

ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI* – ОДНОС БАКТЕРИЈЕ И ДОМАЋИНА –

Александра СОКИЋ-МИЛУТИНОВИЋ¹, Вера ТОДОРОВИЋ², Томица МИЛОСАВЉЕВИЋ¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за медицинска истраживања, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) колонизује слузницу желуца код око половине светске популације. Улкус дуоденума јавља се код 15-25% инфицираних особа, улкус желуца код 13%, а аденокарцином желуца код 1% инфицираних особа. Патогенеза инфекције са *H. pylori* зависи од вируленције и патогености бактерије, фактора средине (хигијенске и дијететске навике, стрес) и особина домаћина (старост, пол, крвна група). Ефикасну колонизацију слузнице желуца омогућавају покретљивост бактерије, липополисахариди (*LPS*) и ензими бактерије (протеолитички ензими, каталаза и супероксид-дисмутаза). Фактори који изазивају оштећење слузнице желуца, а налазе се у самој бактерији, јесу: *LPS*, вакуолизациони цитотоксин (*vac A*), протеин удружен са цитотоксином (*cag A*), протеини топлотног стреса и фактори хемотаксе и активације леукоцита. *H. pylori* насељава слузницу желуца и зоне ектопичног епитела желуца. Инфекција се преноси орално-оралним, фекално-оралним и јатрогеним путем (у току ендоскопског прегледа). Фактори ризика за ширење инфекције су низак социјално-економски степен развоја, неадекватни хигијенски услови живота, живот у заједници, као и конзумирање хигијенски неисправне воде за пиће. Акутни гастритис изазван *H. pylori* је суперфицијални пангастритис који после седам до десет дана прелази у вишегодишњу хроничну фазу. Дуготрајна инфекција са *H. pylori* доводи до појаве атрофије слузнице желуца и настанка интестиналне метаплазије. Фактори који имају утицаја на исход инфекције са *H. pylori*, а који су до сада дефинисани, јесу: бактеријски сој, дистрибуција гастритиса, кисела секреција желуца и атрофија слузнице желуца.

Кључне речи: *Helicobacter pylori*, патогенеза, вируленција, улкус, аденокарцином

УВОД

Инфекција са *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) је данас можда најчешће инфективно обољење у свету – преваленција инфекције је око 50% укупне популације. Код већине особа инфекција се јавља без симптома, а само код мањег броја особа развијају се улкус дуоденума, односно желуца, мултифокусни атрофични гастритис, аденокарцином или *B*-ћелијски лимфом желуца. Патогенеза инфекције са *H. pylori* зависи од вируленције и патогености бактерије, фактора средине (хигијенске и дијететске навике, стрес) и особина домаћина (старост, пол, крвна група) [1, 2].

ФАКТОРИ ВИРУЛЕНЦИЈЕ БАКТЕРИЈЕ

Значајну улогу у патогенези инфекције са *H. pylori* имају, условно речено, две групе фактора. Прву групу чине фактори неопходни за ефикасну бактеријску колонизацију слузнице и преживљавање бактерије у желуцу (на пример, уреаса, порини, флагеле). У другу групу убрајају се фактори по којима се разликују сојеви *H. pylori*, пре свега, вакуолизациони цитотоксин (*vac A*) и протеин удружен са цитотоксином (*cag A*), а највероватније су одговорни и за различит исход инфекције и клиничку слику обољења [1, 3].

Покретљивост (мотилитет) *H. pylori* у желудачном соку и мукосу је неопходан за индукцију и одржавање колонизације слузнице желуца. Њу омогућавају спирални облик бактерије и униполарне флагеле [2]. Флагеле омогућавају продор бактерија кроз

мукусни слој и смањују ефикасност уклањања бактерије из желуца перисталтиком [1, 2].

Уреазном активношћу бактерије уреја се разлаже на амонијак и угљен-диоксид. Уреаза *H. pylori* је локализована и у цитоплазми бактерије и екстрацелулно. Унутарћелијска уреаза штити бактерију од киселог садржаја желуца повећањем вредности периплазматског *pH* и мембранског потенцијала и стимулише синтезу протеина у киселој средини. Ванћелијска уреазна активност доводи до смањења киселости у микросредини бактерије и на тај начин јој омогућава преживљавање у киселој средини желуца и колонизацију епитела [3]. Уреазна активност бактерије је неопходан услов за развој хроничне инфекције [1]. Механизми којима амонијак, који је ослобођен уреазном активношћу бактерије, доводи до оштећења мукозе желуца јесу смањење одбрамбених функција епитела, појачање дејства *vac A* токсина, активација полиморфонуклеарних леукоцита (*PMN*) и фагоцита, стимулација производње цитокина, инхибиција ослобађања соматостатина из антралне слузнице желуца и индуковање апоптозе [3].

Протеини повезани са цитотоксином називају се адхезини. *H. pylori* показује тропизам при избору домаћина, као и ткивни тропизам. За постојање ткивног тропизма одговорни су адхезини, протеини локализовани на површини бактеријске ћелије који су лиганди за рецепторе на епителу домаћина и играју улогу у причвршћивању бактерије за слузницу желуца [1].

Липополисахарид (*LPS*) се данас сматра примарним фактором вируленције у току инфекције са *H. pylori*. *LPS* се везује за ламинин (протеин екстра-

целулног матрикса) и доводи до слабљења његове интеракције с интегринским рецепторима ћелија слузнице желуца. Олигосахаридни део гликопротеинског молекула *LPS* учествује у препознавању ћелија слузнице желуца и омогућава адхезију бактерија на ћелије домаћина путем рецептора на ћелијској мембрани. *LPS* такође ремети макромолекулску структуру муцина, чиме омогућава продор бактерије кроз мукусни слој, а стимулише и секрецију пепсиногена и његову конверзију у пепсин [4].

Ензими каталаза и супероксид-дисмутаза неутралишу дејство супероксида и пероксида које ствара *PMN*, токсичних продуката који доводе до оксидационог уништавања липида и других биохемијских компоненти бактерија [1, 3, 4].

Кокоидне форме *H. pylori*, биолошки облик бактерија у неповољним условима спољашње средине, настају у условима смањења нутритивних материја (у води), изложености антибиотицима и продуженој инкубацији.

Фактори вируленције су и токсични ензими – фосфолипаза А2, фосфолипаза С и алкохолна дехидрогеназа. Фосфолипаза А2 и фосфолипаза С доводе до деградације мукозне баријере са последичним ослобађањем арахидонске киселине и настанком леукотријена и цитокина, услед чега настају поремећај микроциркулације и исхемијска некроза ткива. У току метаболизма угљених хидрата алкохолна дехидрогеназа доводи до настанка ацеталдехида, који спречава обнављање епитела [1, 4].

Протеолитички ензими *H. pylori* разлагањем гликопротеина доводе до слабљења мукусне баријере. Доказано је и постојање ензима с хемолитичком активношћу чија је улога за сада нејасна.

Метаболички ензими не утичу директно на патогенезу инфекције са *H. pylori* [1, 2, 4].

Око 50% сојева *H. pylori* производи егзотоксин *vac A*, који доводи до вакуолизације цитоплазме и дегенерације ћелија слузнице желуца домаћина. Инфекција *vac A* позитивним сојевима је чешћа код болесника са улкусном болешћу, атрофичним гастритисом и карциномом желуца [1, 4]. *Vac A* појачава лучење киселих хидролаза, доводи до поремећаја у структури цитоскелета, прерасподеле актинских филамената, слабљења спојних комплекса између ћелија, смањења вискозности мукуса, прекида оксидационе фосфорилације и ћелијског дисања, ацидозе и смрти ћелије [4]. *Vac A* такође индукује рану фазу имунског одговора домаћина, изазивајући хемотаксну активност мастоцита уз истовремену стимулацију лучења проинфламационих цитокина, која зависи од дозе примењеног токсина, пре свега, фактора туморске некрозе алфа (*TNF- α*) и интерлеукина (*IL*) *1 β* , *IL-6*, *IL-10* и *IL-13* из мастоцита пореклом из костне сржи [5].

Хетерогеност сојева је последица генотипских и фенотипских варијација у популацији. Генотипске разлике настају као резултат тачкастих мутација, мозаицизма, гена који нису стално присутни (нпр. гена *sag A*) или постојања „мобилне” ДНК и геномских рекомбинација, док фенотипске разлике настају под утицајем животне средине и индивидуалних особина домаћина.

ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI*

Путеви инфекције са *Helicobacter pylori*

Могући извори *H. pylori* су човек, животиње и спољашња средина.

Код човека, бактерија је локализована у гастроинтестиналном тракту (ГИТ), али је изолована и из усне дупље и столице. У ГИТ *H. pylori* насељава слузницу желуца и зоне ектопичног желудачног епитела – Баретов (*Barett*) езофагус, Мекелов (*Meckel*) дивертикулум и ектопичну гастричну мукозу у ректуму [1]. У усној дупљи бактерија се може наћи у џеповима гингива, плувачки и зубном плаку, док је присуство бактерије у столици доказано индиректно, реакцијом ланчане полимеризације (*PCR*) [1].

У животињском свету, у желуцу свиње, бабуна, резус-мајмуна и домаће мачке откривене су бактерије које са *H. pylori* чине различите врсте из рода *Helicobacter*, те фецес ових животиња може бити значајан извор инфекције. У води је методом *PCR* доказано присуство бактерије и постоје убедљиви докази за хидрични пут преношења инфекције у Перуу и Колумбији. Инфекција се преноси и орално-оралним, фекално-оралним и јатрогеним путем (у току ендоскопског прегледа) [1]. Фактори ризика за ширење инфекције су низак социјално-економски степен развоја, неадекватни хигијенски услови живота, живот у заједници, као и конзумирање хигијенски неисправне воде за пиће [1].

Бактеријска колонизација слузнице желуца

Праву адхеренцију за површинске епителне ћелије слузнице желуца остварује свега 21% бактерија, док је највећи број слободан у површинском мукусном слоју.

Механизми одбране слузнице желуца од бактеријске колонизације су киселост садржаја желуца и очувана перисталтика. Покретљивост *H. pylori* неопходан је услов за индукцију и завршну колонизацију слузнице. Флагеле омогућавају миграцију бактерије кроз мукусни слој до површине гастричног епитела, где је *pH* средине скоро неутралан, и спречавају дејство перисталтике на уклањање бактерије из желуца [1, 2]. У току инфекције са *H. pylori* долази до делимичног прекида мукусне баријере и поремећаја њене функције услед оштећења полимерне структуре мукусног гела, док протекциону способност муцина слузнице желуца ремете сама бактерија, али и неспецифични механизми запаљења [4].

Запаљење слузнице желуца

H. pylori изазива континуирано запаљење слузнице желуца, које после краткотрајне акутне фазе, прелази у вишегодишњу хроничну фазу, која је код већине болесника без симптома (Схема 1) [1, 2]. Примарна локализација инфекције са *H. pylori* је антрална регија слузнице желуца с тенденцијом прогресије

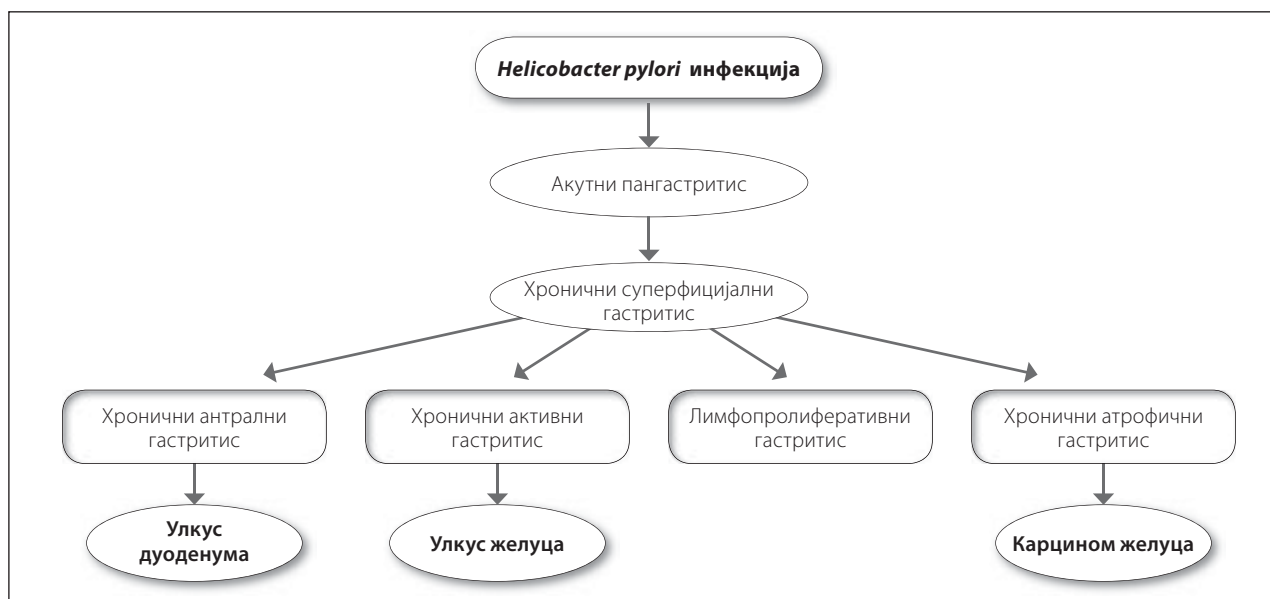


СХЕМА 1. Промене у запаљеној слузници желуца услед инфекције са *Helicobacter pylori*.
SCHEME 1. Changes of the gastric mucosa caused by *Helicobacter pylori* infection.

ка корпусној регији у старијем животном добу [1, 2, 4]. Запаљење гастродуоденума које изазива *H. pylori* узрокује различит тип гастритиса (Схема 2).

Механизми који су одговорни за запаљење су: супстанце које лучи *H. pylori* (уреаза, порини и молекули који стимулишу хемотаксу неутрофила и моноцита и активирају мононуклеаре), цитокини ослобођени у току директног контакта *H. pylori* с ћелијама епитела, пре свега *IL-8*, и *PMN* [1, 2, 4].

Имунски одговор на инфекцију са *H. pylori* резултат је интеракције две популације *T*-помажућих лимфоцита (*Th*). То су *Th1*, који луче проинфламационе цитокине и активирањем $CD8^+$ *T*-ћелија доводе до појаве аутоантитела и ткивног оштећења који је ћелијски посредован, и *Th2*, који су одговорни за хуморални имунски одговор.

ФАКТОРИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ОШТЕЋЕЊЕ СЛУЗНИЦЕ ЖЕЛУЦА

Фактори из *H. pylori* који изазивају оштећење слузнице желуца су: *LPS*, протеини *vac A* и *cag A*, протеини топлотног стреса (*heat shock protein – HSP*) и фактори хемотаксе и активације леукоцита.

LPS и цитотоксин *vac A* описани су у вези с факторима вируленције.

Протеин *cag A* присутан је у 60-80% сојева *H. pylori*. С обзиром на малу ацидорезистентност, *cag A* позитивни сојеви *H. pylori* смештени су ближе епителном слоју слузнице желуца, где остварују интензивнију интеракцију са ћелијама домаћина и узрокују опсежније оштећење слузнице. *Cag A* позитивни сојеви доводе до веће продукције *IL-1α*, *IL-1β*, *IL-2*,

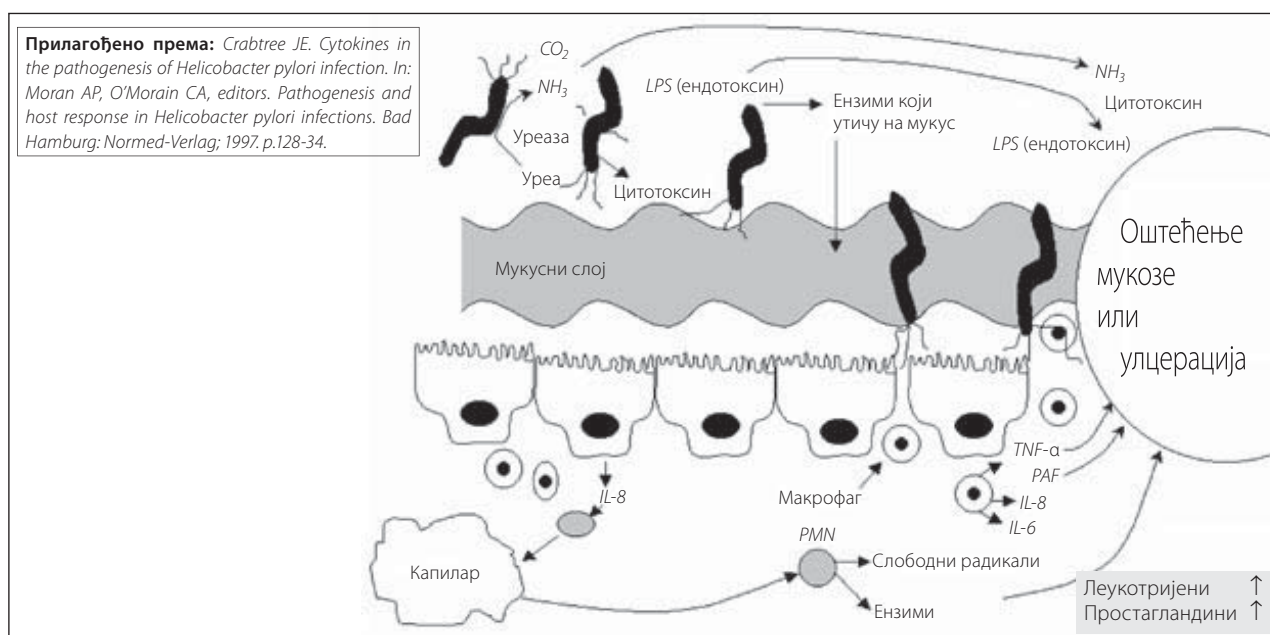


СХЕМА 2. Патогенеза оштећења слузнице желуца у току инфекције са *Helicobacter pylori*.
SCHEME 2. Pathogenesis of gastric mucosal injury in the course of *Helicobacter pylori* infection.

IL-8, *TNF- α* и интензивнијег запаљењског одговора праћеног променама киселе излучевине желуца, појавом атрофије слузнице желуца и оштећењем ДНК, што повећава ризик од развијања улкусне болести и карцинома желуца [1, 5, 6].

Протеини топлотног стреса тип *A* и *B*, које синтетише *H. pylori*, због структурне сличности с протеинима топлотног стреса домаћина, имају улогу у настанку аутоимунских процеса механизмом унакрсне реактивности, као и у одржавању хроничног запаљења.

Фактори из *H. pylori* који изазивају оштећење слузнице желуца су и фактори хемотаксе и активације леукоцита. Наиме, индиректно оштећење слузнице желуца настаје и услед формирања густог *PMN* и моноцитног инфилтрата у мукози и субмукози, који настаје као последица хемотаксног и проинфламационог дејства површинских протеина *H. pylori*. Уреаза *H. pylori* на нивоу генске транскрипције регулише синтезу *iRNK* проинфламационих цитокина (*IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α*) и на тај начин активира макрофаге присутне у мукози домаћина [6], док је експресија *IL-8* повезана с локалним повећањем нивоа проинфламационих цитокина и адхеренцијом *H. pylori* на ћелије слузнице желуца. Антиинфламациони цитокини *IL-4* и *IL-10* имају битну улогу у смањењу интензитета запаљењског одговора на инфекцију са *H. pylori*, те су највероватније значајни за настанак хроничног гастритиса [7].

ПАТОХИСТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ КОД ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI*

Акутни гастритис изазван са *H. pylori* је суперфицијални пангастритис којег хистолошки одликује појава дегенерације епитела, која је праћена смањењем продукције слузи и одстрањењем површинских ћелија уз компензаторну фовеолну хиперплазију. *H. pylori* ослобађа већи број супстанци и директним хемотаксним ефектом доводи до неутрофилне инфилтрације у ламини проприји. Истовремено долази до дегранулације мастоцита и ослобађања других медијатора запаљења, те појачања васкуларне пермеабилности, повећања броја леукоцитних адхезионих молекула на ћелијама ендотела и повећане миграције *PMN*. *H. pylori* стимулише епител гаструма на производњу *IL-8*, чију продукцију појачавају *IL-1* и *TNF- α* из макрофага као одговор на *LPS H. pylori*. Акутни гастритис изазван са *H. pylori* траје од седам до десет дана. Код малог броја људи, посебно код деце, инфекција нестаје, док код већине после три-четири недеље почиње акумулација ћелија хроничног запаљења [8, 9].

Хронични гастритис изазван са *H. pylori* одраз је настављеног процеса дегенерације епитела и појаве запаљењског инфилтрата, који чине *PMN* и ћелије хроничног запаљења (лимфоцити и плазмоцити). Појава лимфоидних фоликула резултат је пролиферације *B*-лимфоцита који углавном секретују антитела *IgA*, задужена за заштиту мукозе [9].

Дуготрајна инфекција са *H. pylori* доводи до појаве атрофије слузнице желуца, која је претежно мул-

тифокусне природе са губитком жлезданог ткива, док уништавање основне мембране жлезда и процес регенерације доводе до метаплазије. С атрофијом слузнице и појавом интестиналне метаплазије нестаје *H. pylori* који нема могућности да колонизује слузницу која је измењена на овај начин [9, 10].

Улкус желуца и дуоденума је често последица инфекције са *H. pylori*. Наиме, код 15-25% болесника који су инфицирани са *H. pylori* развија се улкус дуоденума, а код 12-13% болесника улкус желуца. С друге стране, инфекција са *H. pylori* одговорна је за 90-98% идиопатских улкуса дуоденума и 96-97% идиопатских улкуса желуца [4, 7]. *H. pylori* у дуодену насељава зоне гастричне метаплазије слузнице. Гастична метаплазија, која је настала као одбрамбена реакција на хиперсекрецију *HCL*, омогућава ширење инфекције и директно оштећење слузнице бактеријом. За развој улкуса дуоденума у току инфекције са *H. pylori* кључна су два патофизиолошка механизма: повећано ослобађање гастрична и повећан одговор паријеталних ћелија на секрецију *HCL* под утицајем гастрична. Релапс улкусне болести регистрован је код 4% болесника после ерадикације инфекције и код 60% болесника код којих ерадикација није спроведена [4, 5].

УЛОГА *HELICOBACTER PYLORI* У КАРЦИНОГЕНЕЗИ

Код око 1% болесника инфицираних са *H. pylori* развија се интестинумски или дифузни тип аденокарцинома желуца, а код свега 7% болесника са карциномом желуца није доказана инфекција са *H. pylori*. Природа везе инфекције са *H. pylori* и појаве карцинома желуца није до краја разјашњена, пре свега зато што се инфекција и карцином дијагностикују истовремено [11].

Мултифокусни атрофични гастритис настаје пре карцинома желуца [9, 10]. Код болесника с изразитом запаљењском инфилтрацијом проксималних, али и дисталних делова желуца, долази до атрофије слузнице са губитком жлезда, интестинумском метаплазијом и смањењем секреције киселине. У процесу карциногенезе јављају се диспластичне промене на метапластично измењеној слузници, повећање броја митоза и снижење нивоа аскорбинске киселине, а при инфекцији *vac A* позитивним сојевима долази и до директног механизма оштећења ћелија [11].

Појава лимфома *MALT* (*mucosa associated lymphoid tissue – MALT*) повезана је са гастритисом који је изазван са *H. pylori*. Код тумора откривених у раном стадијуму утврђена је веза између стимулације са *H. pylori* специфичних *T*-лимфоцита и појаве лимфома.

ЗАКЉУЧАК

Фактори који имају утицаја на исход инфекције са *H. pylori* су бактеријски сој, дистрибуција гастритиса, кисела секреција желуца и атрофија слузнице желуца.

У погледу бактеријског соја, сматра се да *cag A* позитивни сојеви чешће него *cag A* негативни сојеви доводе до атрофије слузнице желуца, улкуса дуоденума и аденокарцинома желуца.

Када је у питању дистрибуција гастритиса, панкреатитиса је чешће повезан с каснијом појавом аденокарцинома желуца, док преодминантно антрална локализација гастритиса доводи до развоја улкуса дуоденума.

Истраживања утицаја киселе секреције желуца показала су да супресија киселе секреције желуца инхибиторима протонске пумпе смањује густину колонизације са *H. pylori* у антруму, али не утиче на (чак и повећава) густину колонизације бактерије у корпусу желуца.

Атрофија слузнице желуца је степеница у карциногенези у току инфекције са *H. pylori* и посебно је удружена са недовољним уносом антиоксиданса и дијетом са високим уносом соли, као и присуством *HLADQ5* [1, 4].

ЗАХВАЛНИЦА

Рад је резултат пројекта „Регулаторни пептиди, цитокини и фактори раста неуроендокриноимунолошке осовине у онтогенези, онкогенези и инфламацији дигестивног тракта” (Пројекат 1752), који је у оквиру Основних истраживања финансирао Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије за период од 2002. до 2004. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lamarque D, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8(Suppl 1):21-30.
2. Yoshiyama H, Nakazawa T. Unique mechanism of *Helicobacter pylori* for colonizing the gastric mucus. *Microb Infect* 2000; 2:55-60.
3. Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. *J Lab Clin Med* 2002; 139:244-50.
4. Megraud F. Impact of *Helicobacter pylori* virulence in the outcome of gastroduodenal diseases: lessons from the microbiologist. *Dig Dis* 2001; 19:99-103.
5. Carattoli A, Pezzella C, Pitroius A, Galante A, Pezzotti P, Luzzi I. Cytotoxin-associated gen A and vacuolating cytotoxin A in human isolates of *Helicobacter pylori* and their association with the clinical status of ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1207-13.
6. Papa A, Danese S, Sgambato A, Ardito R, Zannoni G, Rinelli A, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:409-13.
7. Nedrud J, Blanchard S, Czinn S. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. *Helicobacter* 2002; 7(Suppl 1):24-9.
8. Sokić-Milutinović A, Todorović V, Milosavljević T, Micev M, Špuran M, Drndarević N. Somatostatin and D cell in patients with gastritis in course of *Helicobacter pylori* eradication: 6 months follow up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:755-66.
9. Dixon M. *Helicobacter pylori* gastritis: pathology and progression. In: Moran AP, O'Morain CA, editors. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections. Bad Hamburg: Normed-Verlag; 1997. p.110-19.
10. Sokić-Milutinović A, Todorović V, Micev M, Milosavljević T, Špuran M, Bulajić M. Histological recovery of gastric mucosa after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastritis. A prospective 30 months follow up study. *Gastroent Endosc* 2002; 44(Suppl 1):504.
11. Yoshimura T, Shimoyama T, Tanaka M, Sasaki Y, Fukuda S, Munakata A. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2000; 53:532-6.

PATHOGENESIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION – BACTERIUM AND HOST RELATIONSHIP –

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ¹, Vera TODOROVIĆ², Tomica MILOSAVLJEVIĆ¹

¹Institute for Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute for Medical Research, School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) colonizes the gastric mucosa of a half of the mankind. Duodenal ulcer is found in 15-25%, gastric ulcer in 13%, while gastric adenocarcinoma develops in 1% of all infected individuals. Pathogenesis of *H. pylori* infection is related to the virulence factors of the bacterium, environmental (dietary habits, hygiene, stress) and host factors (age, sex, blood type). Colonization of the gastric mucosa is related to the motility of the bacterium, presence of lipopolysaccharide (LPS) and various bacterial enzymes. Gastric mucosal injury is the result of *H. pylori* LPS, vacuolization cytotoxin (*vacA*), cytotoxin associated protein (*cagA*), heat shock proteins and factors responsible for neutrophil chemotaxis and activity. *H. pylori* colonizes the gastric mucosa and zones of ectopic gastric epithelium. *H. pylori* infection is transmitted via oral-oral, fecal-oral and iatrogenic way (during endoscopy). Higher prevalence of the infection is associated with lower socioeconomic level, lack of drinking water, and living in a community.

Acute *H. pylori* gastritis is superficial pangastritis progressing into the chronic phase after 7-10 days. Gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia can develop during the course of *H. pylori* infection. Clearly defined factors that influence the outcome of *H. pylori* infection include bacterial strain, distribution of gastritis, acid secretion and gastric mucosal atrophy.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenesis, virulence, ulcer, adenocarcinoma

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 7777 / lokal 3734
Faks: 011 361 5432
E-mail: asokic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 12. 2003. године.