

Zakażenie *Helicobacter pylori* a występowanie chorób z kręgu nadwrażliwości typu alergicznego

Helicobacter pylori infection and allergic diseases

Zbigniew Bartuzi

Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (5): 250–255

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, alergia, zapalenie żołądka.

Key words: *Helicobacter pylori*, allergy, gastritis.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Bartuzi, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Wojewódzki im. dr. J. Bizuela, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz, tel. +48 52 365 54 16, e-mail: zbartuzi@cm.umk.pl

Streszczenie

Przewlekłe zapalenie żołądka jest, jak się powszechnie uważa, jedną z najczęstszych patologii występujących w populacji. Najczęściej definiuje się je jako reakcję zapalną błony śluzowej żołądka w odpowiedzi na uszkodzenie. Głównym czynnikiem przyczynowym zapalenia żołądka jest infekcja *Helicobacter pylori*. Proces zapalny wiąże się z udziałem różnych mechanizmów immunologicznych – zarówno komórkowych, jak i humoralnych. Wyniki wielu badań sugerują, że istnieje związek między infekcją *H. pylori* a alergią. Kolonizacja bakterii w błonie śluzowej żołądka powoduje zmiany w strukturze i funkcji bariery ochronnej. Wykazano także, że w wyniku infekcji dochodzi do wzrostu sekrecji kwasu i zmniejszenia opróżniania żołądkowego. W badaniach eksperymentalnych oraz *in vivo* w populacji dziecięcej udowodniono, że zwiększa się wówczas przepuszczalność błony śluzowej i występuje wzmożona penetracja alergenów pokarmowych, co ma sprzyjać alergicznym reakcjom na pokarm. U chorych z alergią pokarmową zakażonych *H. pylori* dochodzi do nasilenia cech uszkodzenia śluzówki. Wykazano również związek między infekcją *H. pylori* a pokrzywką i atopowym zapaleniem skóry.

Zakażenie *Helicobacter pylori* uznawane jest powszechnie za główny czynnik wywołujący przewlekłe zapalenie żołądka, a także inne patologie górnego odcinka przewodu pokarmowego [1]. Zgodnie z hipotezą Tytgata, kolonizacja *H. pylori* prowadzi do rozwoju miejscowej i ogólnej odpowiedzi immunologicznej, a w konsekwencji do rozwoju zapalenia żołądka. Mechanizm wywoływania zmian zapalnych nie jest jednak w pełni

Abstract

Chronic gastritis is generally believed to be one of the most frequent pathologies occurring in the human population. Gastritis is most frequently defined as an inflammatory reaction of the gastric mucosa to damage. *H. pylori* is a main causative agent of chronic gastritis. The inflammatory process of gastric mucosa involves different immunological mechanisms, both cellular and humoral. The results of some of the studies might suggest that food allergy and *H. pylori* infection are associated. Moreover, it was shown that rats developed increased acid secretion and delayed stomach emptying in the course of IgE dependent gastric-intestinal reactions. It is suggested that after the infection with *H. pylori*, the delayed stomach emptying is even more protracted, which helps further colonization of bacteria and their penetration into protective layers of the mucus. Additionally, *H. pylori* infection may lead to gastric mucosa damage, and as it was shown in the experimental models and in studies with children, it may accelerate the permeation of macromolecules of food, and help induce allergic reactions to food. In atopic patients infected with *H. pylori*, long-term exposure to food allergens intensifies the severity of gastritis. *H. pylori* have also been implicated in the pathogenesis of chronic urticaria and atopic dermatitis.

jasny. Jak się wydaje, etiopatogeneza przewlekłych zapaleń żołądka może być nieco odmienna u osób niebędących nosicielami skazy atopowej i u atopików, którzy, o czym świadczą badania epidemiologiczne, stanowią współcześnie 1/3 populacji większości krajów świata. Ci ostatni skarżą się często na przewlekłe dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, niepowodowane uchwytymi czynnikami przyczynowymi, względnie, co

zdarza się często, wyraźnie powiązanymi ze spożyciem określonych pokarmów.

Charakterystyka *H. pylori*

H. pylori to Gram-ujemna, spiralna, mikroaerofilna pałeczka, o wymiarach $0,5 \times 3 \mu\text{m}$; jej źródłem jest człowiek. Izolowane od zwierząt pałeczki z grupy *Helicobacter* nie wywołują zakażenia wśród ludzi. Siedliskiem drobnoustroju w organizmie człowieka jest warstwa śluzu pokrywająca komórki nabłonkowe żołądka oraz ogniska metaplastji gastrycznej w dwunastnicy i jelicie grubym zawierające komórki nabłonkowe typu żołądkowego.

H. pylori jest potencjalnie jednym z najbardziej rozpowszechnionych na świecie czynników chorobotwórczych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na powszechność zakażeń bakteryjnych *H. pylori* zarówno wśród dorosłych, jak i u dzieci. Polską populację również charakteryzuje wysoka częstość występowania takich infekcji – wynosi ona ponad 60%.

Do niezwykłych cech *H. pylori* należy ich niespotykana wirulencja, tzn. właściwość pozwalająca na zajmowanie i kolonizowanie określonej niszy biologicznej w ustroju gospodarza i mnożenie się w niej, mimo działania na ten drobnoustrój nieswoistych i swoistych mechanizmów obronnych zaatakowanego organizmu. Do tych specyficznych cech, pozwalających na kolonizację błony śluzowej żołądka i na przeżycie w kwaśnym środowisku żołądkowym, zalicza się przede wszystkim 3 podstawowe właściwości tej bakterii:

- wytwarzanie wysokich stężeń ureazy,
- bardzo dużą ruchliwość,
- zdolność do przylegania i przywierania do komórek nabłonka błony śluzowej.

Ureaza stanowi ok. 6% ogólnej zawartości białek znajdujących się w komórce *H. pylori*. *H. pylori* to bakteria, która wykazuje niezwykłą ruchliwość nie tylko w środowisku płynnym, lecz także w gęstym śluzie wytwarzanym przez błonę śluzową żołądka. Niewątpliwie ułatwia jej to spiralny kształt i obecność wici pozwalających na dotarcie m.in. do warstwy komórek nabłonka. Wiele patogenów przewodu pokarmowego, w tym *H. pylori*, wytwarza tzw. adhezyny – białka mające zdolność silnego i swoistego wiązania z receptorami komórek nabłonkowych tego układu. Przyleganie wymaga z jednej strony obecności adhezyn na powierzchni komórek bakteryjnych oraz z drugiej obecności swoistych receptorów znajdujących się na powierzchni komórek gospodarza. Spośród receptorów komórkowych dla adhezyn *H. pylori* niedawno został zidentyfikowany antygen Lewis b, obecny na powierzchni nabłonkowych komórek żołądkowych.

Wiele gatunków *H. pylori* wytwarza i uwalnia pewne substancje do najbliższego otoczenia, wywołujące

uszkodzenie komórek gospodarza poprzez wakuolizację ich cytoplazmy. Cytotoksyna wakuolizująca, znajdująca u połowy szczepów *H. pylori*, jest białkiem o masie 95 kDa, kodowanym przez gen *vacA*. Powszechnie uważa się, że szczepy produkujące cytotoksynę są bardziej chorobotwórcze niż szczepy jej nieprodukujące. Szczepy cytotoksyczne są częściej izolowane u chorych z chorobą wrzodową niż z przewlekłym zapaleniem żołądka. Obok cytotoksyny wakuolizującej zidentyfikowano białko nazywane CagA i kodowane przez gen *cagA*. Gen ten jest obecny u ok. 60% szczepów *H. pylori*.

Wyniki licznych badań wskazują, że liposacharydy stanowiące składową ściany bakteryjnej są zdolne do modyfikacji struktury śluzu żołądkowego, co sprawia, że staje się on mniej oporny na czynniki szkodliwe. Lipopolisacharydy pewnych szczepów *H. pylori* mogą zwiększać wydzielanie gastryny i pepsynogenów, a także uwalnianie interleukiny 8 (IL-8). Ostatnie badania wykazały, że mają one strukturę identyczną ze strukturą antygenów grup krwi Lewis x i Lewis y. Stosując zestaw przeciwciał monoklonalnych, Simoons-Smit i wsp. wykazali obecność antygenów Lewis u 85% szczepów *H. pylori*, w tym Lewis x u 10,5%, Lewis y u 4,6% [2]. Pacjenci zainfekowani tymi szczepami mają przeciwciała krążące skierowane przeciwko tym antygenom, które są bogato reprezentowane na powierzchni komórek okładzinowych. Istnieje prawdopodobieństwo, iż reakcja autoimmunologiczna skierowana przeciwko tym antygenom prowadzi do niszczenia komórek okładzinowych gruczołów żołądkowych oraz że leży ona u podłoża ewolucji zmian zapalnych w kierunku zaniku błony śluzowej żołądka [3].

Ponieważ *H. pylori* jest mikroorganizmem nieinwazyjnym, żyjącym w obrębie śluzu na powierzchni żołądka, wywoływanie odpowiedzi zapalnej przez te bakterie wydaje się być uzależnione od wydzielanych przez nie substancji. Oddziałują one na błony komórkowe komórek nabłonkowych i podśluzowych komórek immunokompetentnych. W blaszce właściwej części przedodźwiernikowej żołądka stwierdzono białko powierzchniowe i ureazę. Zatem komórki nabłonkowe żołądka mogą odpowiadać na bezpośrednią stymulację przez produkty *H. pylori* lub inicjować odpowiedź immunologiczną przez dostarczanie antygenów komórkom kompetentnym (tj. fagocytom jednojądrowym i limfocytom).

Procesy immunologiczne wywołane zakażeniem *H. pylori*

W zakażeniach wywołanych przez pałeczki *H. pylori*, obok miejscowej odpowiedzi humoralnej, związanej z wydzielaniem swoistych immunoglobulin do warstwy śluzu żołądkowego, obserwuje się również rozwój silnej odpowiedzi uogólnionej. W surowicach osób zakażonych wykrywa się podwyższone miana przeciwciał swo-

istych dla bakterii. Znaczenie lokalnej odpowiedzi humoralnej w zakażeniach pałeczką *H. pylori* nie jest dokładnie wyjaśnione. Sugeruje się, podobnie jak w innych infekcjach bakteryjnych, że miejscowo produkowane przeciwciała klasy IgA mogą neutralizować toksyny wytwarzane przez drobnoustroje [4]. Jednak mimo silnej, miejscowej produkcji przeciwciał, zakażenie przybiera często postać przewlekłą. Prawdopodobnie penetracja bakterii *H. pylori* do głębszych warstw błony śluzowej żołądka może utrudniać dostęp przeciwciał do ognisk infekcyjnych.

Podczas zakażeń *H. pylori* produkowane są również swoiste przeciwciała klasy IgE. Wykrywano je na powierzchni bazofilów u 84% pacjentów z przewlekłym zapaleniem żołądka [5]. W hodowlach stymulowanych powierzchniowymi antygenami *H. pylori*, komórki takie uwalniały histaminę, podobnie jak bazofile zdrowych osób, biernie uczulane immunoglobulinami IgE izolowanymi z surowic osób zakażonych. Fakty te, w powiązaniu ze znaną rolą bazofilów i komórek tucznych w przewlekłych reakcjach zapalnych o podłożu nadwrażliwości typu wczesnego, pozwalają przypisywać znaczenie tym komórkom w przebiegu zakażeń *H. pylori*. Informacje o interakcjach tych bakterii i ich produktów z bazofilami ludzkimi lub mastocytami, mogących indukować reakcje IgE-zależne są w literaturze gastrologicznej stosunkowo rzadkie. Zdaniem Acetiego i wsp. przeciwciała IgE swoiste dla *H. pylori* indukują uwalnianie histaminy z komórek tucznych [6]. Autorzy wskazują na zróżnicowanie szczepów *H. pylori* w ich interakcjach z komórkami tucznymi.

Kolonizacja w obrębie błony śluzowej pępek *H. pylori* powoduje napływ do nabłonka żołądka neutrofilów, monocytów, limfocytów oraz komórek plazmatycznych. Sprzyja temu omawiana powyżej zdolność *H. pylori* do produkcji wielu czynników chemotaktycznych dla komórek fagocytycznych. Proces fagocytozy zapoczątkowuje faza przylegania bakterii do fagocytów. Zaobserwowano, że silne przyleganie do komórek fagocytarnych nie jest jednoznaczne z intensywnością pochłaniania i podatnością na zabijanie wewnątrzkomórkowe. W reakcji pośredniczą fragmenty C3b i C3bi dopełniacza oraz przeciwciała opsonizujące, głównie klasy IgG. Podjednostki C3b i C3bi dopełniacza pełnią rolę opsonin, powodując efektywniejszą fagocytozę. Warto w tym miejscu wspomnieć, że lektynopodobne białka powierzchniowe rozmieszczone na powierzchni komórki bakteryjnej biorą udział w wiązaniu z odpowiednimi receptorami komórek fagocytycznych, a sposób rozmieszczenia i rodzaj lektyn obecnych w poszczególnych szczepach *H. pylori* ma decydować o efektywności lektynofagocytozy. Jednym z czynników hamujących funkcję granulocytów jest wysokie stężenie amoniaku, występu-

jące w warstwie śluzowej żołądka, pojawiające się jako wynik dużej aktywności ureazy bakteryjnej. Katalaza, dysmutaza – enzymy produkowane przez *H. pylori*, przeciwdziałają powstawaniu toksycznych rodników tlenowych pojawiających się w trakcie wybuchu oddechowego towarzyszącego procesowi fagocytozy.

Odpowiedź komórkowa o charakterze swoistym jest uzależniona od infiltracji błony śluzowej żołądka przez limfocyty T. Odpowiedź ta oparta jest na limfocytach T *helper* (CD4) i komórkach cytotoksycznych CD8. Są uaktywniane dwie subpopulacje limfocytów T pomocniczych – Th1 i Th2. Pobudzenie Th1 prowadzi do produkcji interferonu γ , czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor* α – TNF- α) i aktywacji makrofagów, faworyzując proces przetrwania i nasilenia zapalenia. Natomiast pobudzenie Th2 prowadzi do produkcji przeciwciał oraz interleukin nazywanych *przeciwzapalnymi* – IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. Jest możliwe, że równowaga między Th1 i Th2 mogłaby determinować nasilenie i ewolucję zapalenia żołądka.

Rola cytokin w procesie zakażenia *H. pylori*

Jednym z podstawowych czynników pośredniczących w powstawaniu zapalenia i uszkodzeniu błony śluzowej żołądka w przebiegu zakażenia *H. pylori* jest interleukina 8. Produkcja IL-8 nasila się w nabłonkach żołądka objętych procesem zapalnym. Dochodzi zarówno do wzmożenia ekspresji IL-8 na komórkach nabłonkowych żołądka, jak i do wzmożenia jej wydzielania do warstwy śluzowej żołądka. Wykazano również, że komórki nabłonkowe żołądka hodowane w obecności *H. pylori* wykazują wzmożoną ekspresję mRNA także dla TNF- α , IL-1 α oraz IL-1 β , jak również nasilenie wydzielania białek funkcyjnych. Cytokiny te są produkowane miejscowo, głównie przez makrofagi błony śluzowej żołądka, pobudzone działaniem bakteryjnego LPS oraz białek powierzchniowych pępek. Sugeruje się, że stopień nasilenia produkcji IL-8 zależy od szczepu wywołującego zakażenie. Produkcję IL-8 szczególnie mają indukować przez komórki nabłonkowe żołądka szczepy 1 typu CagA/VacA dodatnie [7].

Wydzielanie IL-8 przez komórki nabłonkowe błony śluzowej żołądka stanowi jeden z pierwszych mechanizmów obrony gospodarza przed zakażeniem *H. pylori*, powodując napływ komórek zapalnych, ich aktywację w wyniku procesów towarzyszących zakażeniu, co sprzyja eliminacji drobnoustrojów. Neutrofile aktywowane przez IL-8 ulegają degranulacji, prowadząc do uwalniania licznych mediatorów reakcji zapalnej, które mogą powodować uszkodzenie warstwy nabłonkowej żołądka. Jednym z mechanizmów umożliwiających gospodarzowi kontrolowanie aktywności cytokin jest np. miejscowa produkcja autoprzeciwciał klasy IgA skierowanych prze-

ciwko IL-8. Kluczowa rola mediatora sterowania odczynem zapalnym przypada TNF- α , uwalnianym z makrofagów, limfocytów T i komórek NK (ang. *natural killers*), który nasila chomotaksję i adhezję granulocytów obojętnochłonnych. Innymi ważnymi mediatorami reakcji zapalnej są czynnik aktywujący płytki krwi (ang. *platelet-activating factor* – PAF) i leukotrieny. Szczególnie działanie cytotoksyczne na komórki nabłonka wytwarzającego śluz ochronny wywiera PAF, uwalniany także przez bakterię *H. pylori*, której przypisuje się działanie wrzodotwórcze. Leukotrieny typu B działają chemotaktycznie na granulocyty obojętnochłonne, natomiast leukotrieny C4, D4 i E4 są silnym bodźcem chemotaksji dla granulocytów kwasochłonnych. Działanie uszkodzające, indukowane przez wspomniane wyżej mediatory reakcji zapalnej, ograniczają niektóre cytokiny regulujące i modulujące. Działanie takie ma właśnie IL-4 i przeciwciała klasy IgA.

Przewlekła kolonizacja błony śluzowej przez *H. pylori* doprowadza do powstania przewlekłego, aktywnego zapalenia błony śluzowej żołądka, z częściowym zastąpieniem fizjologicznie występującego tam nabłonka, wykazującego zdolność do wytwarzania śluzu, nabłonkiem regeneracyjnym. Może dojść do zwyrodnienia komórek nabłonkowych, zmniejszenia ilości śluzu, miejscowego przerostu gruczołów i elementów układu chłonnego oraz metaplastji jelitowej. Wynika to z faktu, że bakteria ta zachowuje wszelkie cechy antygeny i zapoczątkowuje miejscowe reakcje odpornościowe. Ponieważ zakażenie *H. pylori* występuje bardzo często w wielu częściach świata, a zanikowe zapalenie błony śluzowej jest rzadkie, istnieje powszechna zgodność, że w powstawaniu tego typu zapalenia z infekcją współdziałają czynniki środowiskowe.

Związek między zakażeniem *H. pylori* a alergią

W proces zapalny błony śluzowej żołądka zaangażowane są różne mechanizmy immunologiczne zarówno komórkowe, jak i humoralne. Wzajemne ich powiązanie jest przyczyną złożoności patogenezы tego stanu chorobowego. Romański, De Lazani, Burks i inni zwrócili uwagę na udział mechanizmów IgE-zależnej reakcji immunologicznej w powstawaniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka [8]. Według Dyducha, Nolte reakcja nadwrażliwości na pokarmy śluzówek żołądka prowadzi we wczesnym okresie do obrzęku błony śluzowej, jej przekrwienia i wybroczyn krwawych (na skutek degranulacji komórek tucznych i uwalniania histaminy), a następnie do rozwoju zapalenia [9]. Podkreśla się tu zwłaszcza rolę mastocytów i ich degranulacji z uwalnianiem histaminy w nadwrażliwości na pokarmy. W badaniach przeprowadzonych w naszej Klinice wykazano uwalnianie histaminy *in vitro* przez mastocyty skraw-

ków błony śluzowej żołądka pod wpływem alergenów pokarmowych [10]. Istnieją doniesienia, że w przypadku uszkodzenia bariery ochronnej żołądka istnieją lepsze warunki do rozwoju reakcji na pokarm uczulający. Badania kliniczne ostatnich lat dowiodły, że żołądek jako miejsce pierwszego kontaktu z alergenami pokarmowymi jest włączony w reakcje alergiczne przewodu pokarmowego. U pacjentów z alergią pokarmową błona śluzowa może reagować na uczulający pokarm znacznym zblednięciem i obrzękiem, ze wzmożonym wydzielaniem śluzu i rozległymi wybroczynami.

Istnieją 3 przesłanki przemawiające za związkiem między infekcją *H. pylori* a alergią:

1. Bakteria zasiedlając błonę śluzową żołądka, zmienia jej barierę ochronną.
2. Badania eksperymentalne potwierdzają, że *H. pylori* ma potencjalną zdolność do zwiększania przepuszczalności i wzrostu przenikania makromolekuł poprzez barierę śluzówkową.
3. Wykazano w badaniach klinicznych, że istnieje związek między infekcją a alergią pokarmową i innymi chorobami alergicznymi.

W badaniach Terresa i wsp. wykazano, że konsekwencją kolonizacji błony śluzowej przez *H. pylori* jest zmiana składu śluzu żołądkowego i ścieńczenie nabłonka. W badaniach zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* dowiedziono, że prowadzi to do spadku integralności bariery śluzówkowej i wzrostu transepitelialnego transportu molekuł przez jelito. Zwiększenie przenikalności antygenów przez nabłonek w wyniku infekcji bakteryjnej potwierdzono zarówno w badaniach na myszach zakażonych *H. felis*, jak i na ludziach zakażonych *H. pylori*. Zatem *H. pylori* może zmieniać strukturę i funkcję bariery ochronnej żołądka [11].

O związku zakażenia *H. pylori* z alergią świadczą m.in. badania Corrado i wsp. Wykazali oni, że u dzieci z alergią pokarmową jest większy odsetek zakażonych *H. pylori* niż w grupach kontrolnych. Stwierdzili ponadto statystycznie wyższą częstość przeciwciał anti-*H. pylori* IgG w grupie dzieci z alergią pokarmową w porównaniu z grupą dzieci z astmą i chorobami zapalnymi jelit. W innych badaniach przeprowadzonych w populacji osób dorosłych z alergią pokarmową stwierdzono podobnie częstsze występowanie *H. pylori* niż w grupie chorych bez cech alergii. Przeciwciała anti-cagA były stwierdzone u 62% chorych z alergią pokarmową w porównaniu z 28% grupy kontrolnej [12].

Zależności między alergią i infekcją *H. pylori* nie są w pełni jasne. Wyniki niektórych badań mogą sugerować, że alergja pokarmowa jest pierwotna w stosunku do infekcji *H. pylori*. Dobrze znanym faktem jest, iż zmiany błony śluzowej mogą wzmacniać adhezję *H. pylori* do komórek nabłonkowych żołądka. Ponadto u szczu-

rów wykazano wzrost wydzielania kwasu i opóźnienie opróżniania żołądkowego w przebiegu reakcji żołądkowo-jelitowych IgE-zależnych. Wiadomo także, że spiralne i poruszające się bakterie mają ułatwioną możliwość penetracji w warstwach lepkiego śluzu, dającego im możliwość przeżycia w ekstremalnie niskim pH żołądka. Sugeruje się, że dochodzi do pogłębienia opóźnionego opróżniania żołądkowego po zakażeniu *H. pylori*, co sprzyja dalszemu zagnieżdżaniu bakterii i penetracji w ochronne warstwy śluzu. Z drugiej strony – wyniki innych badań wskazują, że alergja pokarmowa może być wtórna do zakażenia *H. pylori*. Wykazano bowiem, że ostra infekcja może hamować degradację protein przez przejściowe zahamowanie produkcji kwasu solnego [13]. Dodatkowo zakażenie *H. pylori* może prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i – jak wykazano na modelach doświadczalnych, a także w badaniach populacji dziecięcej [14] – może przyspieszać przenikanie makrocząsteczek pokarmowych i sprzyjać wywołaniu reakcji alergicznych na pokarmy.

Wiadomo, że *H. pylori* zachowuje wszelkie cechy antygeny, a jego kolonizacja prowadzi do rozwoju miejscowej i ogólnej odpowiedzi immunologicznej [15]. Początkowo jest to odpowiedź nieswoista, obejmująca rekrutację fagocytów. W ślad za nią rozwija się odpowiedź swoista, humoralna (produkcja przeciwciał) i komórkowa (pobudzenie limfocytów Th1 i Th2). Wiadomo także, że kolonizacja *H. pylori* powoduje wzrost wydzielania pepsynogenów i gastryny, a zmniejszenie wydzielania somatostatyny. Dość istotny – w powyższym rozumieniu mechanizmu zwiększenia stopnia ciężkości zapalenia żołądka chorych z alergią pokarmową zakażonych *H. pylori* – jest fakt, że kolonizacja tej bakterii wpływa na motorykę przewodu pokarmowego, zmniejszając pasaż, a także przy przewlekłym zakażeniu i rozwoju zmian nabłonkowych, degeneracyjnych, dochodzi do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej. Zatem przy ekspozycji na pokarm uczulający istnieją warunki dłuższego niż u osób niezakażonych kontaktu błony śluzowej z alergenem pokarmowym, a także łatwiejszego przenikania alergenów do krwiobiegu i wywoływania reakcji wielonarządowych. Pierwotne uszkodzenie przewodu pokarmowego może być czynnikiem ułatwiającym dodatkowe zakażenie *H. pylori*. Sugestie te potwierdzają także badania Maciorkowskiej i Kaczmarzkiego przeprowadzone w grupie 48 dzieci z alergią pokarmową [16].

Stopień nasilenia zmian zapalnych błony śluzowej żołądka zależy m.in. od stopnia kolonizacji bakteryjnej. W badaniach przeprowadzonych w naszej Klinice w grupie 110 chorych z dobrze udokumentowaną alergią na pokarmy, podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy stopień nasilenia zmian zapalnych żołądka u chorych z alergią pokarmową ulega nasileniu w przypadku kolo-

nizacji *H. pylori*. Porównano grupę chorych z alergią pokarmową i bez cech infekcji pod względem stopnia kolonizacji *H. pylori*, nie znajdując istotnych statystycznie różnic. Stanowiło to podstawę do przeprowadzenia analizy porównawczej zależności między wykładnikami histologicznymi zapalenia, stopnia jego nasilenia, zmian nabłonkowych, takich jak zanik i metaplasja. Analizę zależności poszczególnych wykładników stanu zapalnego przeprowadzono oddzielnie dla części przedodźwiernikowej żołądka i dla trzonu. Stwierdzono znamienne różnice w ciężkości stanu zapalnego w przypadku chorych z atopią dodatkowo zainfekowanych *H. pylori* w porównaniu z grupą chorych z alergią pokarmową bez kolonizacji bakteryjnej zarówno w ocenie śluzówki części przedodźwiernikowej, jak i trzonu żołądka ($p < 0,001$). Wykazano ponadto statystycznie istotne różnice w ciężkości stanu zapalnego między grupą badaną a grupą kontrolną bez cech alergii. Wydaje się zatem słuszne przypuszczenie, że potencjalizacja czynników mających negatywny wpływ na błonę śluzową żołądka powoduje, w przypadku chorych z alergią pokarmową, pogłębienie stanu zapalnego [17–19].

H. pylori może być także czynnikiem przyczynowym przewlekłej pokrzywki i atopowego zapalenia skóry. W licznych badaniach wykazano, że infekcja występuje częściej u chorych z przewlekłą pokrzywką niż w grupach kontrolnych, a także że eradykacja powoduje ustąpienie objawów choroby [20].

Choć wiele aspektów omawianego zagadnienia pozostaje nie w pełni wyjaśnionych i wymaga dalszych wnikliwych badań, nie ulega wątpliwości w świetle przytoczonych powyżej faktów, że istnieje związek między alergią i kolonizacją *H. pylori* błony śluzowej żołądka.

Piśmiennictwo

1. Yamada T, Hasler J, Inadomi M. Podręcznik gastroenterologii. Panas-Matecka E (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
2. Simoons-Smit IM, Appelmek BJ, Verboom T i wsp. Typing of *Helicobacter pylori* with monoclonal antibodies against Lewis antigens in lipopolysaccharide. J Clin Microbiol 1998; 34: 2196-200.
3. Negrini R, Savio A, Poiesi C i wsp. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in pathogenesis of body atrophic gastritis. Gastroenterology 1996; 111: 655-65.
4. Cover TL, Dodey CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. Infect Immun 2002; 58: 603-10.
5. Lutton DA, Bamford KB, O'Loughlin B, Ennis M. Modulatory action of *Helicobacter pylori* on histamine release from mast cells and basophils in vitro. J Med Microbiol 1995; 42: 386-93.
6. Aceti A, Celestino D, Caferro M. Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in

- patients with chronic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 131-7.
7. Crabtree JE. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 29-37.
 8. Romański B, Bartuzi Z. *Alergia i nietolerancja pokarmów*. Wydawnictwo Śląsk, Katowice 2004.
 9. Duduch A, Geisler G, Pieniążek W i wsp. Rola histaminy w przewodzie pokarmowym w stanach fizjologii i patologii. *Ped Pol* 1996; 71: 391-5.
 10. Brzezińska-Błaszczak E, Romański B, Bartuzi Z i wsp. Anaphylactic histamine release from human gastric and duodenal mast cells. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 242-5.
 11. Matysiak-Budnik T, Terpend K, Alain S i wsp. *Helicobacter pylori* alters exogenous antigen absorption and processing across a digestive tract epithelial cell line model. *Infect Immun* 1998; 66: 5785-91.
 12. Figura N, Perrone A, Gennari C i wsp. Food allergy and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 186-91.
 13. Pounder RE. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal secretory function. *Gastroenterology* 1996; 110: 947-9.
 14. Wedi B, Wagner S, Werfel T i wsp. Prevalence of *Helicobacter pylori* – associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-94.
 15. Holt PG. Infection and the development of allergy. *Toxicol Lett* 2001; 86: 205-10.
 16. Maciorkowska E, Kaczmarski M. Alergia i *Helicobacter pylori*. *Pediatr Współcz* 2002; 3: 303-8.
 17. Bartuzi Z, Gawrońska-Ukleja E, Romański B. Macroscopic picture of gastric mucosa in endoscopic examination of patients with chronic gastritis and food allergy. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1203-8.
 18. Bartuzi Z, Korenkiewicz J, Romański B. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and food allergy in chronic gastritis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 530-8.
 19. Bartuzi Z, Żbikowska-Gotz M, Romański B, Sinkiewicz W. Evaluating the profile of selected cytokines in patients with food allergy and chronic gastritis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 2-14.
 20. Brostoff J, Challacombe S. *Food Allergy and Intolerance*. W.B. Saunders, Philadelphia 2004.