

## Przełomowe odkrycia i koncepcje po II wojnie światowej

## Odkrycia i idee w gastroenterologii

Gastroenterologia doświadczalna i kliniczna rozpoczęła rozwijać się dynamicznie po odkryciu przez W. Prouta (UK) w 1823 r. kwasu solnego w żołądku, którego wydzielanie przy udziale nerwów błędnych na drodze odruchów bezwarunkowych i warunkowych zostało udokumentowane w 1895 r. przez I.P. Pawłowa (St. Petersburg). Wkrótce potem badacze angielscy dowiedli doświadczalnie, że wydzielanie żołądkowe jest stymulowane głównie przez hormon, gastrynę (J.S. Edkins, 1904), a wydzielanie trzustkowe przez hormony jelitowe – sekretynę (E. Bayliss, 1902) i cholecystokinę (CCK) (A. Ivy, 1928). Na podstawie tych badań ustalili się poglądy, że wydzielanie głównych gruczołów trawiennych podlega neuro-hormonalnej regulacji.

Wraz z wyosobnieniem, poznaniem struktury chemicznej i syntezą hormonów żołądkowo-jelitowych (R. Gregory, V Mutt, 1967–1972) znalazły one zastosowanie do prób czynnościowych wydzielania żołądkowego (gastryna i histamina) i trzustkowego (sekretyna i CCK). Liczne badania czynności dokrewnych żołądka i jelit pozwoliły w latach 1960.–1980. na odkrycie licznych hormonów peptydowych o działaniu wpływającym na komórki docelowe (gruczołowe, mięśniowe, mikrokrążenie) oraz na uwalnianie innych hormonów, w tym somatostatyny, hamującej parakrywnie uwalnianie gastryny w żołądku, neuropeptydu uwalniającego gastrynę (GRP) i peptydu hamującego uwalnianie gastryny (GIP) w żołądku, motyliny, hormonu pobudzającego motorykę żołądkowo-jelitową, wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) i neurotensyny o działaniu naczyniorozkurczowym w jelitach, epidermalnego czynnika wzrostu (EGF) o działaniu troficznym i przyspieszającym gojenie błony śluzowej żołądka i jelit (za co S. Cohen otrzymał w 1986 r. Nagrodę Nobla), peptydu YY i polipeptydu trzustkowego (PP) – hamujących wydzielanie trzustkowe oraz hormonów pobudzających (grelina, oreksyna) lub hamujących przyjmowanie pokarmu (leptyna, CCK). Te ostatnie hormony działają na narządy docelowe (ośrodki pokarmowe podwzgórze) poprzez pobudzenie lub hamowanie nerwów aferentnych i ośrodków podwzgórzowych przez krótkie lub długie odruchy trzewne, tworzące „dwukierunkową oś jelitowo-mózgową”. Badania nad tymi licznymi hormonami wskazują, że układ trawienny jest niezwykle bogatym w wiele różnych hormonów i neurohormonów, które współdziałają z aferentnymi i eferentnymi nerwami układu autonomicznego w regulacji bardzo złożonych funkcji pokarmowych, wydzielniczych, motorycznych i krążeniowych żołądka, trzustki i wątroby. Poza hormonami, przewód pokarmowy wytwarza wiele lokalnie działających czynników ochronnych jak prostaglandyny serii E (produkt cyklooksigenazy-2), tlenek azotu (NO), produkt syntazy NO (NOS), peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP), histamina, produkt dekarboksylacji histydyny, melatonina powstająca z L-tryptofanu o silnym działaniu anty-oksydacyjnym i ochronnym.

Bliższe poznanie patogenego działania kwasu solnego na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy, efektów uszkodzenia tej błony przez niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), stany stresowe lub niedokrwienie stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu do użytku klinicznych metod endoskopowych, w czym miał początkowo (1882–1887) swój udział J. Mikulicz-Radecki, profesor chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego; a na początku XX w. R. Schindler, który użył do tego celu „pół-giętkiego”, wielosoczewkowego endoskopu. Jednak trudności w manewrowaniu tym przyrządem i obecność tzw. martwych pól, niemożność oglądania dna żołądka i opuszki dwunastnicy

oraz pobierania biopłatów błony śluzowej do badania histologicznego stanowiły istotną przeszkodę w diagnostyce górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przełomowe znaczenie dla gastroenterologii miało wprowadzenie przez B. Hischowitza (USA, 1958) w pełni giętkiego fibroskopu, który zastąpił endoskop Schindlera-Wolfa. Fibroskop nie tylko pozwalał na oglądanie przetyku, żołądka i dwunastnicy, ale także na radykalne leczenie endoskopowe wielu schorzeń (mukosektomia, polipektomia, sfinkterektomia, ewakuacje złożeń z przewodów żółciowych i trzustkowych, hamowanie krwotoków z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz prowadzenie badań przesiewowych i profilaktycznych jelita grubego w kierunku raka jelita grubego. Nowsze nabytki technologiczne jak endoskopia fluorescencyjna, kapsułka do badań przewodu pokarmowego na całej jego długości, ultrasonografia i laserowa konfokalna mikroskopia skaningowa czekają na wdrożenie i ocenę przydatności diagnostycznej. Ostatnio, głównie gastroenterolodzy japońscy, podejmują próby resekcji lokalnych zmian dysplastycznych i nowotworowych żołądka przy użyciu gastrostropii.

W oparciu o badania L. Dragstedta (USA), który wykazał dużą skuteczność pniowej, a potem selektywnej i wysoce selektywnej wagotomii w leczeniu choroby wrzodowej i jej powikłań, metoda ta w latach 1970.–1980. znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu choroby wrzodowej i jej powikłań. Obecnie straciła na znaczeniu z powodu wprowadzeniu do praktyki klinicznej silnych i bezpiecznych środków hamujących wydzielanie żołądkowe HCL jak inhibitory receptorów histaminowych H<sub>2</sub>, które wykrył J.W. Black (UK) w 1972 r., otrzymując za to Nagrodę Nobla w 1988 r., oraz „blokery pompy protonowej” (H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPazy) komórek okładzinowych, które otrzymał G. Sachs (USA), wykazujące silniejsze i dłuższe działanie hamujące wydzielanie HCl niż H<sub>2</sub>-antagoniści.

Nie ulega wątpliwości, że przełomowym osiągnięciem XX wieku było wyosobnienie i hodowla z biopłatów śluzówki żołądka spiralnych bakterii *Helicobacter pylori* przez dwu australijskich gastroenterologów: B. Marshalla i R. Warrena oraz potwierdzenie udziału tych bakterii w patogenezie zmian zapalnych żołądka i wrzodu trawiennego, oraz prawdopodobnie także raka żołądka, za co otrzymali oni w 2005 r. Nagrodę Nobla. Liczne badania w wielu ośrodkach, w tym także w Polsce, wykazały, że zakażenie nabywa się zwykle w dzieciństwie i że wzrasta ono z wiekiem tak, iż około połowa ludzkości, szczególnie w krajach rozwijających się posiada infekcję *H. pylori* i związane z nią zmiany zapalne błony śluzowej, a około 15% zakażonych wykazuje różne objawy dyspeptyczne, i owrzodzenia żołądkowo-jelitowe. Najważniejsze są korzystne wyniki leczenia zakażenia, które potwierdziły skuteczność, opartą na stosowaniu antybiotyków i leków hamujących wydzielanie żołądkowe, metody „eradykacji” *H. pylori* nie tylko w leczeniu zaburzeń dyspeptycznych żołądka, ale przede wszystkim nawrotów sezonowych wrzodu trawiennego i cofania się zmian zapalnych błony śluzowej. Obecne badania zmierzają do wyjaśnienia roli *H. pylori* w patogenezie karcinogenezy żołądka i podjęcia skutecznych sposobów zapobiegania zanikowym zmianom zapalnych żołądka i rozwoju w nim raka żołądka na tle infekcji *H. pylori*.

STANISŁAW J. KONTUREK

Zakład Fizjologii Klinicznej,  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego