

УДК 616.33/34-008.8-018.73

## МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ (огляд літератури)

Лемко І.І., Гайсак М.О., Лемко О.І.

Науково-практичне об'єднання "Реабілітація" МОЗ України, м. Ужгород

Ключові слова: гастродуоденальна зона, механізми захисту, *Helicobacter pylori*

Етіопатогенез більшості уражень гастродуоденальної зони є складним багатофакторним процесом, в якому беруть участь як агресивні фактори зовнішнього середовища, так і різноманітні порушення внутрішньої регуляції функцій травного тракту. Однак, на кінцевому етапі розвитку захворювання, особливо при ерозивно-виразкових ураженнях, вирішальне значення має баланс між причинно-значимими факторами і механізмами захисту слизової [4, 9]. Багатьма авторами доведено, що дія певних етіологічно-значимих впливів не у всіх людей викликає захворювання, а у випадку його виникнення, характер і важкість перебігу гастродуоденальної патології є індивідуальним [32, 38]. Зокрема, в прогнозі розвитку гастроентерології і гепатології на найближчі 10 років, який склали акад. М.А.Пальцев і співавтори [25], вказано, що необхідно вивчати характер взаємовідносин між *Helicobacter pylori* (Hр) і організмом хазяїна, тобто людини, що дозволить виявити причину таких різних клінічних проявів інфекції Hр як гастрит (часто безсимптомний), виразкова хвороба або рак шлунку. Тому оцінка стану місцевих механізмів захисту слизових не втрачає своєї актуальності [4, 26].

Головними елементами системи захисту слизової є механічний захист, фактори неспецифічної резистентності та імунна система шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [19].

Окрім роботи з вивчення резистентності слизової шлунку з'явилися в 20-30-і роки ХХ ст, однак ґрунтовне дослідження факторів захисту слизових ШКТ почалось тільки в 70-80-і роки, коли була доведена можливість розвитку виразки шлунку у хворих з нормальною або зниженою кислотопродукцією [7]. Поступово сформувалась думка, що виникнення ерозивно-виразкових пошкоджень можливе внаслідок складних молекулярно-клітинних порушень в слизовій гастро-дуоденальній зоні [34].

На сьогодні вважають, що цитопротекція гастродуоденальної зони забезпечується трьома рівнями захисту [9]:

- преепітеліальним (антикислотним і антипенсиним), який формується шлунковим слизом та бікарбонатами;
- епітеліальним, який забезпечує регенераторну активність епітелію;
- субепітеліальним, в поняття якого входять елементи сполучнотканинної стромы та мікроциркуляторне русло гастродуоденальної зони.

Особливо великий інтерес до механізмів захисту слизової з'явився внаслідок інфекційної теорії виникнення деструктивно-запальних змін слизової оболонки шлунку [4, 5, 38]. Дослідження авторів показали, що інфекція Hр не завжди здатна викликати ураження слизової і не кожна форма гастриту патогенетично зумовлена інфекцією [4, 5, 29, 32, 37, 38].

Л. Андерсен і співавтори [42] вважають, що захисні механізми слизової шлунку проти Hр являють собою комплексну систему, яка включає:

- фізичний бар'єр – муцин, епітеліальний шар і моторика;
- екзогенні фактори – харчові компоненти, антиоксиданти, медикаменти, надмірний ріст деяких мікроорганізмів (*Lactobacillus*);
- фактори, що секретуються – кислота, гастрин, гістамін тощо;
- каскад комплементу;
- гострофазні білки, в тому числі і С-реактивний білок, які допомагають зв'язуванню комплементу і антигенів;
- фагоцитоз – нейтрофіли, макрофаги;
- гуморальний (В-лімфоцити, антитіла) і клітинний імунітет (Т-лімфоцити, цитокіни).

Не всі фактори захисту слизової є рівнозначними. Першим і дуже важливим вважається слизовий

(преепітеліальний) бар'єр, який служить не тільки змазкою і механічним (фізичним) бар'єром, що захищає клітини від агресивних факторів зовнішнього середовища, але й відіграє роль селективного бар'єру, через який проходять речовини, що надходять до організму або виводяться із нього [12].

Слиз на 95% складається із води, на 1% із солей, на 0,5-2% із вільних білків, нуклеїнових кислот та ліпідів і близько на 3% із муцинів. Муцини – це особливий підклас глікопротеїнів, який є основним структурним і функціональним компонентом слизу [12, 19] і продукується високоспеціалізованими бокаловидними клітинами епітелію, або клітинами спеціалізованих слизових залоз. Слиз має властивості гелю, тобто всі макромолекули зв'язані між собою поперечними зв'язками, утворюючи сітку. В такій системі зміни об'єму або неможливі взагалі, або відбуваються так повільно, що виявити їх майже неможливо.

З фізичної точки зору слиз має властивості і рідини (може текти), і твердого тіла (здатний витримувати певне навантаження). Дуже важливою характеристикою слизу є гідрофобність, оскільки більшість факторів агресії є водорозчинними. Гідрофобність забезпечується поверхнево-активними фосфоліпідами, які входять до складу слизу, і за своїм складом подібні до сурфактанту легень [3].

Специфічна структура слизу забезпечує функціонування його як селективного бар'єру, через який всередину проникають тільки молекули розмірами менше 1 кДа, а в просвіт шлунку через нього поступають IgA, альбумін та інші білки значно більшого розміру. Можливо, це пояснюється наявністю в цих молекулах груп, які здатні взаємодіяти з муцинами, що еквівалентно їх розчиненню в слизу [12]. Ймовірно, такий механізм використовують деякі патогени. Так, продукти метаболізму *Нр* зумовлюють вогнищево пошкодження саме муцину, що приводить до оголення епітелію і агресивного впливу соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот тощо [1, 2, 13].

Цікаві дані отримали Е.В. Белова і Я. М. Вахрушев (2002) [4], досліджуючи різні фракції сіалових кислот слизу шлунку. Вони встановили, що при ерозивному ураженні гастроуденальної зони, незалежно від наявності чи відсутності *Нр*, протективна здатність слизистого гелю шлунку знижена, причому у хворих, інфікованих *Нр*, – за рахунок переважання синтезу незрілих компонентів слизу, а у пацієнтів, неінфікованих *Нр*, – за рахунок підвищення катаболізму компонентів слизу.

В останні роки особливий інтерес викликають глікопротеїни, зв'язані з мембранами епітеліальних клітин – так звані мембранозв'язані муцини. Доведено, що при різних типах карцином їх експресія збільшується майже в 10 разів, причому структура глікопротеїнів також дещо змінюється [12]. Тобто, суперпродукція мембранозв'язаних муцинів може служити тестом на канцерогенез [12].

Отже, захисні функції слизу гастроуденальної

зони забезпечуються за рахунок:

- обволікання слизових і частинок їжі, що запобігає механічному пошкодженню грубою їжею;
- попередження контакту клітин епітелію із шлунковим соком;

- захоплення бактерій, що поступили в просвіт шлунку і дванадцятипалої кишки (12-п. кишки);

- селективності слизового бар'єру, що дає можливість проходити через нього деяких факторів неспецифічного захисту, зокрема IgA [12];

- часткової нейтралізації іонів  $H^+$  негативно зарядженими глікопротеїнами і пептидами слизу [3, 14, 22];

- концентрації і утримання аніонів  $HCO_3^-$  біля поверхні парієтальних клітин, що перешкоджає їх подальшій дифузії в просвіт шлунку.

Окремо слід зупинитись на захисній ролі бікарбонатів та змінах кислотно-лужної рівноваги організму при патології гастроуденальної зони. Саме завдяки бікарбонатам глікопротеїни перебувають у стані гелю і таким чином утворюється єдиний слизово-гідрокарбонатний бар'єр, який захищає слизові оболонки, запобігаючи поступленню іонів водню із порожнини шлунку в тканини [19, 20]. Про це свідчить той факт, що якщо при рН в просвіті шлунку 2-3 од., то біля апікальної мембрани він вже складає біля 7 од. [19, 20], тобто на поверхні слизу відбувається нейтралізація кислоти. Отже, бікарбонатам шлунку і 12-п. кишки, які, окрім механічного захисту, стримують агресію шлункового соку, відведена особлива роль [21, 33].

Відомо, що утворення соляної кислоти проходить в апікальній частині обкладочних клітин, а в базальній частині цих клітин одночасно продукується  $HCO_3^-$  [21, 47], причому на одну молекулу кислоти утворюється така ж кількість  $HCO_3^-$ . Гідрокарбонатний іон виділяється в капілярне русло і звідти частково захоплюється клітинами епітелію та секретується в слизовий шар і просвіт шлунку. Транспорт  $HCO_3^-$  через епітелій є активним процесом, причому в 12-п. кишці гідрокарбонатів виділяється в 2-6 раз більше, ніж у шлунку [21]. Залишки  $HCO_3^-$  поступають в загальний кровоток, чим і пояснюється взаємозв'язок секреторної функції шлунку та кислотно-лужного стану (КЛС). Малов і А.Н.Куліков (1998) [20] проаналізували зв'язок між лужною та кислотою секрецією шлунку. Вони виявили, що підвищення кислородпродукції у хворих на виразкову хворобу в більшості випадків (82,5%) зумовлено дефіцитом бікарбонатів і порушенням процесу нейтралізації кислоти в шлунку. Так, при детальному аналізі співвідношення лужної і кислотої секреції шлунку у хворих на виразкову хворобу (ВХ) 12-п. кишки було встановлено, що у 28,5% обстежених гіперацидний стан зумовлений зниженням продукції гідрокарбонатів, у 37,8% пацієнтів збільшення кислотої продукції супроводжувалось одночасним зменшенням секреції бікарбонатів, у 16,2% хворих – кисла і лужна секреція знижувались одночасно. Тільки у 17,5% обстежених причиною гіперацидності можна вважати

збільшення продукції кислоти. Виявлене зниження секреції бікарбонатів залежало також від фази і тривалості захворювання [20].

При дефіциті бікарбонатів порушується процес нейтралізації соляної кислоти і створюється ілюзія посилення її секреції. Автори стверджують, що ВХ є однаковою мірою і кислотозалежним, і бікарбонатодефіцитним захворюванням, оскільки при ньому порушена синхронність секреції кислоти і бікарбонатів [20, 23].

В наступних роботах цих авторів [21] прослідковано зв'язок між кислотно-лужним станом і секрецією  $\text{HCO}_3^-$  в шлунку. У хворих на ВХ шлунку та 12-п. кишки в фазі загострення виявлено метаболічний, рідше гіперкапнічний метаболічний ацидоз. Встановлена пряма залежність між показниками КЛС і секрецією  $\text{HCO}_3^-$  шлунком: зменшення рівня  $\text{HCO}_3^-$  в плазмі приводить до зниження його секреції шлунком.

Цікаві дані також встановлені при вивченні впливу на КЛС інгібіторів  $\text{H}_2$ -рецепторів гістаміну та інгібіторів  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази. Виявлено, що ранітідін і фамотидін відновлюють КЛС, а лосек посилює ацидоз, або змінює тип ацидозу [21].

Захисні функції слизу також підсилюються деякими факторами неспецифічного захисту, зокрема секреторним IgA (sIgA) та лізоцимом.

Секреторний IgA синтезується в плазматичних клітинах, які інтенсивно інфільтрують слизову ШКТ. Встановлено, що рівень sIgA в секретах ШКТ зумовлений його локальним синтезом, а не сорбцією із сироватки крові [24]. Синтезована молекула IgA зв'язується на базальній поверхні епітеліальної клітини із спеціальним трансмембранним білком, який має у своєму складі секреторний компонент [16]. Проходячи через епітеліальну клітину шляхом транцитозу, молекула IgA приєднує секреторний компонент і перетворюється на sIgA.

Завдяки секреторному компоненту молекула sIgA стає стійкою до протеолізу, що є дуже важливою властивістю, оскільки sIgA часто попадає в просвіт органу [16, 24]. Розташовуючись в шарі слизу, sIgA, взаємодіючи з мікроорганізмами, їх токсинами, харчовими алергенами та іншими антигенами, блокує їх адгезію на епітелії слизових і таким чином попереджує проникнення цих антигенів у внутрішнє середовище організму [12, 16, 19]. При цьому він не використовує комплемент і не пошкоджує власні структури тканин організму [24].

Дані літератури щодо рівню sIgA у шлунковому соку при гастродуоденальній патології суперечливі. Так, А.Б. Островський і співавтори (1988) вказують на підвищення sIgA при хронічному гастриті з помірно зниженою секреторною функцією. Автори вважають, що підвищення рівню sIgA в цій ситуації компенсує недостатність антибактеріальної активності соляної кислоти і свідчить про його захисну роль. В період ремісії в порівнянні з фазою загострення рівень sIgA знижувався. Значне зниження sIgA ці автори спостерігали тільки при вираженій атрофії слизової

шлунку [24].

Подібні результати отримали Е.В. Кулікова і співавтори [17], які при загостренні хронічного гастродуоденіту у дітей спостерігали підвищення рівню sIgA в ротоглоточному секреті, дуоденальному вмісті і копрофільтратах.

На противагу їм Ю.А. Ізачик [15] та Р.Р. Газизова [6] вказують на зниження sIgA при хронічному гастриті типу В та ВХ 12-п. кишки.

Необхідно також враховувати, що Нр може тривало захищатись від дії sIgA, виділяючи фермент протеазу, який руйнує дисульфідні зв'язки sIgA [31].

Отже, питання щодо значення і ролі sIgA при патології гастродуоденальної зони не можна вважати однозначно вирішеним. Особливо зростає інтерес до sIgA у зв'язку із розвитком так званої "імунізації мукозального бар'єру" – тобто імунізації слизу [12]. На відміну від традиційної імунізації, метою якої є підвищення титру IgG, завданням мукозальної імунізації є збільшення титру sIgA-антитіл. Встановлено, що подібна імунізація призводить до значного зниження проникності відповідного антигену через слизові оболонки [26]. Шляхом мукозальної імунізації, можливо, буде створюватись вакцина проти Нр.

Одним із факторів неспецифічної резистентності і місцевого захисту слизових є також лізоцим, який може відігравати суттєву роль в характеристиці перебігу патологічного процесу, особливо в комплексі з sIgA [48]. Цікавим є дослідження Е.В. Белової і Я.М. Вахрушева [4], які серед інших протективних факторів вивчали і лізоцим шлункового соку, причому залежно від інфікованості Нр. Встановлено зниження рівню лізоциму як у інфікованих, так і в неінфікованих осіб. При інфікованості зниження лізоциму може бути зумовлене зменшенням кількості мастоцитів, які є одним із джерел його синтезу. Крім того, за даними авторів, активність лізоциму залежить також від кислотності та концентрації жовчних кислот у шлунковому вмісті [4]. Комплексних досліджень, які б одночасно вивчали і рівень sIgA, і лізоциму в доступній нам літературі виявити не вдалося.

Наступний рівень захисту – це епітеліальний, який формується за рахунок епітеліальних клітин, що вистилають просвіт шлунку та 12-п. кишки і здатні до активної фізіологічної регенерації [3, 9]. Важливими компонентами цього рівню захисту є двошарові фосфоліпідні мембрани клітин і щільні з'єднання між сусідніми клітинами, які зазвичай запобігають зворотному поступленню водорозчинних іонів, зокрема водню, а, отже, і кислоти, в клітини і через навколочлітинний простір в інтерстиціальну тканину. Нр в процесі життєдіяльності продукують цитотоксини, що пошкоджують епітеліальні клітини та систему міжклітинних контактів [1, 13]. В окремих ділянках вони "розривають" епітеліальний покрив, порушують його цілісність і заглиблюються в міжклітинний простір на глибину до 2 мкм, однак не проникають за базальну мембрану [13]. В місцях

розташування колоній Нр спостерігається також вогнищеве пошкодження муцину, що веде до деструктивно-проліферативних змін і значного поліморфізму будови клітин.

К.К. Зайцева [13] вважає, що певне значення у прискоренні проліферації має порушення міжклітинних контактів у місцях знаходження Нр. Порушення міжклітинних контактів призводить до послаблення контактного гальмування оновлення клітин і посилення за рахунок цього процесів проліферації і неповної диференціації епітеліоцитів, що є основним моментом морфогенезу хронічного гастриту. Вираженість деструктивно-запальних змін в епітеліоцитах корелює з кількістю бактерій і їх розташуванням у слизовій шлунку.

Нормальне функціонування складної системи захисту слизових оболонок забезпечується також оптимальною мікроциркуляцією, яка є одним із компонентів субепітеліального рівня захисту. В антродуоденальній частині, де найчастіше локалізуються ерозивно-виразкові зміни, спостерігається розріджена судинна сітка та редукований кровообіг [9]. Адекватний кровообіг необхідний для достатнього енергозабезпечення, надходження пластичних речовин, забезпечення відповідного КЛС тощо. Регуляція регіонарного кровообігу є складною і включає як нейрогенні впливи, так і дію біологічно-активних речовин та інших факторів [3, 9, 10, 26]. Зокрема Г.С. Джулай та В.А. Ткачев [10] спостерігали васкулярні, периваскулярні та інтраваскулярні порушення мікроциркуляції при загостренні хронічного гастриту незалежно від етіології захворювання. Відомо також, що мікротромбози, порушення мікроциркуляції та зони ішемії сприяють утворенню виразки [3, 19]. А.І. Парфенов із співавторами [26] вважають, що порушення мікроциркуляції є однією з ведучих причин оксидантного пошкодження епітелію. Воно можливе під впливом механічної ішемії, травми, стресових факторів, при спазмі судин, що викликаний дією біогенних амінів – медіаторів алергічних реакцій негайного типу тощо [10, 26].

В свою чергу дисбаланс вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту є, на думку В.Т. Подопрігорова і співавторів [28], кінцевою ланкою патогенезу виразкової хвороби. В доступній літературі останніх років є тільки поодинокі дослідження, присвячені процесам перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих з виразковими пошкодженнями гастродуоденальної зони, особливо у зв'язку із інфікуванням Нр. Так, шведські вчені Т. Вадсбром і співавтори [43] на мишачій моделі патогенезу Нр-інфекції довели інгібуючий вплив антиоксидантів на Нр. Э.М. Эседов і С.Н. Мамаев [39] виявили високу активність ПОЛ і депресію АОЗ в активній фазі виразкової хвороби, прослідкували патогенетичний зв'язок між станом мікроциркуляції слизової і активністю ПОЛ, виявили можливість ініціації процесів пероксидації за рахунок пілоричного

гелікобактеріозу, вказали на зв'язок між рівнем ПОЛ сироватки крові і його активацією в ураженому органі. Велике значення в підвищенні ПОЛ має також активація лейкоцитів і розвиток так званого дихального вибуху [27, 39, 52, 58]. Встановлено, що тільки комбінація антисекреторних і антигелікобактерних препаратів сприяє зниженню ПОЛ і відновленню АОЗ та досягненню тривалої ремісії [39]. А В.П. Попрігорова і співавтори [27, 28] рекомендують включати в комплекс лікування антиоксидант дибунол. Однак вчені не аналізували зв'язок між іншими місцевими механізмами захисту слизової і станом системи ПОЛ-АОЗ.

У захисті слизової гастродуоденальної відділу велику роль відіграють механізми цитопротекції у вузькому розумінні цього слова. Термін "цитопротекція" був запропонований А.Роберт в 1979 році при вивченні здатності простагландинів (ПГ) попереджувати або зменшувати пошкодження слизових [3]. Пізніше цитопротекторні властивості були описані у деяких інших ендогенних речовин (окис азоту) та певних медикаментів (антациди, препарати вісмуту). Джерелом синтезу ПГ є арахідонова кислота, яку синтезують епітеліальні клітини шлунку [3, 26]. Встановлено, що ПГА, ПГЕ та простагландин гальмують секрецію соляної кислоти та пепсину і збільшують продукцію  $\text{HCO}_3^-$  у слизовій шлунку [9]. Окрім того ПГЕ2 є важливим регулятором репаративних процесів слизової ШКТ [26]. Простагландини оберігають клітини шляхом підтримання адекватного кругообігу у слизовій під час дії травмуючих факторів [9].

Одним із важливих механізмів захисту слизової гастродуоденальної зони є адекватна евакуація, яка попереджає агресивну дію кислотно-пептичного фактору шлункового соку [4, 19, 50]. У здорових людей можуть спостерігатись різні типи шлункової секреції, різна ступінь кислотності в тому числі і висока. Однак, внаслідок наявності кислотного механізму гальмування евакуації (КМГЕ) пошкодження слизової відбувається не у всіх. Цей механізм забезпечує ритмічну, дозовану евакуацію шлункового вмісту у дванадцятипалу кишку, що попереджає пошкодження слизової [7]. При загостренні виразкової хвороби, не зважаючи на високу інтенсивність кислотоутворення, спостерігається прискорена евакуація із шлунку, тобто ослаблення або відсутність дії КМГЕ [7].

Одним із проявів патологічної евакуації є також дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР), при якому в порожнину шлунку попадають жовчні кислоти і активні ферменти підшлункової залози [55, 57]. Встановлено, що дуоденальний сік порушує захисні механізми слизової шлунку, що зумовлює розвиток в ній морфологічних змін, особливо у антральному відділі шлунку [11, 50]. Слід відмітити, що частота виявлення ДГР при виразкових ураженнях шлунку не залежить від інфікованості Нр [4].

Порушення моторної функції ШКТ при виразковій хворобі також підтверджені при вивченні фронту

рухової активності (ФРА) [36]. Встановлено, що характер змін ФРА залежить від активності виразкового процесу і зберігається в період ремісії, що вказує на необхідність відповідного лікування і після рубцювання виразки [36].

Фактори, що забезпечують резистентність слизової гастродуоденальної зони, перебувають під складним регуляторним впливом нервової системи та ендокринних залоз [9, 26, 40]. Встановлені особливості впливу холінергічної та адренергічної іннервації, АКТГ, гормонів щитовидної залози, катехоламінів тощо. На думку Ю.С. Малова [19] порушення нервової і гуморальної регуляції веде до розладу моторної і секреторної функцій шлунку та 12-п. кишки і сприяє розвитку виразки.

Незважаючи на численні дослідження в останні роки найбільша увага приділяється місцевим гормональним пептидам, зокрема гастрину, секретину, холецистокініну [9]. У відповідь на прийом їжі, який зумовлює олужнення вмісту шлунку і появу в ньому пептидів, G-клітинами антрального відділу виробляється гастрин. Він стимулює секрецію кислоти та має виражений трофічний вплив на тканини ШКТ [40, 47].

У свою чергу секретин здійснює гальмівний вплив на гастрин-продукуючі клітини антрального відділу шлунку, інактивує гастрин сироватки шляхом зв'язування активних центрів гормону по типу антиген-антитіло і, крім того, може мати подвійний регулюючий вплив на шлункову секрецію залежно від вихідного рівня соляної кислоти [7]. Холецистокінін за структурою подібний до гастрину і є інгібітором його дії на обкладочні клітини [7].

Однак в літературі є дані про аутоімунні реакції на пептидні гормони. Циркулюючі в крові антитіла до пептидних гормонів здатні зв'язувати ендogenous пептидні гормони, зокрема секретин та інактивувати його [19]. Зменшення вмісту секретину і панкреозиміну в крові супроводжується посиленням секреції соляної кислоти і зниженням продукції бікарбонатів слизовою оболонкою шлунку і 12-п. кишки та підшлунковою залозою, порушенням кровопостачання слизової гастродуоденальної зони, що сприяє утворенню виразкових дефектів [19].

Окремо слід зупинитись на особливостях функціонування імунної системи слизових оболонок (ИССО) ШКТ, які посилено вивчаються в останні роки [16, 31, 35, 42]. Такий інтерес до ИССО зумовлений наступними причинами:

по-перше, тим, що вона знаходиться в самому тісному контакті з величезним потоком мікробного і алергенного матеріалу, який поступає через слизову ШКТ і є першим бар'єром на шляху цього потоку [35];

по-друге, Нр є інфекційним фактором, наявність якого при запальних та ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони підтверджується у дорослих за даними різних авторів у 66-97% випадків [1, 4] і першою системою, яка реагує на інфекцію є імунна [16, 31];

по-третє, імуногенез виразки є тією ланкою, яка пов'язує між собою в єдине ціле різні патогенетичні механізми (мікроциркуляторні порушення, гіпоксію, дистрофію слизових, порушення регенерації тощо), що беруть участь у виразкоутворенні [30, 31].

Презентація антигену з участю макрофагів може проходити уже в шлунковому слизу [31]. Нейтрофіли і макрофаги топографічно зв'язані з колонізацією Нр і часто знаходяться між епітеліальними клітинами [42]. Завдяки хемотаксису фагоцити мігрують до місця запалення, поглинають мікроби і знищують їх за допомогою кисневозалежного або кисневонезалежного механізмів, причому знищення Нр спостерігається тільки при надлишку фагоцитів і за наявності сироватки [41, 42, 49]. Особлива увага приділяється мієлопероксидазі (МПО) – важливому ферменту, що забезпечує кисневозалежний фагоцитоз, оскільки МПО каталізує реакцію, що приводить до утворення токсичних радикалів кисню (ТОР). Постійне утворення ТОР і ферментів в умовах хронічного запалення, викликаного Нр, сприяє пошкодженню клітин слизової шлунку, що з часом може приводити до виразкової хвороби або раку шлунку [42, 54]. Водночас Нр володіє механізмами, які допомагають йому прешкоджати фагоцитозу. Гелікобактерії виділяють уреазу, каталазу і супероксидисмутазу, які нейтралізують бактерицидні молекули, що виділяються організмом людини і таким чином допомагають уникнути руйнування у фагоцитах [1, 46, 56]. Це дає можливість Нр виживати внутріклітинно у фагоцитах щонайменше протягом 3 годин, що перевищує відповідні показники інших мікроорганізмів [41, 42]. На думку Л. Андерсена [42] роль фагоцитів в патогенезі гастродуоденальних захворювань, викликаних Нр, все ще є предметом наукових дискусій і багато питань ще чекають свого дослідження і вирішення.

Факторами, які допомагають Нр уникнути впливу ИССО є також субмінімальний антигенний стимул, що дозволяє Нр тривало взаємодіяти з ИССО і зумовлює хронізацію Нр-інфекції та антигенна мімікрія (подібність до Lewis-антигенів крові людини) [16]. Враховуючи, що Lewis-антигени експресуються незмінною слизовою шлунку, то в процесі Нр-інфекційного процесу з'являються антитіла до слизової антрального відділу, тобто реалізується аутоімунний компонент в патогенезі Нр-асоційованих захворювань [16, 51].

Лімфоїдна тканина слизової шлунку представлена солітарними лімфоїдними фолікулами, які локалізуються під м'язовою пластинкою і підслизовому шарі, а також лімфоцитами і плазматичними клітинами, які дифузно розташовані у власній пластинці та міжепітеліальними лімфоцитами [16, 45].

Мононуклеарні клітини у власній пластинці слизової шлунку представлені в основному плазматичними клітинами, що продукують IgA, і IgG, та CD4+ Т-лімфоцитами [42].

Після антигенпрезентації розпочинається синтез

секреторних імуноглобулінів, які зв'язуються з гелікобактеріальними антигенами, забезпечуючи елімінацію бактерій і їх антигенів із організму [31]. Частина бактерій або їх антигенів, які не зв'язані з антитілами, можуть захоплюватись М-клітинами слизової оболонки 12-п. кишки [31, 35]. На думку В.А. Сурінова і Я.С. Ціммермана [31] при тривалій масивній контамінації слизової шлунку та 12-п. кишки Нр IgA-продукуючі клітини не встигають синтезувати достатню кількість імуноглобулінів і включаються Т-клітинно-опосередковані реакції. При порушенні рівноваги між швидкістю поступлення і елімінації антигену створюються умови для гіперсенсibiliзації організму і формування цитотоксичних і нецитотоксичних реакцій уповільненого типу. Спостерігається дегрануляція лаброцитів з виділенням гістаміну та інших медіаторів запалення [30]. У свою чергу гістамін активує парієтальні і головні клітини слизової шлунку, що викликає гіперпродукцію соляної кислоти і пепсину. Калікреїн та деякі інші медіатори запалення порушують мікроциркуляцію і

згортувальну активність крові, що може призвести до гіпоксії і розвитку структурних та некробіотичних процесів у слизовій гастроудоденальній зоні.

Однак Л. Андерсен [42] вважає, що Т-лімфоцитарний імунітет при Нр-інфекції є значно складнішим і недостатньо вивченим. Висловлюється гіпотеза, що Нр знижує вираженість клітинного імунітету. В більшості випадків розвиток захворювань при Нр-інфекції пов'язується з Th1-реакціями [44]. Рівновага між Th1 і Th2 підгрупами клітин при Нр-інфекції до кінця не вивчена [53].

Таким чином, стан місцевих механізмів захисту слизової гастроудоденальній зоні організму людини, порушення динамічного балансу між агресивними та протективними факторами має вирішальне значення в розвитку виразкоутворення. Дослідження характеру взаємовідносин Нр і організму хазяїна та комплексна оцінка місцевих захисних механізмів дає можливість не тільки пояснити причину різноманітних клінічних проявів гелікобактеріозу, але й удосконалювати патогенетичні підходи в лікуванні хворих з патологією гастроудоденальній зоні.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Helicobacter (Campylobacter) pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни // Арх. патологии. – 1990. – №10. – С. 3-8.
2. Аруин Л.И. Новая международная классификация гастрита // Арх. патологии. – 1991. – № 8. – С.48-53.
3. Баранская Е.К. Патогенез язвенной болезни // Русский медицинский журнал. – 2000. – №2. – С.9-18.
4. Белова Е.В., Вахрушев Я.М.. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой гастроудоденальной зоны// Тер. Архив. – 2002. – №2.- С.17-20.
5. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №3. – С.22-29.
6. Газизова Р.Р., Новикова А.В., Виноградова М.А. Местная иммунная реакция при сочетании хронической герпетической инфекции с язвенной болезнью // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №2. – С. 85.
7. Гайсак М.А. Функциональное обоснование методики питьевого режима минеральной воды «Пасека»//Республиканская конф. молодых ученых-медиков по актуальным вопросам гастроэнтерологии: Тез.докл. – Днепропетровск, 1987. – С.114-115.
8. Грефф М. Ятрогенный путь передачи Helicobacter pylori и стерилизация эндоскопического оборудования // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.11-14.
9. Денисова М.Ф., Мягка Н.М. Сучасні уявлення про систему захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та її роль у патогенезі хронічних гастроудоденальних хвороб у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2000. – №1. – С.54-58.
10. Джулай Г.С., Ткачов В.А. Метаболизм гистамина и микроциркуляторные нарушения у больных с различными вариантами хронического гастрита // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №2. – С. 87.
11. Еремеев С.И., Турилова Н.С., Ахмедов В.А. Оценка степени поражения слизистой оболочки желудка как органа-мишени при дуоденогастральном рефлюксе с помощью системы индексов // Тер.архив. – 2002. – №2. – С.13-16.
12. Железная Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №1. – С.30-37.
13. Зайцева К.К. Helicobacter pylori в пато- и морфогенезе хронического гастрита и язвенной болезни // Арх.патологии. – 1991. – №2. – С.72-75.
14. Ивашкин В.Т., Дорофеев Г.И. Нарушение резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и язвенной болезни// Сов. мед.- 1983.-№2.-С. 10-15.
15. Изачик Ю.А., Хавкин А.И., Капустин А.В., Пампура А.Н. Клинические и иммуноморфологические варианты воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей//Достижения отечественной гастроэнтерологии и терапии заболеваний органов пищеварения у детей: Сб.науч.работ. Т.1/Под.ред. Ю.П. Ипатова, А.И. Волкова.- Н. Новгород, 1994.-С. 54-58.
16. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию Helicobacter pylori // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.15-22.
17. Куликова Е.В., Сашинкова Т.П., Лобанова Л.А. Диагностика патологии желудочно-кишечного тракта у детей по данным показателей местного иммунитета // Достижения отечественной гастроэнтерологии и терапии заболеваний органов пищеварения у детей: Сб. науч. работ. Т.1/Под.ред. Ю.П. Ипатова, А.И. Волкова.-Н.Новгород, 1994.-С. 41-45.
18. Мала Л.Т., Бабак О.Я. Найближчі перспективи розвитку гастроентрології (огляд літератури) // Журн. АМН України. – 2002. – №1. – С.55-68.
19. Малов Ю.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни // Клин. мед. – 1993. – №1. – С.55-61.
20. Малов Ю.С., Куликов А.Н. Дефицит бикарбонатов и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. – 1998. –

№2. – С.28-32.

21. Малов Ю.С., Куликов А.Н., Ивашкина П.Г. Взаимосвязь кислотно-основного состояния организма с желудочной секрецией гидрокарбонатных ионов у больных язвенной болезнью // Тер.архив. – 2001. – №2. – С.6-10.
22. Мансуров Х.Х., Рычагов Г.П., Фурсова Е.П. Комплексная оценка желудочной секреции при язвенной болезни//Сов. мед.-1985.-№7.-С.12-17.
23. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Критерии прогноза течения впервые выявленной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер.архив. – 1998. – №2. – С.24-26.
24. Островский А.Б., Николаева О.В.,Исакова В.Н. Секреторный иммуноглобулин желудка у больных хроническим гастритом // Тер. архив. – 1988. – №12. – С.70-71.
25. Пальцев М.А., Грачев С.В., Ивашкин В.Т. Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 10 лет // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №1. – С.7-13.
26. Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта // Тер.архив. – 2000. – №2.- С.64-66.
27. Подопригорова Г.В., Хибин Л.С., Барзель В.А. Клиническое оспользование антиоксиданта дибунула и влияние его на отдельные показатели гомеостаза у больных язвенной болезнью с длительно не рубцующимися язвами//Клин.мед.- 1996.- №1.- С.43-45.
28. Подопригорова Г.В., Молчанов В.В., Хибин Л.С. Эффективность антиоксиданта дибунула и его влияние на слизистую оболочку желудка у больных язвенной болезнью // Рус. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – №6. – С.45-50.
29. Сиппонен Г., Себола К. Гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – рак желудка: обратима ли последовательность? // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.30-35.
30. Складская О.А., Мягкова Л.П., Лапина Т.Л. с соавт. Репаративные процессы при язвенной болезни (клинико-морфологическое исследование)// Арх.патологии.- 1994.- №6.- С. 57-62.
31. Суринов В.А., Циммерман Я.С. Значение иммунной системы в формировании язвенной болезни у детей // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – №3. – С.40-44.
32. Ткаченко Е.И., Голофеевский В.Ю., Саблин О.А. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №1. – С.9-17.
33. Трухманов А.С. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №1. – С.59-61.
34. Успенский В.М. Функциональная морфология желудка.- Л.: Наука, 1986.- 292 с.
35. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – №5. – С.4-7.
36. Чурин Б.В., Тимченко А.В. Фронт двигательной активности в процессе периодической деятельности пищеварительного тракта у здоровых и больных язвенной болезнью // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №2. – С.38-43.
37. Шубина Е.Н., Звенигородская Л.А. Динамика клинико-морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической абдоминальной ишемией // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №4. – С.17-21.
38. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.8-11.
39. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью // Тер. архив. – 1998. – №2. – С.32-35.
40. Яковенко В.А. Современные методы исследования желудочной секреции // Леч.врач. – 1999. – №6. – С.7-15.
41. Andersen L.P, Blom J., Nielsen H. Survival and ultrastructural changes of *Helicobacter pylori* after phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes // *Arms*. – 1993. – Vol. 101. – P.61-72.
42. Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.22-26.
43. Вадстром Т., Ванг К., Амельюнг П., Виллен Р. Мышиная модель патогенеза *Helicobacter pylori*-инфекции: антиоксиданты ингибируют микроорганизм // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №2. – С.39-40.
44. Czinn S.J., Nedrud J.G. Immunopathology in *Helicobacter pylori* infection and disease// *Springer Semin. Immunopathol.* –1997.- Vol.18.- P.495-513.
45. Hatz R.A., Meimacaris G., Bayerdorffer E. et al. Characterization of lymphocytes infiltrates in *helicobacter pylori* – associated gastritis// *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996.- Vol. 31.- P. 222-228.
46. Hazell S.T., Evans J.D.J., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* catalase// *J. Gen. Microbiol.*- 1991.- Vol. 137.- P. 57-61.
47. Henderson J.M. Патогизиология органов пищеварения: Пер.с англ. – М.: Binom, 1999. – 283с.
48. Иммунология: Справочник. 2 перераб. изд./Под ред. Г. Бундшу, Б.Шнеевайса: Пер. с нем. – К.: “Наукова думка”, 1981. – 479 с.
49. Kist M., Spiegelhalder C., Moriki T., Schaffer H.E. Interaction of *Helicobacter pylori* (strain 151) and *Campilobacter coli* with human peripheral polymorphonuclear leucocytes//*Zbl.Bakt.*- 1993.- Vol.280.- P.58-72.
50. Korzon M., Szrszewski A. Influence of bile reflux on gastric mucosa in children// *Med.Sci.Monit.*- 1997.- №6.- P.873-879.
51. Moran A.P. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*//*Scand. J. Gastroenterol.* – 1996.- Vol. 31, suppl. 215.- P. 22-31.
52. Rautelin H. von Bonsdorff C.H. et al. Ultrastructural study of two patterns in the interaction of *Helicobacter pylori* with neutrophils// *J. Clin. Patol.*- 1994.- Vol. 47.- P. 667-669.
53. Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases// *Clin. Immunol. Immunopatol.* – 1996.- Vol. 80.- P. 225-235.
54. Salim A.S. The relationship between *Helicobacter pylori* and oxygen – derived free radicals in the mechanism of duodenal ulceration// *Internal. Med.* –1993.- Vol. 32.- P. 359-364.

55. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa//J. Clin. Pathol.-1993.- Vol.46.- P.235-240.
56. Spigelhalter C., Gerstenecter B., Kersten A. et al. Purification of Helicobacter pylori superoxid dismutase and cloning and sequencing of the gene// Infect. Immunol.- 1993.- Vol. 61.- P.5315-5325.
57. Stein H.J., Smyrk T.S., DeMeester T.R. et al. Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux disease// Surgery.- 1992.- Vol.112.- P.796-803.
58. Yamada T., Grisham M.B. Role of neutrophil – derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation// Klin.Wshr.- 1991.-Vol.69.-P. 988-994.

**SUMMARY****THE PROTECTION MECHANISMS OF MUCOUS AT GASTRODUODENAL PATHOLOGY (literari review)****Lemko I.I., Haysak M.O., Lemko O.I.**

The review contains the data on the stomach and duodenum protection's levels, their interrelations and the peculiarities of interaction between the protective mechanisms of a man and Helicobacter pylori.

**Key words:** gastroduodenal zone, mechanisms of protection, Helicobacter pylori