

# ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΔΗΣ

---



Στο Συνέδριο παρουσιάσθηκαν 26 συνολικά επιστημονικές μελέτες προερχόμενες από διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας. Οι μελέτες αυτές διαχωρίστηκαν σε:

1. Επιδημιολογικές
2. Κλινικές
3. Θεραπευτικές
4. Βασικής έρευνας

Τα κυριότερα σημεία των ερευνητικών αυτών εργασιών αναλύονται στη συνέχεια.

### **Επιδημιολογικές μελέτες**

Σε μελέτη προερχόμενη από το Medical College of Virginia, USA, οι Mihas et al και αναφερόμενοι στη συχνότητα της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*) σε ασθενείς με πεπτικό έλκος κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση της λοίμωξης από *Επ* στους ασθενείς με πεπτικό έλκος είναι μικρότερη από αυτήν που περιγραφόταν παλαιότερα πιθανώς λόγω της γενικότερης μείωσης της επίπτωσης της *Επ* λοίμωξης, αλλά και της αυξανόμενης χρήσης μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων από το γενικό πληθυσμό. Το κυριότερο όμως συμπέρασμα της μελέτης είναι αυτό που τα τελευταία τρία χρόνια αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, ότι δηλαδή σε ποσοστό μεγαλύτερο από 15% των πεπτικών ελκών όχι μόνο δεν τεκμηριώνεται λοίμωξη από *Επ*, αλλά και δεν αναφέρεται λήψη ΜΣΑΦ. Αυτό έχει τεράστια κλινική σημασία αφού υποδηλώνει ότι ενδεχομένως θεραπεία συντηρήσεως θα πρέπει να χορηγείται μετά την επούλωση του έλκους σε δύο από τους δέκα ελκοπαθείς που επούλωσαν το έλκος τους.

Σχετικά είναι και τα αποτελέσματα μελέτης των Μάντζαρη και συν που αφορούν σε πέντε ασθενείς με υποτροπή έλκους βολβού δωδεκαδακτύλου μετά επιτυχή επούλωση προϋπάρχοντος έλκους βολβού δωδεκαδακτύλου και επιτυχή εκρίζωση του *Επ*. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν πρόσφατες παρατηρήσεις ότι δηλαδή υποτροπές ελκών που δεν οφείλονται σε επανα-

λοίμωξη από *Ep* συμβαίνουν σε ασθενείς στους οποίους επουλώθηκε το έλκος μετά επιτυχή εκρίζωση του *Ep*. Το θέμα της χορήγησης θεραπείας συντήρησης σε ορισμένες υποομάδες ασθενών με πεπτικό έλκος θα καταστεί επίκαιρο στο άμεσο μέλλον.

Οι Πανάγου και συν διαπίστωσαν ποσοστά λοίμωξης από *Ep* σε χειρουργημένους ασθενείς για καλοήγη νόσο στομάχου 25%, δηλαδή πολύ κοντά σε ποσοστά που απαντώνται στο φυσιολογικό πληθυσμό, αλλά σαφώς μικρότερα των αντιστοιχών ποσοστών ασθενών με έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου, οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Το χαμηλό αυτό ποσοστό εγείρει ερωτηματικά που σχετίζονται α) με την επιβίωση του βακτηριδίου στο περιβάλλον του χειρουργημένου στομάχου, β) την ανάγκη θεραπείας εκρίζωσής του σε ασθενείς με χειρουργημένο στόμαχο καθώς και γ) στο ρόλο του *Ep* στην εμφάνιση καρκίνου κολοβάματος στο χειρουργημένο στομάχι.

Οι Κατσάνος και συν έδειξαν ότι ο συνολικός επιπολασμός θετικού CLO test σε πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας που υποβλήθηκε σε ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού είναι 67,5%. Δεν παρέχονται στοιχεία για το είδος των ενδοσκοπικών διαγνώσεων και το είδος των κλινικών συμπτωμάτων. Σε άλλη μελέτη των ιδίων συγγραφέων σε 100 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού 55% είχαν θετικό CLO test και οι δύο επικρατέστερες διαγνώσεις (γαστρίτιδα και έλκος) δεν διέφεραν στατιστικά στα ποσοστά θετικότητας στο *Ep* στους άνδρες και γυναίκες, αλλά ούτε και στην ηλικία.

### Μελέτες βασικής έρευνας

Οι Φράγκου και συν μελέτησαν την έκφραση του εκκριτικού παράγοντα σε ιστολογικές τομές βλεννογόνου στομάχου ασθενών με γαστρίτιδα *Ep* θετική. Διαπίστωσαν ανώμαλη κατανομή του εκκριτικού παράγοντα στο 87% των δειγμάτων πράγμα που κατά την άποψη των συγγραφέων υποδηλώνει ότι η παρουσία του *Ep* στη γαστρική βλέννα προκαλεί διαταραχές της λειτουργικότητας των κυτταρικών μεμβρανών και αναστέλλει την παραγωγή εκκριτικού παράγοντα με αποτέλεσμα την υπολειτουργία των τοπικών ανοσοαμυντικών μηχανισμών και τη διέγερση της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Οι Δημητρουλόπουλος και συν χρησιμοποιώντας χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης καθώς και ανοσοϊστοχημικές μεθόδους δεν κατέδειξαν αντιγονικά προϊόντα του *Ep* σε βιοπτικό υλικό ήπατος ασθενών με κίρρωση και θεωρούν απίθανη τη συσχέτιση λοίμωξης από *Ep* με χρόνια ηπατική νόσο.

Οι Δίκογλου και συν μελέτησαν τη σχέση δύο μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (ELAM-1 και ICAM-1) με την παρουσία *Ep* σε γαστρικές βιοψίες

ασθενών με γαστρίτιδα από *Επ* και ασθενείς με γαστρίτιδα από λήψη ΜΣΑΦ. Διαπίστωσαν ότι το μόριο ELAM-1 συμβαδίζει με ενεργό γαστρίτιδα ανεξάρτητα αν οφείλεται ή όχι σε λοίμωξη από *Επ*. Ακόμη η απουσία επιθηλιακής έκφρασης του μορίου ELAM-1 ενισχύει την άποψη ότι ο λιποπολυσακχαρίτης του *Επ* που επάγει την έκφραση του ELAM-1, φαίνεται να στερείται σημαντικής βιολογικής δράσης. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συμβάλλουν στη διερεύνηση των μηχανισμών που διέπουν τη φλεγμονώδη διεργασία στο γαστρικό βλεννογόνο.

Οι Πηλιχός και συν δεν διαπίστωσαν στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συχνότητα λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση του γαστρικού βλεννογόνου καθώς και ασθενείς με γαστρίτιδα χωρίς εντερική μετάπλαση. Τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να αξιολογηθούν σε σχέση με τη γενικώς αποδεκτή άποψη της μειωμένης παρουσίας του *Επ* σε περιοχές γαστρικού βλεννογόνου με εντερική μετάπλαση.

Οι Σγούρας και συν ανέπτυξαν πειραματικό πρότυπο ανάπτυξης λοίμωξης από *Επ* σε αρουραίους το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σχετικές με την παθογένεια και θεραπευτική αντιμετώπιση της λοίμωξης από *Επ*. Τα πειραματικά πρότυπα λοίμωξης από *Επ* σε ζώα έχουν από ετών προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για προφανείς λόγους.

Ο ρόλος των προβιοτικών σε πολλά γαστρεντερικά νοσήματα και καταστάσεις όπως διάρροια των ταξιδιωτών, διάρροια σχετιζόμενη με λήψη αντιβιοτικών, λοίμωξη από *Clostridium difficile*, εντερίτιδα από Rotavirus, ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο, σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, καρκίνο παχέος εντέρου, περιτονίτιδα, παγκρεατίτιδα και διάρροια σχετιζόμενη με AIDS, αναγνωρίζεται και μελετάται όλο και περισσότερο στη διάρκεια των τελευταίων ετών. Έτσι, σε ενδιαφέρουσα μελέτη σε αρουραίους οι Μαραγκουδάκης και συν έδειξαν ότι η συνεχής χορήγηση του προβιοτικού ACA-DC6002 απέτρεψε την ανάπτυξη γαστρίτιδας και μείωσε το βαθμό αποικισμού του γαστρικού βλεννογόνου από *Επ*. Εάν το προβιοτικό αυτό έχει πρακτική σημασία στην εκρίζωση της λοίμωξης από *Επ* μόνο του ή σε συνδυασμό με τα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα αναμένεται να γίνει αντικείμενο συστηματικής έρευνας στο αμέσως προσεχές μέλλον.

Οι Κουνάθης και συν σε μελέτη ιστολογικών παρασκευασμάτων συμπεραίνουν ότι η παρουσία *Επ* αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση μικροσκοπικών αλλοιώσεων στο γαστρικό βλεννογόνο.

Σε μελέτη των Καραπατάνη και συν στην οποία συγκρίθηκαν τρεις δοκιμασίες ανίχνευσης της λοίμωξης (CLO test, ιστολογική εξέταση και αναπνευστική δοκιμασία) επιβεβαιώθηκε ότι η αναπνευστική δοκιμασία αποτελεί την πλέον ευαίσθητη δοκιμασία για την κατάδειξη λοίμωξης από *Επ*.

Οι Πετράκη και συν σε μελέτη που αφορούσε στην ανοσοϊστοχημική έκφραση των κυτταροκερατινών 7 και 20 στην εντερική μετάπλαση γαστρικού βλεννογόνου με λοίμωξη από *Hp* διαπίστωσαν ότι στις χρόνιες ατροφικές γαστρίτιδες το πρότυπο ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των κυτταροκερατινών διέφερε μεταξύ της πλήρους εντερικής μεταπλασίας τύπου I και της ατελούς εντερικής μεταπλασίας τύπου II, ενώ οι τύπου III εντερική μεταπλασία και ο οισοφάγος Barrett παρουσιάζουν όμοιο πρότυπο έκφρασης κυτταροκερατινών.

Δύο μελέτες ασχολούνται με την έρευνα των τρόπων επαγωγής της καρκινογένεσης σε ασθενείς με *Hp* λοίμωξη και ασθενείς με κακοήθη αναιμία Biermer (νόσο θεωρούμενη ως προδιαθέτουσα στην εμφάνιση καρκίνου του στομάχου) αντίστοιχα. Έτσι οι Φούκας και συν σε ενδιαφέρουσα μελέτη που αφορούσε στην απόπτωση και το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων στην *Hp* θετική γαστρίτιδα διαπίστωσαν αύξηση του ρυθμού απόπτωσης και πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου. Τα δύο αυτά γεγονότα έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα μεταλλάξεων και πιθανή εκτροπή προς καρκινικό φαινότυπο. Η συνοδός φλεγμονή μπορεί σύμφωνα με τους συγγραφείς να είναι ένας από τους μηχανισμούς που επάγουν το ρυθμό απόπτωσης στην *Hp* λοίμωξη.

Στη δεύτερη (πρόδρομη) μελέτη των Χαιρακάκη και συν η οποία διερεύνησε τη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* καθώς και τη σχέση της με το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ιστολογία, πλοειδικότητα DNA και καρκινικούς δείκτες του ορού σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσκόμενη και χωρίς θεραπεία κακοήθη αναιμία Biermer διαπίστωσαν ότι η συχνότητα λοίμωξης είναι χαμηλή αφ' ενός και αφ' ετέρου ότι οι ανευρισκόμενες ενδείξεις αυξημένου ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού (αυξημένη S-phase, αυξημένο PCNA) δεν σχετίζονται με την παρουσία λοίμωξης από *Hp* αφού παρατηρούνται και στους ασθενείς χωρίς λοίμωξη από *Hp*. Είναι πιθανό ότι στην κακοήθη αναιμία Biermer άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στις διεργασίες καρκινογένεσης.

### **Κλινικές μελέτες**

Μεταξύ των εξωεντερικών εκδηλώσεων της λοίμωξης από *Hp* το γλαύκωμα φαίνεται ότι αποτελεί μία ακόμη σημαντική εκδήλωση. Οι Κουντουράς και συν κατέδειξαν ότι η εκρίζωση του *Hp* στους ασθενείς με γλαύκωμα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά ένα και δύο έτη σε στατιστικώς σημαντική αναλογία. Τα ευρήματα της ενδιαφέρουσας αυτής μελέτης αν επιβεβαιωθούν και από άλλες αντίστοιχες μελέτες, θα βοηθήσουν σημαντικά στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος.

Σε ενδιαφέρουσα μελέτη των Μιχόπουλου και συν φάνηκε ότι η οροθετικότητα έναντι του *Hp* και το CagA status εγκύων γυναικών δεν σχετίζεται με την παρουσία εμέτων, σχετίζεται όμως με μεγαλύτερη διάρκεια και μεγαλύτερη ημερήσια συχνότητα.

Σε μελέτη των Μάντζαρη και συν προτείνεται ότι το όριο των 45 ετών που θεωρείται διεθνώς ως το ασφαλές χρονικό όριο για την ενδοσκοπική μελέτη ασθενών με συμπτώματα δυσπεψίας χωρίς όμως παρουσία ανησυχητικών σημείων (αναιμίας, ψηλαφητικών ευρημάτων κ.λπ.), ίσως θα πρέπει για τις συνθήκες της Ελληνικής πραγματικότητας να μειωθεί. Το θέμα είναι ασφαλώς αρκετά ενδιαφέρον και πρακτικό. Τόσο η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ελικοβακτηριδίου του Πυλωρού όσο και η Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Πεπτικού, αλλά και η Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία, θα πρέπει να συντονίσουν τις προσπάθειές τους για περισσότερο συστηματική μελέτη του θέματος με στόχο την έκδοση οδηγιών για κοινή αντιμετώπιση των ασθενών στη χώρα μας.

### **Θεραπεία λοίμωξης από *Hp***

Οι μελέτες που αφορούν σε θεραπευτικά σχήματα ήσαν αρκετές. Στη μελέτη των Κουκλάκη και συν χορηγήθηκε συνδυασμός ραμπεπραζόλης, κλαριθρομυκίνης και αμοξικιλίνης σε 10 ασθενείς με έλκος βολβού δωδεκαδακτύλου θετικούς στο *Hp*. Εκρίζωση του βακτηριδίου επιτεύχθηκε σε 9 από τους 10 ασθενείς.

Οι Χέρας και συν συνέκριναν δύο τριπλά σχήματα συνδυασμού κλαριθρομυκίνης, αμοξικιλίνης και ομεπραζόλης με το σχήμα κλαριθρομυκίνη, αμοξικιλίνη και ραμπεπραζόλη σε 82 συνολικά ελκοπαθείς (στόμαχος) θετικούς στο *Hp*. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν στατιστικώς σημαντική υπεροχή της ραμπεπραζόλης σε σύγκριση με την ομεπραζόλη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής που αφορούν σε ασθενείς με έλκος στομάχου θα πρέπει οπωσδήποτε να αναπαραχθούν και από άλλα τμήματα στη χώρα μας, πριν γίνει αποδεκτή διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

Σε ενδιαφέρουσα μελέτη των Μεντή και Ροκκά διαπιστώθηκε με τη μέθοδο της "σκακιέρας" σε άγαρ και τη μέθοδο των καμπυλών θανατώσεως ότι ο συνδυασμός ραμπεπραζόλης και αντιβιοτικών είχε συνεργηστική δράση έναντι σημαντικού αριθμού στελεχών *Hp* και μάλιστα ο συνδυασμός κλαριθρομυκίνης και ραμπεπραζόλης σε σχέση με μετρονιδαζόλη και ραμπεπραζόλη. Τα αποτελέσματα αυτά προσλαμβάνουν ιδιαίτερη πρακτική σημασία αφού σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζομένων σχημάτων εκρίζωσης του *Hp*.

Στη μελέτη των Τζάθα και συν, παρά τον σχετικά μικρό αριθμό ασθενών για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφέρονται σημαντικά στοιχεία επιβεβαιωτικά των επιδημιολογικών παρατηρήσεων των τελευταίων τριών ετών σχετικά με το μειωμένο ποσοστό λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με πεπτικό έλκος, καθώς και ότι υποτροπή του έλκους παρατηρείται σε ορισμένη αναλογία ασθενών παρά την επιτυχή εκρίζωση του βακτηριδίου. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η απουσία λοίμωξης από *Επ* σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος δεν μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του έλκους, ότι η μακροχρόνια χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων προλαμβάνει τις υποτροπές καθώς και ότι η προηγηθείσα αγωγή εκρίζωσης του *Επ* δεν βελτιώνει το θεραπευτικό όφελος. Οι μελέτες που αφορούν στο ρόλο της λοίμωξης από *Επ* στην ελκώγηση στη χώρα μας θα πρέπει να επαναληφθούν και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα μελετών των προηγούμενων ετών.

Σε μελέτη που αφορούσε στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας παλαιών και νέων θεραπευτικών σχημάτων στην εκρίζωση της λοίμωξης από *Επ* σε παιδικό πληθυσμό (Ρώμα και συν) διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά εκρίζωσης του *Επ* που όμως παρέμεναν σε σχετικά χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους ενήλικες.

Το σημαντικό πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά εξετάζεται σε σχετική μελέτη που αφορούσε παιδικό πληθυσμό (Σιαχανίδου και συν). Διαπιστώθηκε σημαντική αντοχή του *Επ* στη μετρονιδαζόλη, αύξηση της αντίστασης στη κλαριθρομυκίνη και σχεδόν ανύπαρκτη αντοχή στην αμοξυκιλλίνη, όπως ακριβώς συμβαίνει και στους ενήλικες. Τα δεδομένα αυτά που αφορούν σε Έλληνες παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να τροποποιήσουν ανάλογα και τη θεραπευτική στρατηγική των παιδιάτρων της χώρας μας.

Σε μακροχρόνια (5-9 έτη) μελέτη παρακολούθησης ασθενών με MALT λέμφωμα στομάχου από τους Μάντζαρη και συν (η μελέτη αυτή είναι η πρώτη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης Ελλήνων ασθενών με χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα στομάχου) διαπιστώθηκε ότι η εκρίζωση του *Επ* προκάλεσε μακρά ενδοσκοπική και ιστολογική ύφεση των λεμφωμάτων. Εν τούτοις ο μονοκλωνικός πληθυσμός παρέμεινε στους 7 από τους 10 ασθενείς που επέζησαν. Ενδιαφέρουσα ήταν η διαπίστωση λεμφώματος επιπεφυκότος ανοσοφαινοτυπικά ταυτόσημου με το λέμφωμα του στομάχου ασθενούς με πλήρη ύφεση του γαστρικού του λεμφώματος. Το γεγονός αυτό επιβάλλει την παρακολούθηση και άλλων οργάνων στους ασθενείς αυτούς για πιθανή ανάπτυξη εξωγαστρικού λεμφώματος.