá bakterie *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologické minimum – příloha časopisu Týden*. 2010, s. 8-9.
- [53] Vředová choroba žaludku a dvanáctníku [online]. [cit. 2011-2-19]. Dostupný z WWW: <<http://www.viviente.cz/vredova-choroba-zaludku-a-dvanactniku-gastroduodena/>>
- [54] Vředová choroba žaludku a duodena [online]. [cit. 2011-2-19]. Dostupný z WWW: <http://is.muni.cz/do/1499/el/estud/lf/js08/atlas/pages/zaludek_vred.html>
- [55] Záludná žaludeční bakterie *Helicobacter pylori* [online]. [cit. 2011-3-20]. Dostupný z WWW: <<http://www.celostnimediceina.cz/zaludna-zaludecni-bakterie-helicobacter-pylori.htm>>
- [56] Jak se stravovat při infekci *H. pylori* [online]. [cit. 2011-3-20]. Dostupný z WWW: <www.finclub.cz/files/321>
- [57] KOPÁČKOVÁ, M., BUREŠ, J. Sekvenční léčba *Helicobacter pylori*. *Folia Gastroenterol Hepatol*. 2009, roč. 7, č. 2, s. 82-84.
- [58] LUKÁŠ, M., ĎURICOVÁ, D. Terapie inhibitory protonové pumpy v ambulanci internistů a kardiologů. *Interní medicína pro praxi*. 2010, roč. 12, č. 10., s. 466-468.
- [59] Co dnes (ne)víme o inhibitech protonové pumpy [online]. [cit. 2011-2-19]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/co-dnes-ne-vime-o-inhibitech-protonove-pumpy-393073>>

-
- [60] VOJTÍŠKOVÁ, J. *Helicobacter pylori* – stále aktuální v podmínkách všeobecné praxe. *Medicína pro praxi*. 2005, č. 4, s. 169-171.
- [61] LOCHMANNOVÁ, J., KOLÁŘ, M., LOCHMANN, O. Problematika rezistence *Helicobacter pylori* k antimikrobním léčivům. *Klinická farmakologie a farmacie*. roč. 18, s. 142-143.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CLO	Campylobacter-like organism (označení pro rychlý ureázový test)
cm	Centimetr
CT	Computed Tomography
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
GIT	Gastrointestinální trakt
HCL	Kyselina chlorovodíková
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
IgA	Imunoglobulin A
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
mg	Miligram
mm	Milimetr
NHL	Non-hodgkinské lymfomy
nm	Nanometr
ORL	Otorhinolaryngologie
PCR	Polymerase chain reaction
rDNA	Ribozomální deoxyribonukleová kyselina
RNA	Ribonukleová kyselina
USA	Spojené státy americké
μm	Mikrometr

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1. J. Robin Warren [14].....	10
Obr. 2. Barry J. Marshall [14].....	10
Obr. 3. <i>Helicobacter pylori</i> [19].....	12
Obr. 4. Účinek enzymu ureáza [23].....	14
Obr. 5. Kolonie <i>H. pylori</i> [24].....	14
Obr. 6. Endoskop [30].....	18
Obr. 7. Bakterie <i>H. pylori</i> zapuštěné v žaludeční sliznici [33].....	19
Obr. 8. Prevalence <i>H. pylori</i> ve světě [23].....	22
Obr. 9. Aktivní chronická gastritida [21].....	27
Obr. 10. Glandulární atrofie s lymfoidními folikuly a střevní metaplazií [21].....	27
Obr. 11. Intestinální metaplazie [43].....	29
Obr. 12. Žaludeční vřed [54].....	31

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. Srovnání senzitivity a specificity jednotlivých neinvazivních diagnostických testů <i>H. pylori</i> [29].....	17
Tab. 2. Prevalence <i>H. pylori</i> v ČR pro jednotlivé věkové skupiny obyvatelstva – muži (upraveno) [36].....	23
Tab. 3. Prevalence <i>H. pylori</i> v ČR pro jednotlivé věkové skupiny obyvatelstva – ženy (upraveno) [36].....	23
Tab. 4. Indikace k léčbě <i>H. pylori</i> (upraveno) [27].....	33
Tab. 5. Rezistence <i>H. pylori</i> (upraveno) [61].....	35

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha P 1: Slovníček lékařských pojmů

PŘÍLOHA P 1: SLOVNÍČEK LÉKAŘSKÝCH POJMŮ

Adenokarcinom – zhoubný nádor

Antrum – část žaludku před *pylorem*

Atrofie – zmenšení či ztenčení normálně vyvinutého orgánu, tkáně či buňky

Biopsie – diagnostická metoda spočívající v odběru vzorku tkáně

Compliance – souhlas pacienta s léčebným režimem, který mu doporučil lékař a zároveň dodržování tohoto režimu

Duodenum – dvanáctník

Endoskopie – metoda pro vyšetření tělních dutin a dutých orgánů

Enterosolventní tablety – tableta rozpouštějící se ve střevě, nedráždí sliznici žaludku

Epidemiologie – lékařské odvětví zabývající se studiem faktorů ovlivňujících zdraví a nemocnost obyvatelstva a slouží také jako poklad k opodstatnění lékařských zásahů, provedených v zájmu veřejného zdravotnictví a preventivního lékařství

Eradikace – úplné vymýcení choroby včetně jejího původce

Exfoliace – proces odstraňování vrchní vrstvy odumřelých buněk

Farmakoterapie – léčení pomocí léků

Flatulence – plynatost, nadměrný odchod střevních plynů konečníkem

Folikuly – puchýřkovitý útvar nebo vyvýšený shluk buněk

Gastritida – onemocnění žaludku - zánět

Gastroenterologie – lékařský obor, zabývající se výzkumem, diagnózou a léčbou chorob trávicího systému jícnu, žaludku, střev, slinivky břišní, jater

gastroezofageální reflux – zpětný tok žaludečních šťáv ze žaludku do jícnu

Hypochlorhydrie – snížené množství kyseliny chlorovodíkové v žaludeční šťávě a její snížená kyselost

Indikace – určení, stanovení léčebného postupu

Indolentní – necitlivý, utlumený, netečný, lhostejný

Intestinální – střevní

Kancerogen – látka vyvolávající rakovinu

Karcinom – zhoubné nádorové onemocnění

Malignita – zhoubnost

Metaplazie – přeměna diferencované tkáně v tkáň jiného, rovněž diferencovaného typu

Obstrukce – uzavření průsvitu, neprůchodnost

Pangastritida – zánět sliznice celého žaludku srov. gastritida, tj. oblasti těla i antra

Patofyziologie – nauka o chorobných pochodech a změnách funkcí organismu v průběhu nemoci

Periodontitida – rozšířené onemocnění dásní a čelisti, které může vést až ke ztrátě zubů

Prekancerózní stav – onemocnění, syndrom nebo klinické zjištění, které, pokud není léčeno, vede ke vzniku nádoru

Prevalence – demografický ukazatel, poměr počtu nemocných k počtu obyvatel

Progresivní – postupující, pokračující, vyvíjející se, šířící se

Pylor – zúžený konec žaludku, vrátník

Regurgitace – návrat nestrávené potravy do úst bez nauzey a dávení

Reinfekce – opětovná infekce

Resekce – operativní odstranění části orgánu

Sialomucin – kyselý mukopolysacharid se sialovou kyselinou jako kyselou složkou

Specificita – statistický údaj, který v medicíně udává poměr pacientů s pravdivě negativním testem

Submukózní disekce - endoskopická metoda

Ulcerogenní – působící nebo usnadňující vznik vředu