

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

На основании проведенного иммуногенетического обследования детей с язвенной болезнью и эрозивными гастродуоденитами выявлены аллельные варианты, достоверно чаще встречающиеся у больных по сравнению со здоровыми, а также сочетания аллелей, являющихся протективными по отношению к язвенной болезни. Для больных с ранним развитием заболевания (до 10 лет) и осложненным течением ЯБ характерны аллельные варианты: DQA1\*0501/DQB1\*0602/8 и DR \*07/DRA1\*0301 соответственно.

Актуальность проблемы язвенной болезни/ЯБ/ у детей связана с ее значительной распространенностью, хроническим рецидивирующим течением и возможностью опасных для жизни осложнений. По данным Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии [1] распространенность ЯБ составляет  $1,6 \pm 0,1$  на 1000 детей. У детей школьного возраста ЯБ встречается в 7 раз чаще, чем у дошкольников /2,7 на 1000 детей и 0,4 на 1000 соответственно/. За последнее десятилетие частота ЯБ у школьников увеличилась в 2,5 раза, частота осложнений ЯБ - в 2,3 раза, процент неудовлетворительных результатов стационарного лечения вырос в 2 раза, частота рецидивов возросла с 50% до 75% [2]. Из особенностей современного течения ЯБ у детей отмечено нивелирование сезонности обострений и бессимптомное течение у половины больных.

В настоящее время влияние наследственного фактора на возникновение, развитие, и течение язвенной болезни не вызывает сомнений [3],[4],[5],[6],[8],[11],[12],[17]. Наследственная отягощенность по ЯБ двенадцатиперстной кишки и ЯБ желудка наблюдается у 54,3% обследованных детей [3]. Многочисленными исследованиями установлено, что у больных наследственной язвой двенадцатиперстной кишки заболевание развивается на 8-10 лет раньше, чем у больных без наследственной отягощенности, характерны более манифестные клинические проявления болезни, упорное течение, низкая эффективность консервативного лечения [3], [4], [7], [9], [10], [14], [15]. Среди генетических факторов ЯБ определяющая роль принадлежит системе антигенов главного комплекса гистосовместимости /HLA/, позволяющая оценить генетически определенный тип и характер иммунного ответа, что, в свою очередь, может определять начало, развитие, и исход заболевания. Благодаря своему высокому полиморфизму и компактности локализации, непосредственному участию HLA- молекул во взаимодействии с антигенными сайтами, высокой ассоциированности с болезнями, гены HLA- комплексы приобрели большое значение в качестве удобного

инструмента для изучения проблем предрасположенности и резистентности человека к целому ряду заболеваний.

Ассоциации HLA- комплекса и ЯБ изучаются в течении длительного времени. В проведенных исследованиях у взрослых пациентов показана связь ЯБ двенадцатиперстной кишки с антигеном B4[8], B5 [16], B15[5], антигенами A10 и A2/A10 [7], [8], DQA1\*0301 [11], [13]. Антиген B35и сочетания аллелей B5B35, A9B35 достоверно чаще встречаются у больных с осложненным течением ЯБ (кровотечения, пенетрация, перфорация). Тогда как резистентность к развитию ЯБ ассоциируется с антигеном A9[8], DQA1\*0102[12].

В городе Новосибирске с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдается 171 ребенок в возрасте от 3 до 18 лет. Из них мальчиков больше, чем девочек в 2,16 раза /117 и 54 соответственно/. ЯБ чаще возникает в возрасте от 10 до 18 лет (157 пациентов), однако отмечается и более раннее формирование заболевания: у двоих детей от 3 до 7 лет и с 7 до 10 лет - у 12 детей. Основным клиническим симптомом у больных ЯБ была боль в животе. У 58,8% детей боли интенсивные, тощачковые, уменьшающиеся после приема пищи и реже ночные. У 21,2% детей отмечались ранние боли, возникающие сразу после приема пищи или через 15-20 минут после еды. На боли, не связанные с приемом пищи, жаловались 18,2% детей. Локализация болей носила разнообразный характер. Наиболее часто боль определялась в пилородуоденальной зоне (53,7% детей), реже в эпигастральной области (31,2%) и в правом подреберье (15,1%). В половине случаев боли имели острый характер и 36% были госпитализированы в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит. Диспептический синдром был вторым по частоте у этой группы больных. Из диспептических проявлений самым частым симптомом была тошнота - у 83% пациентов. Рвота наблюдалась у 44,1% детей, изжога у 27% больных. На отрыжку кислым жаловались 24,5% детей, отрыжку воздухом - 19,4% детей.

Таблица 1  
Распределение HLA-антигенов в группах здоровых и больных детей

HLA	AG1	AG2	DK_21	RR_21	P_21
DRB1*01	31,37	28,85	0,36	1,13	0,16348
<b>DRB1*02</b>	<b>25,49</b>	<b>48,08</b>	<b>-2,76</b>	<b>-2,71</b>	<b>0,00991</b>
DRB1*03	15,69	17,31	-0,43	-1,13	0,20386
DRB1*04	17,65	26,92	-1,83	-1,72	0,10055
DRB1*05	43,14	30,77	1,47	1,71	0,07046
DRB1*06	21,57	9,62	3,51	2,59	0,05512
DRB1*07	25,49	17,31	1,68	1,63	0,11529
DRB1*08	5,88	1,92	4,86	3,19	0,24493
DRB1*10	1,96	3,85	-2,93	-2,00	0,38239
DRB1*11	41,18	25,00	2,17	2,10	0,03708
DRB1*12	1,96	5,77	-4,69	-3,06	0,25493
<b>DRB1*13</b>	<b>21,57</b>	<b>7,69</b>	<b>4,48</b>	<b>3,30</b>	<b>0,03158</b>
DRB1*14	0,00	1,92	-4,69	-3,00	0,50485
DRB1*15	13,73	32,69	-3,77	-3,05	0,01424
DRB1*16	11,76	15,38	-1,17	-1,36	0,19696
DRB1*17	15,69	15,38	0,08	1,02	0,21339
DRB1*18	0,00	1,92	-4,69	-3,00	0,50485
DQA1*0101	23,53	25,49	-0,35	-1,11	0,17709
DQA1*0102	31,37	37,25	-0,75	-1,30	0,13628
DQA1*0103	5,88	15,69	-4,26	-2,98	0,07443
DQA1*0201	21,57	29,41	-1,35	-1,52	0,12011
DQA1*0301	27,45	25,49	0,32	1,11	0,17299
DQA1*0401	7,84	7,84	0,00	1,00	0,28478
DQA1*0501	50,98	39,22	1,14	1,61	0,07823
DQA1*0601	3,92	1,96	3,01	2,04	0,37871
DQB1*0201	25,49	42,31	-2,20	-2,14	0,03334
DQB1*0301	31,37	36,54	-0,66	-1,26	0,14177
DQB1*0302	17,65	15,38	0,60	1,18	0,19922
DQB1*0303	9,80	3,85	4,06	2,72	0,15721
DQB1*0401/02	15,69	3,85	6,10	4,65	0,03579
DQB1*0501	31,37	25,00	0,99	1,37	0,13456
DQB1*0502/04	5,88	13,46	-3,60	-2,49	0,11810
DQB1*0503	5,88	0,00	8,53	7,58	0,11775
DQB1*0601	1,96	0,00	4,85	3,12	0,49515
DQB1*0602/08	31,37	34,62	-0,43	-1,16	0,15619
<b>DQB1*0301,0301</b>	<b>0,00</b>	<b>11,54</b>	<b>-11,10</b>	<b>-14,40</b>	<b>0,01424</b>
<b>DQB1*0301,0302</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,50</b>	<b>12,42</b>	<b>0,02683</b>
DRB1*15/DQA1*0101	1,96	13,73	-8,45	-7,95	0,02693
DRB1*02/DQA1*0102	19,61	37,25	-2,79	-2,43	0,02545
DRB1*15/DQA1*0102	9,80	25,49	-4,15	-3,15	0,02469
<b>DRB1*07/DQA1*0301</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,41</b>	<b>12,18</b>	<b>0,02820</b>
<b>DRB1*02/DQA1*0501</b>	<b>0,00</b>	<b>15,69</b>	<b>-12,30</b>	<b>-20,13</b>	<b>0,00290</b>
<b>DRB1*06/DQA1*0501</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,41</b>	<b>12,18</b>	<b>0,02820</b>
<b>DRB1*13/DQA1*0501</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,41</b>	<b>12,18</b>	<b>0,02820</b>
DRB1*01/DQB1*0201	1,96	13,46	-8,37	-7,78	0,02870
DRB1*02/DQB1*0201	0,00	9,62	-10,30	-11,93	0,02969
DRB1*02/DQB1*0301	1,96	19,23	-9,92	-11,90	0,00405
<b>DRB1*15/DQB1*0301</b>	<b>0,00</b>	<b>9,62</b>	<b>-10,30</b>	<b>-11,93</b>	<b>0,02969</b>
<b>DRB1*11/DQB1*0501</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,50</b>	<b>12,42</b>	<b>0,02683</b>
HLA	AG1	AG2	DK_21	RR_21	P_21
DRB1*02/DQB1*0502/04	3,92	15,38	-5,94	-4,45	0,04067
DQA1*0101/DQB1*0201	1,96	11,76	-7,78	-6,67	0,04974
<b>DQA1*0102/DQB1*0401/02</b>	<b>9,80</b>	<b>0,00</b>	<b>10,41</b>	<b>12,18</b>	<b>0,02820</b>
DQA1*0201/DQB1*0201	13,73	27,45	-3,01	-2,38	0,04610

## Условные обозначения:

- 1) HLA - наименование гена, фенотипа и гаплотипа
- 2) AG1 - частота антигена (% носителей гена) в группе больных
- 3) AG2 - частота антигена (% носителей гена) в группе здоровых
- 4) RR - относительный риск
- 5) DK - диагностический коэффициент
- 6) P - достоверность (вероятность ошибки) по точному методу Фишера (при  $p < 0,05$  различия в частотах считаются достоверными)

## Выделенный шрифт:

- DO- ассоциированность с ЯБ  
DQ- резистентность к ЯБ

Снижение аппетита было выражено у 1/3 детей, реже наблюдалось повышение аппетита. Значительно реже отмечалось изменения со стороны кишечника: метеоризм выявлен у 6 детей, запоры у 4, неустойчивый стул – у 3 детей. Астеновегетативный синдром проявлялся повышенной утомляемостью /64,2%/, слабостью /32,8%/, головными болями /17,6%/, плохим сном /5,3%/, эмоциональной лабильностью /62,3%/.

Иммуногенетическое обследование в Научно-исследовательском институте иммунологии

СОРАМН проведено 36 детям разных возрастов с язвенной болезнью и 15 детям с эрозивными гастродуоденитами. Всего обследован 51 ребенок. Возраст обследованных больных составил от 3-17 лет. Осложненное течение заболевания отмечалось у 8 пациентов (15,6%): 6 случаев кровотечения из язвенного и эрозивных дефектов, 1 случай перфорации и 1 случай пенетрации язвы. Семейная отягощенность по ЯБ выявлена у 30 пациентов (58,8%). Из них у 18 детей язвенная болезнь зарегистрирована у матери или отца (у 3 пациентов и у матери и у отца). У 12 детей с

язвенной болезнью наблюдаются, бабушки или дедушки. У троих больных язвенная болезнь прослеживается в 3-х поколениях.

Контролем служила группа из 52 условно здоровых жителей региона. Генотипирование HLA DR B1 и DQ A1 и DQ B1 проводилось методом сиквенс-специфических праймеров /SSP-sequence specific probe /с использованием коммерческих наборов фирмы "DNA-технология", Москва. Для типирования использовали термоциклер "Терцик-МС2" этой же фирмы. Анализ различий частот исследуемых признаков и относительного риска заболеваний проводилось точным методом Фишера.

При сравнении результатов HLA-типирования в группах больных язвенной болезнью и эрозивными гастродуоденитами достоверных различий не было выявлено, что позволило объединить обе группы в одну. Проведенное исследование показало, что при ЯБ и эрозивных гастродуоденитах выявляется целый ряд достоверных отклонений в частоте встречаемых HLA антигенов и их внутрилукусных и межлукусных комбинаций как в сторону значительного преобладания, так и в сторону снижения по сравнению с контролем (таблица 1).

Из таблицы видно, что достоверно чаще/ $p < 0.05$ / у больных детей встречаются следующие аллельные варианты: DRB1\*13; DQB1\*0301,0302. Аллельный вариант DQB1\*0301,0302 и сочетания аллелей: DRB1\*07/DQA1\*0301; DRB1\*06/DQA1\*0501; DRB1\*13/DQA1\*0501; DRB1\*11/DQB1\*0501; DQA1\*0102/DQB1\*0401/02 отсутствуют среди условно здоровых лиц, что свидетельствует о высокой степени ассоциированности ЯБ с данными иммуногенетическими параметрами. Достоверно реже среди больных ЯБ и эрозивными гастродуоденитами по сравнению с группой здоровых лиц встречается аллель DRB1\*02. Кроме того, для контрольной группы характерно наличие аллельных вариантов DQB1\*0301,0301и DR B1\*02/DQA1\*0501; DRB1\*02/DQB1\*0201; DRB1\*15/DQB1\*0301, что дает возможность оценить эти сочетания как протективные по отношению к язвенной болезни.

В группе больных с ранним развитием заболевания /до 10 лет/ достоверно чаще/ $p 0,03$ / регистрируется аллельный вариант DQA1\*0501/DQB1\*0602/8. При осложненных формах ЯБ характерно преобладание аллельных вариантов DQ A1\*0301/DQ B1\*0303 и DR B1\*07/DR A1\*0301.

Таким образом, выполненные исследования показали высокую распространенность язвенной болезни среди детей г. Новосибирска, более частое возникновение ее после 10 лет, преобладание у мальчиков. Выявлена ассоциированность ЯБ с определенной группой аллельных вариантов: доказана протективная роль некоторых аллелей. Обоснована необходимость иммуногенетического обследования детей (HLA-типирование 2 класса) из семей с наследственной отягощенностью по ЯБ с целью формирования групп риска и проведения ранней профилактики заболевания; больных хроническим гастродуоденитом для определения тактики лечения и диспансерного наблюдения; а также-

больных ЯБ и эрозивным гастродуоденитом для уточнения характера течения заболевания и формирования возможных осложнений.

#### Библиографический список

1. Закомерный А.Г. Особенности современного течения язвенной болезни в детском возрасте и подходы к этапному лечению больных /А.Г. Закомерный //Тер.архив.-1995.-т.67.-№2.-С.23-26.
2. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детского возраста / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин.-Москва,2003.-С. 67.
3. Бельмер С.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей.-Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.-Москва,1997.-С.24.
4. Поташов А.В. Прогнозирование развития кровотечений из язв двенадцатиперстной кишки /// Хирургия.-1998.-№7.-С.4-6
5. Сапроненко П.М. Клиническая медицина /П.М. Сапроненко. - 1990.-№6-С.128-129.
6. Поташов А.В. HLA-фенотип и дуоденальные язвы у больных после трансплантации почки /А.В. Поташов, В.П. Морозов // Вестник хирургии.-1997.5-С.23-28.
7. Сапроненко П.М., Сапроненко О.А. Популяционные исследования ассоциации антигенов HLA с дуоденальной язвой /П.М. Сапроненко, О.А. Сапроненко //Вестник хирургии.-1987.-№10.-С.27-31
8. Курилович С.А. Некоторые итоги и перспективы изучения Н.р.-инфекции в Западной Сибири / С.А. Курилович, А.Г. Шлыкова //Педиатрия.-2002.-№2.-С.65-71.
9. Смагин В.Г.//Тер.архив.-1988.-№2.-С.134-141.
10. Тохадзе А.Т.//Врачебное дело.-1990.-№9.-С.53-54.
11. Azuma T., Konishi I. Contribution of HLA-DQA gene to host response against H.p.//Lancet.-1994.-V.-343.-p.542-453.
12. Kang I.O. Helicobacter pylori and immunogenetic factors of host: HLA DQA1\*0102 and \*0301 alleles in peptic ulcer/I.O. Kang, S. Santolaria, Y. Barrios //Gastroenterol. Hepatol.-2001/-V.24.-P.117-121.
13. Du Y. HLA-DQA1 genes involved in the genetic susceptibility to duodenal ulcer in Wuhan Hans/Y. Du, C. Deng, D. Lu // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan X ue Za Zhi.-1999.-V.16.-P.85-87.
14. Lam S.K. Epidemiology and genetics of peptic ulcer/ S.K. Lam // Gastroenterol.Jpn.-1993.-V.28-P.145-157.
15. Kang I.Y. HLA antigens and peptic ulcer disease/I.Y. Kang //Digestion.-1983.-V.26.-P.99-104.
16. Rotter J.I.,Rimoni D.L. Gastroenterology/J.I. Rotter, D.L. Rimoni.-1977.-V.73.-P.-604-607.
17. Teramae N., Azuma T., Kodama T. Gastroenterol/N. Teramae, T. Azuma, T. Kodama.Jpn.-1992.-V.27.-P.-425.

**КАЗНАЧЕЕВА Лариса Федоровна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии.

**ТОРГАЛО Вера Владимировна**, детский гастроэнтеролог МУЗ НМДКБ СП №3.

**ШЕВЧЕНКО А.В.**, к.б.н., сотрудник НИИ клинической иммунологии СО РАН.

**ФАВСТОВА Светлана Константиновна**, главный детский гастроэнтеролог г.Новосибирска.

**КАЗНАЧЕЕВ Константин Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии.

Дата поступления статьи в редакцию: 20.06.06 г.

© Казначеева Л.Ф., Торгалов В.В., Шевченко А.В., Фавстова С.К., Казначеев К.С.

## Информация

Российские научные журналы

Авиакосмическая и экологическая медицина, выходит раз в 3 месяца, тираж: 1000 экз, Формат: А4

Контакты. Адрес: 123007, Москва, Россия, Хорошевское шоссе, 76а. Телефон(ы): (095) 571-82-52, 571-82-44