

## РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ

**О.І. Сміян, В.А. Плахута, О.М. Емець, Я.О. Лата,**  
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

*У статті викладені дані про особливості ураження шлунково-кишкового тракту у дітей, інфікованих *H. pylori*. Роль *H. pylori* в розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту достовірно доведена. У результаті двадцятирічних досліджень було встановлено зв'язок між цією бактерією та розвитком захворювання слизової оболонки шлунка. Захворювання розвивається в результаті тісної взаємодії між факторами зовнішнього середовища, бактерії та організму хазяїна. Генетична мінливість факторів патогенності, таких, як *vacA* та *cagA*, не лише сприяє колонізації в організмі бактерій, спричиняючи при цьому розвиток хвороби, але й провокує запалення. Перебуваючи в безперервній взаємодії з організмом хазяїна, бактерії можуть пристосовуватися, мутуючи, перебудовувати свій генотип. З боку хазяїна, варіації імунної відповіді на хронічну персистенцію *H. pylori* безпосередньо впливають на розвиток хеликобактерасоційованих захворювань шлунка. Взаємодія між *H. pylori* та організмом хазяїна подібна до взаємодії між кишковою флорою та слизовою оболонкою і може служити парадигмою взаємодії між бактерією та організмом хазяїна.*

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, патогенез, шлунково-кишковий тракт, діти.

*В статье изложены данные об особенностях поражения желудочно-кишечного тракта у детей, инфицированных *H. Pylori*. Роль *H. Pylori* в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта достоверно доказана. В результате двадцатилетних исследований факторов патогенности *H. Pylori*, таких, как *vacA* и *cagA*, была установлена связь между этой бактерией и развитием заболевания слизистой оболочки желудка. Заболевание развивается в результате тесного, продолжительного взаимодействия между факторами внешней среды, бактерии и организма хозяина. Генетическая изменчивость факторов патогенности, таких, как *vacA* и *cagA*, не только способствует колонизации в организме бактерий, вызывая при этом развитие болезни, но и провоцирует воспаление. Находясь в непрерывном взаимодействии с организмом хозяина, бактерии могут приспособливаться, мутируя, перестраивать свой генотип. Со стороны хозяина вариации иммунного ответа на хроническую персистенцию *H. pylori* непосредственно влияют на развитие хеликобактерасоцированных заболеваний желудка. Взаимодействие между *H. pylori* и организмом хозяина имеет сходство с взаимодействием между кишечной флорой и слизистой оболочкой и может служить парадигмой взаимодействия между бактерией и организмом хозяина.*

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, патогенез, желудочно-кишечный тракт, дети.

### ВСТУП

Хвороби органів травлення сьогодні займають третє місце серед неінфекційних захворювань. Причому в структурі гастроентерологічної патології останні десять років переважають ураження верхніх відділів травного тракту. Серед них найбільш поширеними є виразкова хвороба (ВХ) і гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (ГЕРБ). При цьому захворюваність ВХ серед дитячого населення в Східній Європі за останні десятиліття навіть зросла, зокрема поширеність ВХ в Україні становить 1,8–4,7 %. На цей час у світовій літературі вже є однозначні наукові докази зв'язку між хворобами шлунково-кишкового тракту (у тому числі й ВХ) та *Helicobacter pylori*, що ставить діагностику інфікування цієї

бактерією та вибір оптимальних схем лікування в ряд найважливіших завдань сучасної медицини [1,2].

Саме тому питання профілактики, підвищення ефективності діагностики та лікування виразкової хвороби у дітей, інфікованих *H. Pylori*, є надзвичайно важливими для більшості країн світу, в тому числі й для України [3].

**Мега роботи** - вивчення літературних джерел щодо особливостей ураження шлунково-кишкового тракту у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori* для сучасної діагностики, лікування та запобігання в подальшому розвитку цієї патології.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

**VX** — хронічне циклічне мультифакторне захворювання з рецидивним перебігом, що характеризується виникненням у періоді загострення дефекту слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки, схильне до прогресування і розвитку ускладнень, які загрожують життю пацієнта [4].

Серед особливостей сучасного перебігу **VX** у дітей найбільш значуща - це значне помолодшання патології (нерідко вона маніфестує в 7-9-річному віці), що є маркером екологічного неблагополуччя, збільшення кількості рецидивів, тривалого збереження гостроти запально-деструктивних процесів, зміни морфогенезу хвороби, атипового перебігу (олігосимптомний перебіг, безбольовий варіант спостерігається майже у 50 % хворих), збільшення частоти ускладнень і тяжких варіантів перебігу (кровотечі супроводжують загострення у 20-25 % випадків), нівелювання сезонності загострень, відсутності бажаного ефекту від лікування або стійкості до лікувальних заходів, що проводяться [5].

Впродовж останніх років постійно змінюється точка зору щодо етіології та патогенезу виразкової хвороби. У її формуванні та хронізації в дитячому віці беруть участь нервово-психічні, ендокринні, спадково-конституційні фактори, мікроорганізми, медикаментозні та токсичні впливи, харчова алергія, порушення режиму харчування та ін.

Сучасні уявлення про формування та розвиток запально-деструктивних захворювань шлунково-кишкового тракту базуються на узагальнюючій концепції дисбалансу факторів агресії та захисту слизових оболонок шлунка і дванадцятипалої кишки. Вони добре відомі та постійно доповнюються [3,6,7].

До основних агресивних факторів шлункового та дуоденального вмісту відносять соляну кислоту, пепсин, панкреатичні ферменти, жовчні кислоти, ізолецитини, а до факторів захисту - слиноутворення, лужну секрецію, регенерацію епітелію, повноцінність мікроциркуляції, антиоксидантний та імунний гомеостаз організму та ін.

На сучасному етапі розвиток виразкової хвороби пов'язують з інфекцією *Helicobacter pylori* як з одним з факторів агресії [8].

Близько 60 % населення планети схильне до *H. pylori*-інфекції; численні епідеміологічні дослідження виявили велике її поширення. На думку D.Y. Graham *H. pylori*-інфекція є однією з інфекцій людини, що найчастіше трапляються.

Уже з'ясовано, що існують два варіанти поширеності *H. pylori*. Згідно з першим варіантом, що характерний в основному для країн, які розвиваються (Нігерія, Чилі, Бразилія, Перу, Таїланд, Саудівська Аравія та ін.), *H. pylori* виявляється з високою частотою до 90% вже у дитячому віці, а до 30 років *H. pylori* інфіковано майже все населення.

При іншому варіанті поширеності *H. pylori* відбувається поступове зростання інфікованості з віком людини - у дітей у 5-15 % випадків, а у дорослих у 20-65%. Цей варіант поширеності *H. pylori* спостерігається в

основному в розвинених країнах – Фінляндії, США, Бельгії, Італії, Франції. Інфікування в переважній більшості випадків відбувається в дитячому віці, при цьому має місце так званий ефект “вікових когорт” – люди, які народилися в певний рік (вікова когорта), мають певний ризик зараження *H. pylori*, відмінний від нього в іншому поколінні. Відповідно до ефекту «вікових когорт» можна пояснити вражаюче зниження частоти інфікування *H. pylori* за останні десятиліття в деяких країнах.

Існує думка, що етнічні відмінності можуть відобразитися на частоті інфікованості населення *H. pylori*. Так, при обстеженні негритянського і іспанського населення інфікованість *H. pylori* негритянського населення становила 76%, а білого – 26%. У Новій Зеландії серед вихідців з Танзанії інфікованість *H. pylori* була 70%, із Саома – 44%, а серед європейців – 15%. Цікаві результати були одержані при обстеженні двох незалежних популяцій в Папуа Нова Гвінея. Так, у жителів побережжя антитіла проти *H. pylori* були виявлені у 2%, а у жителів гірської частини країни – у 20%. Та все ж значення цього чинника до цього часу залишається дискусійним. Так, наприклад, у дітей-турків, які проживають на півдні Туреччини, обсіменіння *H. pylori* становило 72%, а тих, які проживають у Німеччині, – 64%.

*H. pylori*-інфекція має персистентний характер. Проте лише частина інфікованих захворює маніфестними формами хелікобактеріозу. Причини цього криються, як припускають, у неповній діагностиці захворювання, особливостях реактивності макроорганізму та/або у відмінностях вірулентності збудника.

При вивченні патогенезу *H. pylori* впродовж останніх років було встановлено, що ступінь ризику захворювання визначає специфічна взаємодія між самим патогеном (*H. pylori*) та організмом – носієм. Ця взаємодія, у свою чергу, прямо залежить від штампспецифічних бактеріальних факторів та ефекторів, безпосередньо індукованих у носія.

До основних факторів патогенності *H. pylori* відносять як властивості самих бактерій (колонізацію слизової оболонки шлунка, адгезивність до шлункового епітелію, внутрішньоклітинну пенетрацію, цитотоксини, острівці патогенності, специфічну реакцію на стрес), так і відповідну реакцію макроорганізму на інфікування (імунна відповідь, процеси апоптозу та проліферації в слизовій оболонці гастродуоденальної зони, зміни моторної функції шлунка).

Колонізація слизової оболонки шлунка *H. pylori* забезпечена їх продукцією уреазу, яка розщеплює сечовину та за рахунок аміаку нейтралізує Н-іони, захищає бактерії від дії соляної кислоти шлункового вмісту. На відміну від інших бактерій, які також утворюють уреазу (наприклад, кишкова паличка, протей, клібсієлла), у *H. pylori* уреазу міститься не тільки в цитоплазмі, але й на поверхні клітин. Уреаза, що продукується *H. pylori*, являє собою нікелевмісний гексадимер. У генному кластері уреазу *H. pylori* виявлено сім генів: *ureA*, *ureB* (кодує структурні субодиниці уреазу), *ureE*, *ureF*, *ureG*, *ureH* (кодує додаткові білки, необхідні для збору та включення іонів  $Ni^{2+}$ ), *ureI* (кодує канал уреазу для  $H^+$  і  $e^-$ , по суті, транспортною системою для переміщення сечовини в цитоплазму бактерії [8]). Гени *ureA/B* формують мембранний комплекс з *ureI*. Будучи сильним антигеном, уреаза, яка виробляється *H. pylori*, зв'язує антитіла, потенційно шкідливі для бактерій, що видаляються з поверхні бактеріальних клітин у вигляді комплексу антиген-антитіло. Нещодавно була відкрита потенційно нова функція уреазу – залежність регуляції індукцибельної синтази оксиду водню та звільнення оксиду водню від експресії *ureA*, що дозволило висунути гіпотезу про те, що уреаза є не тільки необхідним компонентом для продукції аміаку, але й бере участь в регуляції запалення [9].

Більшість *H. pylori* при колонізації організму перебувають у вільному стані, але близько 20% приєднується до епітеліальних клітин шлунка. Саме завдяки адгезії *H. pylori* до епітеліальних клітин шлунка, створюються передумови до реалізації їх патогенного потенціалу. Адгезія відбувається за рахунок взаємодії лігандів *H. pylori* з відповідними рецепторами шлункового епітелію. У *H. pylori* виявлено декілька адгезинів, що визначають вибір хазяїна. Серед них найбільш вивчені білки bab (blood-group associated binding adhesion), кожний ген яких – babA та babB-наявний у вигляді декількох алелей [10]. За рецептори адгезини *H. pylori* використовують залишки сіалових кислот, гліколіпіди, сульфогрупи глікопротеїнів, фосфоліпіди, фукозу Льюїс - подібних антигенів. Крім того, мікроби також можуть прилипати до білків сполучної тканини (колагену, ламініну, вітронектину). За останній рік ідентифіковано декілька нових *H. pylori* лігандів організму-носія. Так, як рецептор *H. pylori* був визначений сіатил-димерний Lewis(x) [(Le(x)] глікофінголіпід, при цьому було показано, що бактеріальна колонізація індукувала експресію сіатил Le(x)-антигенів у слизовій оболонці шлунка людини та мавп [11], необхідних для зв'язування адгезин *H. pylori*, був ідентифікований як SabA. Оскільки антигени сіатил Le(x) є встановленими антигенами пухлини та маркерами дисплазії шлунка, була підтверджена гіпотеза про те, що адгезія *H. pylori* цілком ймовірно відіграє основну роль в індукції канцерогенезу [12]. BabA – мембранно-зв'язаний адгезин, кодується штамоселективним геном babA1, який зв'язується з антигеном групи крові Le(b), що наявний на мембранах клітин епітелію шлунка. Як було показано, цьому сприяє структура Le(b) глікоформ муцину. Різноманітність глікоформ муцину може пояснити відмінності в сприйнятті до *H. pylori* у людей [13 -15].

Окрім колонізації та адгезії, до факторів вірулентності *H. pylori* відносять їх здатність до пенетрації (клітинної інвазії). Ця здатність бактерії проникати в епітеліальні клітини останніми роками досліджувалася шляхом використання диференціальної контрастної відео- та імуофлуоресцентної мікроскопії [16].

*H. pylori* виявлялися усередині великих цитоплазматичних вакуолей; після еволюції вакуолей вони знову з'являлися в позаклітинному просторі, при цьому усередині вакуолей вони не виявлялися. Цей факт свідчить про вивільнення *H. pylori* з внутрішньовакуолярної ніші. Саме цим можна пояснити труднощі, пов'язані зі знищенням (ерадикацією) *H. pylori*. Згідно з даними на ультраструктурному рівні *H. pylori* проникає в клітину за допомогою механізму, подібного до застібки-блискавки (інтерналізовані бактерії зв'язані усередині фаголізосом із згустками ниткоподібного актину) [17]. Під час вивчення патогенних властивостей *H. pylori* було виявлено, що вірулентність цих бактерій багато в чому визначається здатністю виділяти токсини. На цей час найбільш вивчений цитотоксин А, що викликає вакуолізацію еукаріотичних епітеліальних клітин, шляхом утворення пор в їх цитоплазматичній мембрані (vacA). Близько 50% ізолятів *H. pylori* виділяють токсин з вакуолізуючою активністю, а штамоспецифічні відмінності в здатності індукувати вакуолізацію мають місце внаслідок варіацій послідовностей усередині vacA. Окрім вакуолізації, цитотоксин vacA створює й інші біологічні ефекти, які можуть впливати на клінічний результат інфікування. Саме з експресією vacA найбільшою мірою пов'язаний розвиток виразкової хвороби і аденокарциноми шлунка, що було підтверджено на генетичних моделях [18]. Саме токсиногенні штами *H. pylori* інгібують розвиток фагосом після захоплення бактерій макрофагами [19] і збільшують проникність судин, адгезію лейкоцитів, агрегацію тромбоцитів і вазоконструкцію мікроциркуляторного русла слизової оболонки шлунка (в експерименті) [20].

Більше 40 генів вірулентності *H. pylori* зібрано в одному із сегментів хромосоми бактерії, унаслідок чого ця ділянка отримала назву «Острівця патогенності». Його маркером вважається імунодомінантний білок з молекулярною масою 120-140 кД, що кодується цитокінасоційованим геном А, – *sagA*. Крім того, острівець патогенності містить гени систем секреції типів III і IV – обов'язкових атрибутів вірулентності. «Острівець патогенності» наявний у 60-70 % штамів *H. pylori*. Саме з *sagA* асоціюється розвиток аденокарциноми шлунка. *SagA* транслокуються в епітеліальні клітини організму-носія, де піддаються *src*-залежній тирозинфосфорилляції і активізують еукаріотичну фосфатазу (*Shp-2*), приводячи до дефосфорилляції протеїни епітеліальних клітин хазяїна з їх подальшими морфологічними змінами. Послідовності *sagA*, які переважають у східноазіатських штамів *H. pylori*, відрізняються від виявлених у більшості ізолятів західних країн. Крім того, східноазіатські *sagA*, що містять унікальну ділянку тирозинфосфорилляції, проявляють сильніше скріплення *Shp-2* і більш виражену здатність змінювати клітинну морфологію, ніж західні *sagA* [21]. Цим можна пояснити різну частоту захворюваності на рак шлунка, що спостерігається в цих регіонах світу. За останній рік були проведені дослідження ефектів компонентів *sag* «острівця патогенності» на реакцію організму - носія. Були виявлені відмінності в клітинній відповіді, які безпосередньо залежали від властивостей генів *sag*. Усі мутантні штами *H. pylori* колонізували з меншою ефективністю, ніж «дикі» штами, за винятком ізогенного *sagA*- негативного похідного, що дозволило передбачити безпосередній вплив на ранню фазу колонізації шлунка *H. pylori* секреторного апарату «острівця патогенності» *sag* [22]. Ряд проведених експериментів з вивчення ефектів *sag*-позитивних штамів *H. pylori* позашлункового епітелію показав, що *sag*-позитивні штами викликали утворення великих гомотипних макрофагоподібних клітинних агрегатів [23]. Антитіла до *anti-sagA* реагували з компонентами гладком'язових клітин, фібропластами і ендотеліальними клітинами усередині препаратів стінок артеріальних судин, що дозволило передбачити вірогідність скріплення системних антитіл до *sagA* з антигенами усередині судинної стінки і можливість впливу на розвиток атеросклерозу в осіб, інфікованих *sag*-позитивними штамми *H. pylori* [24].

Запалення, індуковане *H. pylori*, може призводити до різних форм пошкодження і руйнуванню епітеліальних клітин. У той самий час активовані запальним процесом нейтрофіли генерують реактивні радикали кисню і азоту, які можуть спричиняти оксидативне пошкодження ДНК або руйнування самих клітин. Ці реактивні радикали ушкоджують тканини організму - носія, але мають руйнівний потенціал для інфікованих бактерій. Цей факт послужив тому, що ряд досліджень останніх років були зосереджені на вивченні здатності *H. pylori* протистояти стресу з боку довкілля. Внаслідок чого були виявлені ряд генів, залучених до механізмів опору *H. pylori* проти оксидативного стресу: *ahrC* кодує білок, який каталізує відновлення органічних перекисів до спиртів, *parA* кодує зв'язаний для заліза білок, що активізує нейтрофіли.

Інактивація цих генів зводилася в експерименті до вираженого порушення здатності *H. pylori* до інфікування. Результати проведеного експерименту свідчать про те, що опір оксидативному стресу є критичним чинником для успішної колонізації [25].

Імунна відповідь макроорганізму є важливою складовою для патогенності інфекції *H. pylori*. До розпізнавання патогену залучені поверхневі клітинні рецептори, яких здатні розпізнавати такі специфічні компоненти патогену, як ліпопротеїни, ліпополісахариди, бактеріальні ДНК, і передавати цю інформацію внутрішньоклітинними сигнальними

каскадами для продукції регуляторних цитокінів. Морфологічним критерієм гастриту, індукованого *H. pylori* є нейтрофільна інфільтрація. Стимуляція ендотеліальних клітин бактеріями *H. pylori* сприяє залученню до процесу нейтрофілів завдяки активації адгезії Vcam-1, Icam-1, E-селектину і IL-8 [26]. Вивчення впливу реактивного кисню і азоту на імунну відповідь при інфікуванні *H. pylori* показало, що вони сприяють обмеженню запальної відповіді, асоційованого з інфекцією, і, можливо, обмеженню здатності організму хазяїна знижувати бактеріальне навантаження [27].

Відомо, що інфекція *H. pylori* індукує апоптоз в епітеліальних клітинах. Механізми, що регулюють цю відповідь, були вивчені впродовж останніх років [28,29]. Згідно з повідомленнями апоптоз епітеліальних клітин асоціюється з *ex vivo* вивільненням прозапальних цитокінів TNF- та IFN- лініями Т-клітин, специфічними до *H. pylori* та клонів [30]. При цьому збільшення апоптозу відбувається за наявності *H. pylori* *cagA*-позитивних токсигенних штамів [31].

Запалення, індуковане *H. pylori*, може призводити до порушення нервової регуляції шлунково-кишкового тракту і так само сприяти функціональній диспепсії за рахунок порушення моторної активності верхніх відділів травного каналу. Описаний експеримент, в якому інфікування мишей *H. pylori* призводило до збільшення антральної релаксації, що поєднувалося із зниженням вивільнення ацетилхоліну [32]. У інфікованих мишей спостерігалось підвищення щільності субстанції Р (SP) кальцитонін ген-зв'язаного пептиду (CGRP), вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) в шлункових гангліях і SP, і CGRP в спинному мозку. Дисфункція холінергічних нервів поступово погіршувалася у міру збільшення макрофагальної та моноклеарної інфільтрації або бактеріальної колонізації. Ерадикація *H. pylori* приводила до нормалізації функціональних і морфологічних порушень (за винятком підвищеної щільності SP і CGRP), що створює передумови для детальнішого вивчення порушень рухової функції, індукованої *H. Pylori*, у людини.

Патогенність *H. pylori* стала основою для розроблення лікувальних підходів до захворювання, які асоціюються з цією інфекцією, сформованих міжнародними угодами: Маастрихтськими консенсусами 1996, 2000 та 2005 рр. В Україні діагностика та лікування виразкової хвороби та інфікованості *H. pylori* проводиться згідно з Наказом МОЗ України від 26.05.2010 № 438 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей».

## ВИСНОВКИ

Таким чином, величезна кількість опублікованих досліджень, присвячених патогенній ролі *H. pylori* у розвитку захворювань у людини (лише за останній рік опубліковано більше 1300), визначили і підтвердили важливість цього мікроорганізму для розвитку таких захворювань у людей, як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, *malt*-лімфоми, аденокарциноми шлунка. Крім того, *H. pylori* стала розглядатися як унікальна модель хронічної інфекції у людини. Пристосованість *H. pylori* до довкілля виражається в їх здатності прилипати до шлункового епітелію і модулювати експресію власних вірулентних чинників. Згідно із сучасними уявленнями *H. pylori* також може виживати усередині епітеліальних клітин, тим самим уникаючи імунної реакції інфікованого організму. Ці відкриття останніх років не лише виявили механізми, за якими *H. pylori* може маніпулювати імунною відповіддю хазяїна, але також можуть дати фундаментальні уявлення про патогенез інших захворювань, які розвиваються в рамках запальних реакцій, що індукуються іншими патогенами травного тракту.

Завдяки отриманим знанням і розробленим стандартам лікування, такі поширені захворювання, як хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, в переважній більшості випадків можуть бути не лише теоретично, а й практично повністю вилікувані, а профілактика пухлин шлунка стала реально дієвою.

Таким чином, незважаючи на численні дослідження, проблема інфікованості *H. pylori* при захворюваннях ШКТ, у тому числі й виразкової хвороби, є актуальною і потребує подальшого вивчення з метою раннього виявлення цієї патології, її профілактики та адекватного своєчасного лікування для запобігання формуванню в подальшому більш тяжкої патології.

**Перспективним** буде продовження вивчення особливостей ураження шлунково-кишкового тракту у дітей, інфікованих *Helicobacter pylori* для сучасної діагностики, лікування та запобігання в подальшому розвитку цієї патології.

## SUMMARY

### THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF PEPTIC ULCERS IN CHILDREN

*A.I. Smiyan, V.A. Plakhuta, A.M. Emez, Y.A. Lata,  
Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*The article describes the details about the features of the defeat of the gastroduodenal system in children with persists of *H. pylori* infection. The role of *H. pylori* in gastroduodenal disease has become firmly established. Two decades of intense research into *H. pylori* virulence factors such as the *VacA* and *CagA* proteins have revealed many aspects of the relationships between this bacterium, the gastric mucosal surface, and the induction of disease. Disease outcome is the result of the intricate, ongoing interplay between environmental, bacterial, and host factors. Strain-to-strain genetic variability in bacterial virulence factors such as *vacA* and *cagA* not only affects the ability of the organism to colonize and cause disease but also affects inflammation and gastric acid output. In the continuous interactions with the host, the bacteria are able to adapt by mutations and DNA rearrangements, rendering novel genotypes. On the host side, variations in the host immune response to the chronic presence of *H. pylori* directly impact *H. pylori*-associated gastric disease and affect gastric acid output and thereby the density and location of *H. pylori* cells. Many of these *H. pylori*-host interactions have similarities with the interactions between the gut flora and the gastrointestinal tract and may serve as paradigms for the interactions between bacteria and their hosts.*

**Key words:** *helicobacter pylori infection, pathogenesis, gastroduodenal system, children.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, В. А. Исаков // *Арх. пат.* - 1995. - Т. 57, N 3. - С. 75-76.
2. Лапина Т.Л. Консенсус по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Т.Л. Лапина // *Рус. мед. журн.* - 1999. - Т.7, N6. - С.57-59.
3. Кильдиярова Р.Р. Факторы, определяющие формирование патологии гастродуоденальной зоны у детей / Р.Р. Кильдиярова, М.Б. Колесникова // *Клиническая медицина.* - 2003. - № 3. - С. 50-52.
4. Діагностика та лікування гелікобактерасоційованої гастродуоденальної патології : методичні рекомендації / В.Г. Саєнко, І.В. Гомоляко, О.М. Бурий та ін. - К., 2002. - 28 с.
5. Дорошко В.М. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка у детей: механизмы формирования, клиника, диагностика и лечение: методические рекомендации / В.М. Дорошко. - М.: АСТ, 2008. - С. 11-14.
6. Go M.F. Failure to confirm association of *vacA* gene mosaicism with duodenal ulcer disease / M.F. Go, L. Cissell, D.Y. Graham // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1998. - N 33. - P. 132-136.
7. Cammorlinga-Ponce M. Intensity of inflammation, density of colozation and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori* // *Helicobacter.* - 2007. - Vol. 8, N 5. - P. 38-39.
8. Vara D. Perforated gastric ulcer in the child: a rare complication, a case report / D. Vara, I. Missotte, C. Menager // *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie.* - 2003. - 10(1):31-3. - P. 325-329.

9. Volland P. Interactions among the seven *Helicobacter pylori* proteins encoded by the cluster / P. Volland, D.L. Weeks, E.A. Marcus et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2003. - Vol.284. - P.96-106.
10. Gobert A.P. Cutting edge: urease release by *Helicobacter pylori* stimulates macrophage inducible nitric oxide synthase / A.P. Gobert, B.D. Mersey, Y. Cheng et al. // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 168, No 12. - P.6002-6006.
11. Pride D.T. Allelic variation within *Helicobacter pylori* babA and babB / D.T. Pride, R.L. Meinersmann // *Infect. Immun.* - 2001. - Vol. 69, No 2. - P. 1160-1171.
12. *Helicobacter pylori* SabA adhesion in persistent infection and chronic inflammation / J. Mahdavi, B.Sonden, M. Hurtig et al. // *Science.* - 2002. - No 297. - P. 573-578.
13. *Helicobacter pylori* interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1 / S. Linden, H. Nordman, J. Hedenbro et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - Vol. 123. - P. 1923-1930.
14. Lactotetraosylceramide, a novel glycosphingolipid receptor for *Helicobacter pylori*, present in human gastric epithelium / S. Teneberg, I. Leonardsson, H. Karlsson et al. // *J. Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 277. - P. 1909-1919.
15. Altered expression and allelic association of the hypervariable membrane mucin MUC1 in *Helicobacter pylori* gastritis / L.E. Vinall, M. King, M. Novelli, et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - No 123(1). -P.41-49.
16. Amieva M.R. *Helicobacter pylori* enter and survive within multivesicular vacuoles of epithelial cells / M.R. Amieva, N.R. Salama, L.S. Tompkins et al. // *Cell. Microbiol.* - 2002. - Vol. 4. - P. 677-690.
17. Specific Entry of *Helicobacter pylori* into Cultured Gastric Epithelial Cells via a Zipper-Like Mechanism / T. Kwok, S.Backert, H. Schwarz et al. // *Infect. Immun.* - 2002. - Vol. 70. - P. 2108-2120.
18. *Helicobacter pylori* and gastric ulcer / A. Fujikava, D. Shirasaka, S. Yamamoto et al. // *Nat. Genet.* - 2003. - Vol. 33. - P. 375-381.
19. Zheng P.Y. *Helicobacter pylori* strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (corolin 1) protein / P.Y. Zheng, N.L. Jones // *Cell Microbiol.* - 2003. - Vol.5. - P.25-40.
20. Kalia N. Toxigenic *Helicobacter pylori* induces changes in gastric mucosal microcirculation in rats / N. Kalia, K.D. Bardhan, J.C. Atherton et al. // *Gut.* - 2002. - Vol.51. - P.641-647.
21. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein / Higashi H., Tsutsumi R., Fujita A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2002. - Vol. 99. - P. 14428-14433.
22. Marchetti M. Sogenic mutants of the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* in the mouse model of infection: effects on colonization efficiency / M. Marchetti, R. Rappuoli // *Microbiology.* - 2002. - Vol. 148. - P. 1447-1456.
23. Identification of a tyrosine-phosphorylated 35 kDa carboxy-terminal fragment (p35<sup>CagA</sup>) of the *Helicobacter pylori* CagA protein in phagocytic cells: processing or breakage? Proteomics / S. Moese, M. Selbach, T.F. Meyer et al. // *Infect. Immun.* - 2002. - Vol. 70. - P. 4687-4691.
24. Cross-reactivity of anti-caga antibodies with vascular wall antigens: Possible pathogenic link between *helicobacter pylori* infection and atherosclerosis / F. Franceschi, A.R. Sepulveda, A. Gasbarrini et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106. - P. 430-434.
25. Association of *Helicobacter pylori* antioxidant activities with host colonization proficiency / A.A. Olczak, R.W. Seyler, J.W. Olson et al. // *Infect. Immun.* - 2003. - Vol. 71. - P. 580-583.
26. *Helicobacter pylori*-induced activation of human endothelial cell / M. Innocenti, A.C. Thoreson, R.L. Ferrero et al. // *Infect. Immun.* - 2002. -Vol. 70. - P. 4581-4590.
27. Severe inflammation and reduced bacteria load in murine *helicobacter* infection caused by lack of phagocyte oxidase activity / T.G.Blanchrd, F. Yu, C.L. Hsieh et al. // *J. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 187. - P. 1609-1615.
28. Significance of the caspase family in *Helicobacter pylori* induced gastric epithelial apoptosis / A. Potthoff, S. Ledig, J. Martin et al. // *Helicobacter.* - 2002. - № 7. - P. 367-377.
29. Distinct Mechanism of *Helicobacter pylori*-mediated NF-kappa B Activation between Gastric Cancer Cells and Monocytic Cells / S. Maeda, H. Yoshida, Y. Mitsuno et al. // *Gut.* - 2002. - Vol. 50. - P. 771-778.
30. In situ correlation of cytokine secretion and apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastritis / F.S. Lehmann, L. Terracciano, I. Carena et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2002. - Vol. 283. - P. 481-488.
31. *Helicobacter pylori* induces apoptosis of rat gastric parietal cells / B. Neu, P. Randlkofer, M. Neuhofer et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2002. - Vol. 283. - P. 309-318.
32. Immune mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection / P. Bercik, R. De Giorgio, P. Blennerhassett et al. // *Gastroenterology.* - 2002. - 123. - P. 1205-1215.

*Надійшла до редакції 3 грудня 2010 р.*