

Joanna Brzeszczyńska, Krzysztof Gwoździński

CHARAKTERYSTYKA STANÓW CHOROBY ŻOŁĄDKA

W pracy scharakteryzowano różne stany chorobowe żołądka z uwzględnieniem roli, jaką w nich odgrywa *Helicobacter pylori*.

Uważa się, że infekcja *Helicobacter pylori* jest zawsze związana z uszkodzeniem powierzchni nabłonka, której towarzyszy różny stopień natężenia stanu zapalnego. Stwierdzono, iż bakteria ta pełni kluczową rolę w patofizjologii większości chorób żołądka i dwunastnicy. Coraz częściej potwierdza się rolę *Helicobacter pylori* w powstawaniu stanów zapalnych żołądka, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz chorób nowotworowych.

Helicobacter pylori została znaleziona w 60–80% u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i ok. 90–100% u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy. Występowanie *Helicobacter pylori* stwierdzono u 50% pacjentów z dyspepsją, bólem epigastrycznym oraz innymi dolegliwościami górnej części układu pokarmowego.

WPROWADZENIE

W 1983 r. została zidentyfikowana bakteria *Helicobacter pylori*. Warren i Marshall [1] stwierdzili, że może ona pełnić kluczową rolę w patofizjologii większości chorób żołądka i dwunastnicy.

W ciągu ostatniego 10-lecia pojawiło się wiele prac, w których potwierdzono rolę *Helicobacter pylori* w powstaniu stanów zapalnych żołądka, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz chorób nowotworowych żołądka (rak, chłoniak). *Helicobacter pylori* została znaleziona w 60–80% u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i w ok. 90–100% u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy. Występowanie *Helicobacter pylori* stwierdzono u 50% pacjentów z dyspepsją, bólem epigastrycznym oraz innymi dolegliwościami górnej części układu pokarmowego.

Helicobacter pylori występuje najczęściej w części przyodźwiernikowej żołądka, choć rzadziej można spotkać ją w innych jego rejonach.

Infekcja *Helicobacter pylori* jest zawsze związana z uszkodzeniem powierzchni nabłonka, której towarzyszy różny stopień natężenia stanu zapalnego.

W pracy scharakteryzowano różne stany chorobowe żołądka z uwzględnieniem roli, jaką w nich odgrywa *Helicobacter pylori*.

ZAPALENIE BŁONY ŚLIZOWEJ ŻOŁĄDKA I ATROFIA

Zapalenie błony śluzowej żołądka jest częstym stanem chorobowym tego narządu. U większości pacjentów stan zapalny wykazuje stopniową tendencję do przeobrażenia się w stan całkowitego zaniku błony śluzowej żołądka (atrofii). Zapalenie błony śluzowej żołądka zwykle występuje przez całe życie i spontaniczne wyleczenia należą do rzadkości. Najpowszechniej stosowane przez histopatologów kryteria dzielą zapalenia na ostre i przewlekłe. Wśród tych ostatnich wyróżnić można zapalenia: powierzchniowe, zanikowe i zanik błony śluzowej żołądka. Strickland i Mackay wprowadzili podział przewlekłych zapaleń, uwzględniając patogenezę i topografię zmian [1].

Wyróżnili oni zapalenie typu A autoimmunologiczne, związane z obecnością przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym, przebiegające z wyraźnie zaznaczonym zanikiem błony śluzowej w obrębie trzonu, oraz częstsze zapalenie typu B, dotyczące okolicy przedodźwiernikowej, w którym nie stwierdzono przeciwciał. Zapalenia przewlekłe dzieli się również na zanikowe i niezanikowe. Podział ten został wprowadzony w latach 80. [2].

Zapalenie przebiegające bez zaniku to zapalenie powierzchniowe, które jest prawdopodobnie początkowym stadium kolejnych form zmian nieżyłowych, rozlane zapalenie okolicy przedodźwiernikowej (typ B) często spotykane u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy. To ostatnie także jest nazywane zapaleniem hipersekrecyjnym, ze względu na towarzyszący mu wzrost wydzielania kwasu solnego i pepsyny. Zapalenia zanikowe obejmują rozlane zapalenie trzonu (typ A) oraz wielogniskowe zapalenie zanikowe obejmujące błonę śluzową całego żołądka (typ AB). Charakteryzuje się ono wielogniskowym zanikiem, metaplazją jelitową, wysokim ryzykiem owrzodzenia i rozwoju raka żołądka [2, 3, 4, 5].

Współczesna klasyfikacja zapaleń „Sydney System” klasyfikuje zapalenia ostre, przewlekłe i formy specjalne. Uwzględnia ona etiologię, obraz morfologiczny i topografię zmian, a także podział endoskopowy [6].

Do form specjalnych zalicza się zapalenia ziarenkowe (w przebiegu zmian zapalnych naczyń), limfocytowe (z nacieczeniem nabłonka powierzchniowego i dołeczków żołądkowych przez limfocyty) i reaktywne (związane ze zmianami wywołanymi wrzutem żółciowym) [7, 8].

Istotnymi czynnikami sprzyjającymi rozwojowi zapaleń błony śluzowej żołądka są stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz alkohol. Ponadto uznanie również bakterii *Helicobacter pylori* za istotny czynnik

biorący udział w patogenezie zapalenia błony śluzowej żołądka typu B zapoczątkowało szereg rozważań nad rolą mikroorganizmu w powstaniu zaniku błony. Udział tej bakterii w poszczególnych typach zapalenia jest różny. W przewlekłym zapaleniu okolicy przedodźwiernikowej obserwuje się od 95% do 100% zakażeń bakterią. Ten stan związany jest również z owrzodzeniem dwunastnicy. Przewlekłe wieloogniskowe zapalenie zanikowe obserwowane jest w populacjach z wysokim ryzykiem raka. W tym przypadku zapaleniu towarzyszy infekcja bakteryjna w 90% [4]. Zapalenie typu A nie łączy się z zakażeniem bakterią *Helicobacter pylori*.

Konsekwencją atrofii i stanu zapalnego błony śluzowej żołądka jest utrata gruczołów wydzielniczych błony śluzowej. Dochodzi więc do zmian w funkcjach wydzielniczych żołądka. Na przykład atrofia w trzonie powoduje zmniejszanie się wydzielania kwasu i pepsyn. Natomiast obniżone wydzielanie gastryn jest związane z atrofią w części przyodźwiernikowej [9, 10].

Chroniczne zapalenie błony śluzowej żołądka typu A charakteryzuje się achlorhydrią (brak kwasu solnego w żołądku), co uniemożliwia działanie mechanizmu zwrotnego wydzielania kwasu i gastryn oraz prowadzi do hyperplazji komórek G produkujących gastrynę w części przyodźwiernikowej. Wynikająca z tego hypergastrynemia jest na ogół uznawana za bodziec odpowiedzialny za wzrost komórek chromochłonnych [11]. Warunki zapalne prowadzą do rozwoju atrofii gruczołów produkujących kwas solny. Utrzymujący się przez długi czas stan zapalny może doprowadzić do rozwoju nowotworu żołądka. Dlatego też antrektomia (proces polegający na usunięciu większości komórek G o wzmożonym wydzielaniu gastryn, normalizując poziom gastryn) uznana została za proces będący alternatywą w stosunku do bardziej radykalnej i całkowicie niszczącej gastrektomii [11].

***Helicobacter pylori* i jej rola w zapaleniu błony śluzowej żołądka.** Jednym z czynników biorących udział w zapaleniu błony śluzowej żołądka jest *Helicobacter pylori*. Rozważa się wpływ tego organizmu na powstawanie zaniku błony śluzowej. Prawdopodobnie zanik błony śluzowej może być konsekwencją zniszczenia gruczołów przez różnorodne czynniki, takie jak: amoniak, cytotoksyna, enzymy proteolityczne, reaktywne formy tlenu uwalniane w przebiegu zapalnej i immunologicznej odpowiedzi gospodarza na pojawienie się mikroorganizmu [12].

Infekcja bakteryjna i związane z nią reakcje enzymatyczne i toksyczne prowadzą do zmiany integralności błony śluzowej żołądka [6]. Bakteria „przyczepiona” do powierzchni nabłonka wydziela na zewnątrz proteazy i lipazy zdolne do degradowania lipidów i glikoprotein żelu śluzowego. Prowadzi to w konsekwencji do spadku lepkości śluzu i wzrostu przepuszczalności dla jonu wodorowego. Wykazano również zmiany we właściwościach hydrofobowych śluzu osób zainfekowanych bakterią. Natomiast amoniak,

który wytwarzany jest przy udziale ureazy, może zmniejszać integralność śluzu, co w konsekwencji może powodować dyfuzję zwrotną jonu wodorowego i uszkodzenie nabłonka. Uważa się, że stan zapalny błony śluzowej żołądka zapoczątkowany infekcją *Helicobacter pylori* ulega przeobrażeniu w przewlekłe zapalenie zanikowe z zaznaczoną metaplastją jelitową, w którym nie stwierdza się zakażenia bakteryjnego.

Helicobacter pylori, zamieszkując w nieprzyjaznym dla siebie środowisku żołądka, chroniona jest przed niszczącym działaniem kwasu solnego dzięki swym zdolnościom adaptacyjnym. W sytuacji, gdy organizm ten lokalizuje się poniżej warstwy śluzu pokrywając komórki nabłonka, terapia antybiotykowa staje się mało efektywna. Obecnie jedyną drogą leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka powodowaną przez *Helicobacter pylori* jest usunięcie tej bakterii. Do niedawna stosowana terapia obejmowała kombinację bizmutu, metronidazolu i antybiotyku tetracyklinowego lub amoksyliny (tzw. potrójna terapia). Prowadzone badania wykazują, że omeprazol w kombinacji z innymi antybiotykami wpływa na wysoki stopień zniszczenia tej bakterii [13].

Natomiast ze względu na osobliwe zależności pomiędzy bakterią i jej gospodarzem oraz fakt, iż mimo stymulacji odpowiedzi immunologicznej organizm zwykle przeżywa w żołądku gospodarza, ewentualne znalezienie odpowiedniej szczepionki będzie bardzo trudne.

Prowadzone badania dowodzą, że *Helicobacter pylori* jest patogenem, ale również częstym komensalem. Uważa się, że charakter oddziaływania tego organizmu zależy od określonych czynników inicjujących proces chorobowy. Do czynników tych należą m. in. struktury i elementy składowe komórki bakteryjnej, zewnątrzkomórkowe substancje bakteryjne, czynniki indukujące, aktywujące lub stymulujące odpowiedź zapalną i immunologiczną gospodarza.

Podsumowując, należy zaznaczyć, iż stopień natężenia zapalenia błony śluzowej żołądka wzrasta wraz z infekcją *Helicobacter pylori*.

CHOROBA WRZODOWA

W świetle istniejących poglądów choroba wrzodowa żołądka jest wynikiem samostrawienia błony śluzowej żołądka wskutek zachwiania równowagi pomiędzy zdolnością trawienną soku żołądkowego a działaniem czynników ochronnych.

Najczęstszą przyczyną zachwiania równowagi między zdolnością ochronną śluzu a działaniem proteolitycznym niektórych składników soku żołądkowego są bodźce ogólne doprowadzające do nadmiernego i przewlekłego wydzielania

komórek okładzinowych oraz zmniejszenia lub całkowitego zniesienia produkcji składników neutralizujących. Zwiększona produkcja soku żołądkowego o dużej zdolności trawiennej następuje przede wszystkim pod wpływem działania na ustrój czynników naporu (stresy). Oprócz czynników naporu wywołujących nadsoeczność i nadkwaśność w żołądku, prowadzącą do powstania nadżerek lub owrzodzeń błony śluzowej żołądka, przyczyniają się również pewne osobnicze właściwości błony śluzowej, uwarunkowane genetycznie. Osoby z grupą krwi A i 0 charakteryzują się częstszą zachorowalnością na chorobę wrzodową żołądka. Przedłużone wydzielania soku i jego zaleganie może być przyczyną owrzodzeń. Natomiast w przebiegu choroby obserwuje się produkcję soku nie odbiegającą pod względem ilościowym od tej, jaka występuje u człowieka zdrowego [14].

Ponad 85% wrzodów żołądka umiejscawia się w części przyodźwiernikowej. Wrzody na tylnej ścianie spotyka się u ok. 12% chorych, natomiast na przedniej ścianie występowanie tego schorzenia jest rzadkie i trudne do rozpoznania badaniem radiologicznym. Wrzody usadowione w okolicy wpustu są również rzadkie i trudne do rozpoznania [14].

Morfologicznie rozróżnia się dwie postacie wrzodów: świeży – „ostry” i starszy – przewlekły [15].

Mechanizmy wrzodotwórcze różnych typów owrzodzeń są ciągle nieznanne. Prowadzone badania skupione były na identyfikacji czynników wewnątrz organizmów żywych potencjalnie odpowiedzialnych za procesy wrzodotworzenia. Odkryto kilka endogennych substancji biorących udział w procesach chorobowych żołądka i jelita. Poziom tych substancji wzrastał również w stanach zapalnych, a ich działanie było uznane jako zależne od krążenia naczyniowego i prawdopodobnie od wolnych rodników. Wrzodogenne substancje charakteryzują się różnorodnością struktur i źródeł. Wśród opisywanych substancji wskazuje się na obecność żywych organizmów, np. *Helicobacter pylori*, polipeptydów, np. substancji P, endoteiny, histaminy, amin biogennych, metabolitów lipidowych, neuropeptydów oraz aktywnych cząstek tlenu. Działanie tych związków głównie zakłóca przepływ krwi do narządów jamy brzusznej, powodując przekrwienie naczyń i rozregulowanie metabolizmu, co w końcu prowadzi do uszkodzeń komórek. Dotychczas dostępne dane pokazują, że obniżony przepływ krwi powodowany zarówno wewnętrznym zwężaniem się naczyń, jak i agregowaniem granulocytów wewnątrz naczyń krwionośnych jest pierwszym etapem prowadzącym do uszkodzenia tkanki. Dlatego też polepszenie warunków polegające na zwiększeniu przepływu krwi do żołądka zmniejszyłoby ostrość przebiegu choroby wrzodowej [16].

Coraz częściej dowodzi się, iż długotrwały stan zapalny błony śluzowej żołądka zwiększa ryzyko powstania choroby wrzodowej. Relacje te obrazuje tab. 1.

Tabela 1

Relacje pomiędzy przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka a ryzykiem powstania choroby wrzodowej [16]

Obraz histologiczny	Rokowania
Prawidłowy odźwiernik i trzon żołądka	ryzyko choroby wrzodowej niskie; jeśli wystąpi, to najprawdopodobniej powodowana jest lekami niesteroidowymi lub przeciwzapalnymi
Przewlekłe zapalenie błony śluzowej w części odźwiernikowej bez atrofii w błonie śluzowej trzonu żołądka	owrzodzenie żołądka możliwe, a nawet prawdopodobne
Przewlekłe zapalenie błony śluzowej części odźwiernikowej żołądka bez atrofii	owrzodzenie żołądka jest możliwe; ryzyko powstania tej choroby wysokie
Przewlekłe zapalenie trzonu błony śluzowej żołądka lub ostra atrofia trzonu	owrzodzenie niemożliwe

Istnieje ścisła zależność pomiędzy chorobą wrzodową dwunastnicy a przewlekłym zapaleniem błony śluzowej okolicy przedodźwiernikowej wywołanym *Helicobacter pylori*. Przypuszcza się, że *Helicobacter pylori* może brać udział w powstawaniu wrzodu dwunastnicy poprzez uszkodzenie jej błony śluzowej, a także przez zaburzenie fizjologicznej czynności żołądka. Natomiast związek infekcji *Helicobacter pylori* z chorobą wrzodową żołądka nie został jak dotąd ustalony. Zakażenie stwierdza się w 60–70% przypadków [17]. Sugeruje się, iż *Helicobacter pylori* przez produkcję amoniaku w sąsiedztwie komórek G, syntetyzujących gastrynę, przeciwdziała fizjologicznemu zmniejszeniu jej uwalniania przez kwas solny. Lokalna alkalizacja środowiska upośledza również wydzielanie somatostatyny przez komórki D, hormonu o wyraźnym hamującym oddziaływaniu na komórki G. Hipergastrynemia związana z działalnością bakteryjną wzmagana jest również przez inne czynniki. Należą do nich czynniki bakteryjne bezpośrednio stymulujące komórki G i mediatory uwalniane w przebiegu zapalnej i immunologicznej odpowiedzi błony śluzowej okolicy przedodźwiernikowej na infekcję [17].

Przypuszcza się, że amoniak, który powstaje w procesie hydrolizy mocznika z udziałem ureazy bakteryjnej, zmienia pH środowiska i hamuje normalny pasaż jonów wodorowych przez śluz, co prowadzi do uszkodzenia nabłonka błony śluzowej [18]. Amoniak mógłby być również odpowiedzialny za strukturalne zmiany śluzu, ułatwiające dalszą kolonizację bakterii oraz rozprzestrzenianie czynników wrzodogennych [19]. Badania potwierdzające przedstawione tu hipotezy wyjaśniają niewątpliwie znaczenie *Helicobacter pylori* w etiologii tej choroby.

W przypadku choroby wrzodowej żołądka próbowano określić stosunek węglowodanów w glikoproteinie i porównać go z ich ilością u osób zdrowych [20, 21, 22, 23]. Otrzymane rezultaty były często sprzeczne ze sobą albo w ogóle nie wykazywano różnic w stosunku węglowodanów. Znaleziono natomiast mniejszą ilość kwasu sialowego w soku żołądkowym u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka w porównaniu z grupą kontrolną [24]. Stwierdzono też większą zawartość glikoprotein w soku żołądkowym grupy kontrolnej w porównaniu z grupą pacjentów z chorobą wrzodową.

Doświadczenia *in vivo* i *in vitro* wykazały ciągłą erozję bariery śluzowej prowadzoną przez endogenną pepsynę w górnym odcinku jelitowo-żołądkowym [25, 26, 27]. Przylegający ściśle do błony śluzowej żel śluzowy jest barierą nieprzepuszczalną dla pepsyn, tak więc proces jej trawienia może odbywać się tylko na jego powierzchni. W warunkach niepatologicznych sekrecja nowego śluzu wyrównuje stratę spowodowaną przez trawienie pepsynami i mechaniczną erozję zachowując ciągłość bariery śluzowej na powierzchni błony. Natomiast sok żołądkowy u pacjentów z wrzodem podnosi aktywność wydzielniczą śluzu w porównaniu z kontrolną grupą osób zdrowych [27]. Zmiany aktywności pepsyn w chorobach wrzodowych związane są z osłabioną barierą śluzową, która zawiera mniejszą zawartość polimerycznych mucyn w śluzie niż w śluzie pacjentów zdrowych [25].

RAK ŻOŁĄDKA

Raka żołądka wywołują te wszystkie czynniki, które według współczesnego stanu wiedzy współdziałają w jego rozwoju. Około 40% wszystkich raków dotyczy żołądka. Szeroko dyskutowane zagadnienie dziedziczności nie zostało dotąd ostatecznie wyjaśnione. Dla szczególnych przypadków raka żołądka w niedokrwistości złośliwej należy przyjąć czynniki wrodzone. Uderzające jest również częstsze występowanie raka żołądka u osobników z grupą krwi A. Sytuacja ekonomiczna ludności, jak wykazały badania, może mieć pewien wpływ na rozwój choroby nowotworowej. Prawdopodobnie odżywianie się produktami roślinnymi o dużej zawartości związków organicznych: cynku, kobaltu, chromu ma wpływ na zwiększoną zapadalność na raka żołądka. Nadmierne palenie tytoniu może sprzyjać rozwojowi raka, natomiast wpływ nadużywania alkoholu nie jest udowodniony. Rak żołądka występuje przede wszystkim u ludzi powyżej 40 roku życia, ze szczególnym nasileniem w okresie 50–60 lat. Zjawisko to jest niewątpliwie związane z występowaniem w tym okresie życia zmian zanikowych i czynnościowo-morfologicznych w błonie śluzowej żołądka oraz utratą odporno-

B.U.F.

ści całego organizmu. Coraz częściej obserwuje się, iż przewlekły wrzód „trawienny” może być stanem przedrakowym. Jednakże statystycznie częściej brodawczaki stanowią stan przedrakowy. Zezłóśliwienie brodawczaka ocenia się od 10% do 50% wszystkich przypadków. Rak żołądka umiejscawia się najczęściej (ok. 55%) w okolicy przyodźwiernikowej. Drugie miejsce zajmuje trzon – ok. 25%, następnie zaś część wpustowa – ok. 10%. Kolejne 10% przypadków stanowi naciek nowotworowy zajmujący rozległe ściany żołądka [14, 15]. W treści żołądka nowotworowego charakterystyczny jest na ogół brak kwasu solnego, który jest następstwem zaniku komórek mięszkowych i w konsekwencji komórek okładzinowych. Natomiast przy umiejscowieniu guza w części odźwiernikowej poziom kwasu solnego jest prawidłowy lub podwyższony [15].

W chorobach nowotworowych żołądka obserwuje się zmiany charakterystyki biochemicznej mucyn. Wydzielane mucyny charakteryzują się dużymi zmianami w nieredukujących końcach O- związanych oligosacharydów, wyższą zawartością siarczanów i mniejszą zawartością kwasu sialowego [28, 29]. Dotychczas nie jest poznane, czy te efekty są bezpośrednio związane z uszkodzeniami genomu, czy z przyczynami wtórnymi. Stan warstwy śluzu jest rezultatem dynamicznej równowagi pomiędzy syntezą a degradacją. Komórki nabłonka w większości zawierają mucyny związane z błoną (MUC1), stykające się ze śluzem. W chorobach nowotworowych obserwuje się wzrost mucyn MUC1 na powierzchni komórek nabłonka [30]. Mechanizm tej zwiększonej ekspresji nie jest znany. Otoczka mucynowa może chronić komórki nowotworowe przed niskimi pH oraz wysokim stężeniem mleczanu spowodowanym przez wysoką aktywność glikolityczną tych komórek. Komórki te po opuszczeniu warstwy nabłonka mogą charakteryzować się odpornością na lizę wywołaną przez czynniki zabójcze dla innych komórek dzięki wysokiej zawartości sialomucyn. Mucyny te obecne na powierzchni komórek mogą interferować z systemem immunologicznym limfocytów T przez tworzenie przeszkody sterycznej dla obecnego antygeny powierzchniowego [31]. Tworzenie wysokiego stężenia cząstek mucyn przez uwalnianie ich za pomocą proteolizy z komórek nowotworowych to inna droga blokowania systemu odpornościowego [32].

Chroniczne zapalenie błony śluzowej żołądka i chroniczna atrofia stanowią wysoki czynnik zagrożenia w pojawieniu się nowotworu. W zachodnich społeczeństwach, np. w Finlandii w ponad 27% przypadkach nowotwór żołądka jest związany z infekcją *Helicobacter pylori*, chronicznym zapaleniem błony śluzowej lub atrofią, ok. 15% przypadków jest związanych z autoimmunologicznym, chronicznym zapaleniem błony śluzowej ograniczonym do trzonu żołądka bez stwierdzonej infekcji bakteryjnej i 15% przypadków związanych z histologicznie prawidłowym żołądkiem [33].

Rola *Helicobacter pylori* w chronicznym zapaleniu żołądka prowadzi do hipotez sugerujących, iż infekcja bakterią może doprowadzić do procesów nowotworzenia. Na rzecz owej hipotezy wyróżnia się trzy główne czynniki:

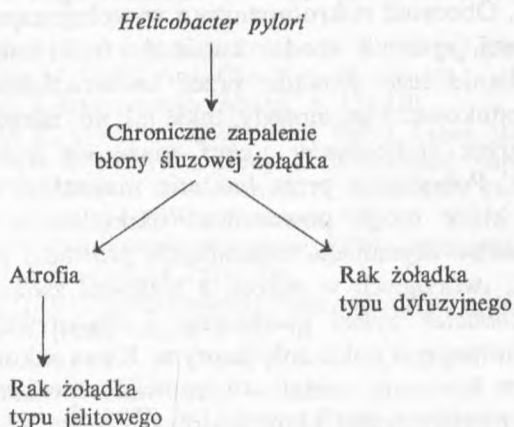
- infekcja *Helicobacter pylori* jest jedynym czynnikiem etiologicznym w ponad 80% przypadków z chronicznym zapaleniem żołądka,
- chroniczne zapalenie żołądka rozwija się w kierunku atrofii i metaplazji jelitowej w ogromnych proporcjach indywidualnych oddziaływań,
- ryzyko nowotworu żołądka uznane jest za wysokie u ludzi z chronicznym zapaleniem żołądka i częściowo u osób ze stwierdzoną atrofią.

Dodatkowo istnieją zależności pomiędzy infekcją bakteryjną i procesem nowotworzenia a wzrostem stopnia śmiertelności oraz pomiędzy infekcją *Helicobacter pylori* a stanem socjoekonomicznym społeczeństwa.

Hipotetyczna kolejność wydarzeń od wczesnej infekcji bakteryjnej do stanu z nowotworem [33] została przedstawiona na schemacie 1.

Schemat 1

Ryzyko powstania raka żołądka u pacjentów z chronicznym zapaleniem błony śluzowej



Stan zapalny błony śluzowej żołądka związany z *Helicobacter pylori* prowadzi w końcu do atrofii i innych zmian śluzu, które sprzyjają rozwojowi raka żołądka, a w szczególności raka typu jelitowego.

Wiele niezależnych badań dowodzi, iż stan zapalny błony śluzowej żołądka stwarza warunki do rozwoju nowotworów. Ryzyko powstania raka jest zdecydowanie wyższe u pacjentów z nieatroficznym i atroficznym stanem zapalnym, szczególnie kiedy stan atrofii jest ostry. W ostrej atrofii trzonu żołądka ryzyko raka jest średnio trzy do pięciu razy większe niż u osób z normalnym stanem zapalnym. Ryzyko jest również większe u osób z atrofią w części odźwiernikowej [33].

Ryzyko powstania raka żołądka u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej bez zaznaczonej atrofii. Ryzyko rozwoju raka wzrasta stopniowo wraz ze wzrostem stopnia i rozmiaru zapalenia i atrofii. Ryzyko raka jest ok. dwa razy większe u ludzi z zapaleniem błony śluzowej trzonu i części odzwiernikowej w porównaniu z ludźmi zdrowymi. Ryzyko wzrasta, kiedy atrofia i metaplazja są obecne w odźwierniku i trzonie [33].

Odkrycie związku *Helicobacter pylori* z przewlekłym, zanikowym zapaleniem błony śluzowej skierowało uwagę na jego potencjalną rolę w powstaniu raka żołądka. Doniesienia literatury ostatnich lat jednoznacznie sugerują, iż zakażenie tym drobnoustrojem może być ważnym, środowiskowym czynnikiem biorącym udział w karcynogenezie [34, 35]. Badania immunologiczne przemawiają za tym, że infekcja *Helicobacter pylori* jest znacznie częstsza w grupie chorych na raka żołądka niż u pacjentów bez zmian patologicznych. Zarówno zakażenie *Helicobacter pylori*, jak i rak żołądka są silnie związane ze społecznościami charakteryzującymi się złymi warunkami socjalnymi i ekonomicznymi. Drobnoustrój nie kolonizuje komórek nowotworowych, zasiedla natomiast pozostałe części żołądka. Poza danymi epidemiologicznymi istnieją doniesienia sugerujące bezpośredni udział drobnoustroju w procesie karcynogenezy. Obecność mikroorganizmu wywołuje zapalenie błony śluzowej, a w konsekwencji jej zanik, spadek kwaśności treści żołądkowej, co znacznie ułatwia zasiedlanie tego narządu przez kwasowrażliwe bakterie, mogące endogennie produkować karcynogeny, takie jak np. nitrozaminy. Z zapaleniem wywołanym przez *Helicobacter pylori* wiąże się kolejny aspekt procesu karcynogenezy. Pobudzone przez bakterie makrofagi uwalniają reaktywne formy tlenu, które mogą powodować uszkodzenia w strukturze DNA komórek nabłonka. Stymulacja makrofagów prowadzi również do powstania tlenków azotu, tworzących w reakcji z białkami związku N-nitrozowe [36]. Infekcja *Helicobacter pylori* gwałtownie i długotrwale redukuje stężenie kwasu askorbinowego w soku żołądkowym. Kwas askorbinowy jest ważnym antyutleniaczem biorącym udział w hamowaniu procesu karcynogenezy.

Helicobacter pylori drażni błonę śluzową żołądka, osłabia jej mechanizmy obronne, wzmacnia produkcję związków kancerogennych, zwiększa proliferację komórek. Wydaje się zatem wiarygodny pogląd, iż może być uznany za czynnik promujący karcynogenezę [35].

Helicobacter pylori nie jest uznana za organizm, który produkuje czynniki karcynogenne bezpośrednio uszkodzające geny komórek nabłonka. To sugeruje, że rola *Helicobacter pylori* w procesach nowotworzenia nie jest bezpośrednia. Bakteria ta może więc jedynie pełnić rolę promotora procesów karcynogenezy. Zapalenie błony śluzowej wywołane infekcją bakteryjną może przyspieszać cykl procesów w błonie śluzowej, które promują raka żołądka. Amoniak, acetaldehyd i różne toksyny produkowane przez bakterię podwyższają proces tworzenia i wzrostu nowotworów. Cytotoksyny i inne

biologiczne mediatory uwalniane z komórek objętych stanem zapalnym wywołanym infekcją bakteryjną stymulują i modulują proliferację i różnicowanie komórek nabłonka w śluzówce objętej stanem zapalnym, co może promować rozwój klinicznie istotnych nowotworów. Ponadto, długotrwałe chroniczne zapalenie błony śluzowej jest potencjalnym ryzykiem, które może w rezultacie doprowadzić do uszkodzenia genomu proliferujących komórek nabłonka [33].

LITERATURA

- [1] Strickland R. G. (1973), *Dig. Dis.*, **18**, 1061–1066.
- [2] Correa P. (1980), *Gastrointest. Res.*, **6**, 98–108.
- [3] Correa P. (1988), *Gastroenterol.*, **83**, 504–509.
- [4] Correa P. (1991), *Scand. J. Gastroenterol.*, **26**, 15–19.
- [5] Marshall B., Armstrong J., McGeachie D., Glancy R. (1985), *Med. J. Australia*, **142**, 436–439.
- [6] Kreuzfeldt W. (1992), *Digestion*, **51** (suppl. 1), 70–75.
- [7] Wolber R., Owen D., DelBuono L., Appelman H., Freeman H. (1990), *Gastroenterol.*, **98**, 310–315.
- [8] Sobala G. M., King R. F., Axon A. T., Dixon M. F. (1990), *J. Clin. Pathol.*, **43**, 303.
- [9] Varis K., Isokoski M. (1981), *Ann. Clin. Res.*, **13**, 133–138.
- [10] Dixon M. F. (1991), *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **6**, 125–130.
- [11] D'Adda T., Pilato F., Sivelli ?. (1994), *Arch. Pathol. Labor. Med.*, **118**, 658–663.
- [12] Dixon M. F., Sobala G. M. (1992), *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **4**, 17–23.
- [13] Axon A. T. R. (1994), *Scand. J. Gastroenterol.*, **29** (suppl. 201), 35–38.
- [14] Łapiński Z. (1973), *Chirurgia*, PZWL, Warszawa, 375–390.
- [15] Heilmeyer L. (1973), *Patofizjologia szczegółowa*, PZWL, Warszawa, 469–492.
- [16] Cho C. H. (1994), *Life Sciences*, **55**, 1521–1535.
- [17] Malfertheiner P. (1993), *Cesko-Slovenska Gastroenterologie a Vyziva*, **47**, 50–51.
- [18] Hazzel S. L., Lee A. (1986), *Lancet*, **2**, 15–17.
- [19] Sidebotham R. L., Baron J. H. (1990), *Lancet*, **335**, 193–195.
- [20] Sawaryn A. (1975), *Postępy Biochemii*, **21**, 21–56.
- [21] Glass G. J., Slomiany L. (1977), [w:] *Mucus in Health and Disease*, eds M. Elstein, D. V. Porke, Plenum Press, New York, 311.
- [22] Thornton D. J., Davies J. R., Richardson P. S., Carlstedt I. (1990), *Biochem. J.*, **265**, 179.
- [23] Silderberg A., Meyer F. A., Gilboa A., Gelman R. A. (1977), [w:] *Mucus in Health and Disease*, eds M. Elstein, D. V. Porke, Plenum Press, New York, 171.
- [24] Domschke W., Domschke W., Classen M., Demling L. (1972), *Scand. J. Gastroenterol.*, **25**, 290.
- [25] Foster S. N. E., Pearson J. P., Hutton D. A., Allen A., Dettmar P. W. (1994), *Clinical Science*, **87**, 719–726.
- [26] Allen A., Leonard A. J., Pearson J. P. (1991), [w:] *Mechanisms of Injury Protection and Repair of the Upper G J Tract.*, eds A. Garner, P. E. O'Brien, Chichester, 7–18.
- [27] Pearson J. P., Ward R., Allen A., Roberts N. B., Taylor W. H., *Gastroenterology*, **27**, 243–248.

- [28] Jacobs L. R., Huber P. W. (1985), *J. Clin. Invest.*, 75-112.
[29] Zaleśna G., Gwoździński K. (1994), *Folia Biochim. et Biophys.*, 10, 21-51.
[30] Zotter S., Hageman P. C., Lossnitzer A., Mooly W. J. (1988), *Cancer Rev.*, 11, 55.
[31] Codington J. F., Frim D. M. (1983), *Biomembranes*, 2, 207.
[32] Carrvay K. L., Spielman J. (1986), *Mol. Cel. Biochemm.*, 72, 109.
[33] Sipponen P. (1994), *Scand. J. Gastroenterol.*, 29 (suppl. 201), 24-27.
[34] Bode G., Malfertheiner P., Ditschuneit H. (1988), *Scand. J. Gastroenterol.*, 142, 25-39.
[35] Forman D. (1992), *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 4, 31-35.
[36] Correa P. (1991), *N. Eng. J. Med.*, 325, 1170-1171.

Wpłynęło do Redakcji Folia
5.02.1996 r.

Katedra Biofizyki Molekularnej
Uniwersytet Łódzki

Joanna Brzeszczyńska, Krzysztof Gwoździński

CHARACTERISTICS OF STOMACH DISEASES

The paper describes different diseases of the human stomach with regard to the activity of *Helicobacter pylori* associated with them.

It is believed that the *Helicobacter pylori* infection is always connected with damage of the surface of epithelium, which is accompanied by different degrees of inflammation.

It was found, that the bacteria plays a crucial role in the patophysiology of most of stomach and duodenum diseases.

Helicobacter pylori is most frequently reported to be the cause of stomach inflammations and cancer disease. It is also believed to cause stomach and duodenum ulcers. *Helicobacter pylori* has been detected in 60-80% of patients with ulcer disease and in about 90-100% patients with duodenum disease. The presence of *Helicobacter pylori* was observed in 50% of patients with dyspepsia and epigastric pains.