

Н.И. Кустова, А.В. Трошутин, С.Ю. Медведева,
А.А. Карганолов, В.М. Минина, Л.Г. Ахмедьянова

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *HELICOBACTER PYLORI*

Уральская государственная медицинская академия,
Лаборатория иммунологического типирования тканей
Свердловской областной станции переливания крови,
Центральная городская больница №7

История изучения роли инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки коротка и насчитывает лишь полтора десятка лет с 1983 года, когда J.Warren и В.Marshall обнаружили в слизистой оболочке пилородуоденального отдела спиралевидные бактерии и подробно описали их. С тех пор проблема пилорического хеликобактериоза неизменно остаётся в центре внимания гастроэнтерологов всего мира, ей посвящено большое количество работ, однако в вопросах связи развития гастроэнтерологических заболеваний с этой инфекцией остаётся немало спорных и невыясненных моментов, что свидетельствует об актуальности и необходимости дальнейших исследований.

Фактором, остающимся на уровне гипотезы, как справедливо считают Л.И. Аруин и соавт. [2], является генетическая предрасположенность к хеликобактерной инфекции. С другой стороны, участие генетических механизмов предполагается и в развитии гастритов [8], поскольку имеются существенные популяционные различия в их частоте (у венгров, например, они встречаются в два раза чаще, чем у итальянцев, у жителей Нидерландов – чаще, чем у финнов).

Известно, что важную роль в регуляции иммунологических реакций и, в частности, резистентности макроорганизма к инфекциям играет главный комплекс гистосовместимости человека – система HLA. В эту систему, наиболее полиморфную из генетических систем человека, входят аллели и кодируемые ими антигены, относящиеся к трём классам. I класс включает три локуса – A, B, C; основные локусы класса II – DR, DQ, DP; класс III состоит из генов компонентов комплемента. Все указанные локусы, в свою очередь, высокополиморфны и кодируют более 200 антигенов [1]. Последние присутствуют на поверхности лимфоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов, а также клеток костного мозга, лёгких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей человека. Наиболее существенна роль антигенов II класса, регулирующих иммунный ответ и ассоциирующихся с разными заболеваниями [3, 4, 7, 14]. Одной из наиболее перспективных и приемлемых гипотез взаимосвязи HLA и болезней является гипотеза о гене иммунного ответа, согласно которой имеются специальные гены восприимчивости к заболеванию (IR – система), находящиеся в высоком

неравновесном сцеплении с аллелями II класса (и менее высоким – с аллелями I класса) системы HLA.

Изучение особенностей распределения антигенов I и II классов системы HLA получило в последние годы широкое распространение при различных заболеваниях. Позволяя уточнить наличие и степень генетической предрасположенности к тому или иному патологическому процессу, это имеет не только теоретическое, но и прикладное значение, в частности, для установления иммуногенетических маркёров риска развития болезней и долгосрочного прогнозирования характера их течения.

По интересующему нас вопросу о связи развития хронического гастрита, ассоциированного с Hр, с иммуногенетическими факторами в литературе встретились лишь единичные сообщения. Ряд работ посвящён изучению роли локальной экспрессии антигенов II класса системы HLA на эпителии слизистой оболочки желудка [12, 13, 15, 16]. Наиболее солидной по объёму исследуемого материала является работа А.В. Кононова и соавт. [5], выделивших три варианта взаимосвязи экспрессии DR-антигенов и эволюции воспаления слизистой оболочки желудка и обосновавших концепцию генетически обусловленных особенностей воспалительной реакции на одинаковый антигенный стимул, которые определяют прогрессирование или затихание заболевания.

Целью настоящей работы послужило определение особенностей HLA-фенотипа больных хроническим гастритом, ассоциированным с хеликобактериозом, для выявления факторов, обуславливающих восприимчивость к заболеванию и вариабельность его клинического течения.

В терапевтической клинике ЦГБ №7 у 100 больных с морфологически верифицированным диагнозом хронического гастрита, ассоциированного с Hр, нами проведено HLA-типирование по антигенам I класса (по 13 антигенам локуса A, 20 антигенам локуса B и 7 – локуса C), и у 90 из них – II класса (по 7 антигенам локуса DR). Средний возраст больных составил $42,4 \pm 1,8$ года, число мужчин (55) и женщин (45) мало различалось. Длительность клинических проявлений заболевания, по данным анамнеза, варьировала от года до 40 лет и в среднем равнялась $8,9 \pm 1,2$ года. Иммуногенетическое исследование лейкоцитов периферической крови (HLA-типирование) осуществлено в лаборатории иммунологического типирования тканей Свердловской областной станции переливания крови стандартным микроцитотоксическим тестом по P.Terasaki и J.McClelland в модификации Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови [10]. Применялись типизирующие сывороточные панели, составленные из коллекции сывороток НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Контрольную группу лиц, типированных по антигенам I и II классов, составили 155 доноров Свердловской областной станции переливания крови. Для исключения возможных популяционных различий в исследовании в основной и контрольной группах были взяты только русские. Национальность устанавливалась путём опроса с учётом двух-трёх предшествующих поколений и по паспортным дан-

ным. Изучение особенностей распределения HLA-антигенов I класса у русских, коренных жителей среднеуральского региона, как и по ранее опубликованным материалам Б.Л.Расовского [6], показало, что оно является типичным для популяции сарколемидов – восточных славян. Сопоставление полученных нами результатов исследования HLA-антигенов II класса локуса DR в группе доноров с аналогичными данными у здоровых людей русской национальности, проживающих в Москве [11], тоже свидетельствует о сходстве их распределения (выявленные различия по отдельным антигенам оказались статистически недостоверными). При статистической обработке иммуногенетических данных были использованы критерий согласия (χ^2), показатели относительного риска (RR), неравновесного сцепления (Δ), этнологической фракции (δ), суммарной степени риска (R) и скорректированный коэффициент достоверности различий (p).

Результаты иммуногенетического исследования у больных хроническим гастритом, ассоциированным с Hp, указывают на наличие достоверной положительной ассоциации заболевания с HLA-антигенами DR5 (RR=2,83; $\delta=0,288$; $p_c<0,01$), B41 (RR=14,40; $\delta=0,074$; $p_c<0,02$) и Cw5 (RR=43,39; $\delta=0,078$; $p_c<0,01$) и отрицательной ассоциации с HLA-антигеном Cw6 (RR=0; $\delta=-0,319$; $p_c<0,01$). Однако антигены HLA-B41 и Cw5 редко встречаются как в популяции здоровых людей русской национальности (0,65% по нашим данным, соответствующим общеевропейским), так и в исследуемой группе больных хроническим гастритом (8,00%). Показатель этнологической фракции этих двух антигенов, как видно из представленных выше данных, тоже оказался низким. Всё это не позволяет связать развитие такого часто встречающегося заболевания, как хронический гастрит, с носительством этих редких антигенов. В то же время получены достаточно веские основания предполагать участие антигена HLA-DR5 в механизмах развития этого патологического состояния. Что касается двуантигенных фенотипов и гаплотипов, то большинство из них встречалось с малой частотой и все значимые их ассоциации относятся к слабым. В свете известной концепции В.Н.Шабалина и Л.Д.Серовой (1988) о связи чувствительности индивида к тому или иному заболеванию с его генотипом, в целом, заслуживает внимания довольно высокая величина показателя суммарной степени риска в группе больных хроническим гастритом, ассоциированным с Hp. - 8,45, если учесть, что в популяции средний показатель степени риска любого заболевания принимается за единицу, а при таких заболеваниях как, например, аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб с несомненным участием иммунопатологических процессов в их патогенезе и генетической предрасположенностью к ним, он составил лишь 6,22 и 6,11 соответственно [6].

Для определения конкретных путей реализации участия HLA-DR5 в механизмах развития хронического хеликобактерного гастрита нами проведено сравнение иммунологических показателей в подгруппах больных, несущих в своём фенотипе этот антиген

и не имеющих такового. У HLA-DR5-позитивных пациентов оказалось статистически достоверно снижено содержание sIgA, составившее $3,17 \pm 1,03$ против $14,71 \pm 1,29$ в другой сравниваемой подгруппе ($p<0,001$) и лизоцима в желудочном соке (соответственно $9,95 \pm 1,78$ и $15,52 \pm 1,13$; $p<0,01$), а также средняя величина НСТ-теста ($6,23 \pm 0,42$ и $7,79 \pm 0,49$; $p<0,02$), что может способствовать длительной персистенции микроорганизмов на слизистой оболочке желудка и в какой-то мере объясняет обнаруженную положительную ассоциацию между хроническим хеликобактерным гастритом и носительством антигена HLA-DR5.

Выводы

1. Получены фактические данные, свидетельствующие об участии генетических факторов в развитии хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. Наиболее существенным для определения предрасположенности к этому заболеванию является антиген HLA-DR5.

2. Наличие антигена DR5 в HLA-фенотипе больных хроническим Hp-ассоциированным гастритом коррелирует со статистически более низким уровнем sIgA и лизоцима в желудочном соке, а также показателем НСТ-теста, что подтверждает участие этого антигена в патогенезе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Хаитов Р.М., Исраилов К.А. и др. Распределение аллелей HLA классов I, II и III в Узбекской популяции // Иммунология. – 1996. – №3. – С.23-25.
2. Хронический гастрит. / Л.И. Аруин, П.Я. Григорьев, В.А. Исаков, Э.П. Яковенко. - Амстердам, 1993. - 362с.
3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. - 208с.
4. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA-DR: теория, клиника, практика). - М.: Медицина, 1986. - 176с.
5. Кононов А.В., Предвечная И.К., Лебеденко Т.Н. и др. Локальная экспрессия антигенов HLA в прогрессировании воспаления при Hp-ассоциированном гастрите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т.5. - №3. – С.118.
6. Расовский Б.Л. Сравнительная иммуногенетическая характеристика больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом и её клиничко-патогенетическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1991. - 19с.
7. Серова Л.Д., Шабалин В.Н. Биологические основы формирования ассоциаций системы HLA и предрасположенности к заболеванию // Вестник АМН СССР. – 1988. - №7. – С.17-23.
8. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб.: Специальная литература, 1995. - 288с.
9. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. – Л.: Медицина, 1988. - 312с.
10. Шабалин В.Н., Серова Л.Д., Бушмарина Т.А. и др. Иммунологический подбор при переливании кро-

- ви и трансплантации костного мозга: Методические рекомендации. – Л., 1979. – 30с.
11. Яздовский В.В., Воронин А.В., Алексеев Л.П. HLA-генотипический профиль русской популяции // Иммунология. – 1998. – №2. – С.30-32.
 12. Cluba M., Jshii N., Jshioka T. et al. Topographic study of Helicobacter pylori and HLA-DR antigen expression on gastric epithelium. // J. Gastroenterol. – 1995. – Vol.2. – P.149-155.
 13. Local and systemic immune response in Helicobacter pylori – associated chronic gastritis before and after treatment. / Engstrand L., Gustavsson S., Schwan A., Scheynius F. // Scand. J. Gastroenterol. – 1993. – Vol.12. – P.1105-1111.
 14. McFarlane I.M., McFarlane B.M., Haines A.J. et al. Relationship between primary biliary cirrhosis and chronic graft versus host disease: investigation of histocompatibility (HLA) antigenic determinants in biliary tract antigens. // Clin. Sci. – 1983. – Vol.64. №1. – P.113-116.
 15. Fiocca R., Luinetti O., Villani L. et al. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of Helicobacter pylori gastritis // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol.205. – P.11-21.
 16. Jhan A., Krizman J., Ferlan-Mariot V. et al. HLA-DR expression on CD8 lymphocytes from gastric mucosa in urease-positive and urease-negative gastritis // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1995. – Vol.3-4. – P.295-299

С.А. Шардин, Е.Н. Естехин,
О.В. Теплякова, Л.А. Шардина

ДИСБАЛАНС ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Уральская государственная медицинская академия

Болезни внутренних органов и систем, проявляющиеся, как правило, нарушением важнейших функций организма, характеризуются различным уровнем распространенности и неодинаковым характером клинической картины среди мужчин и женщин. В основе наблюдаемого полового диморфизма лежит система связанных между собой диморфизмобусловливающих факторов, в кругу которых одним из определяющих является баланс половых гормонов [2].

К терапевтической патологии с отчетливым половым диморфизмом (ПД) относятся и такие ревматические заболевания с различной клинко-патогенетической сущностью, как остеоартроз (ОА) и ревматоидный артрит (РА). В основе поражения тканей суставного хряща в первом случае лежит дегенеративный процесс, а во втором – аутоиммунный. Данные ревматические заболевания можно считать патологией преимущественно лиц женского пола, поскольку распространенность как ОА, так и РА в 3 раза выше у женщин, нежели у мужчин. Пик

заболеваемости ОА и РА, уровень которой постоянно увеличивается, приходится на климактерий – период характеризующийся, как известно, снижением концентрации в крови женских половых гормонов (сексогенов). Очевидная закономерность возникновения и динамика распространенности ОА и РА у женщин, связанные с возрастом, дают основания предполагать участие сексогенов в механизмах их развития [1]. Наряду с этим, многие отечественные и зарубежные авторы отмечают у женщин рост заболеваемости атеросклерозом и обусловленной им ишемической болезнью сердца (ИБС). Как установлено, атеросклероз и ИБС у лиц женского пола до определенного возраста встречаются значительно реже, чем у мужчин. Таким возрастным периодом является климактерий, которому свойственен существенный сосудистый риск. К настоящему времени накоплен значительный фактологический материал, подтверждающий триггерную роль дисбаланса половых гормонов в развитии кардиоваскулярной патологии, в частности атеросклероза и ИБС [3].

Результаты проведенных исследований по изучению процессов атерогенеза у женщин с ОА и РА, представленные в литературе, зачастую противоречивы [5,6,7]. Ранее не осуществлялся сравнительный анализ особенностей развития атеросклеротического процесса при дегенеративном и аутоиммунном поражениях суставного хряща.

Учитывая изложенное, задачей данного исследования является уточнение характера влияния половых гормонов на липидные показатели в периоде менопаузы у женщин с ОА и РА, характеризующихся дегенеративно-дистрофическим и аутоиммунным поражениями хрящевой ткани.

Пациентки и методы. В работе обобщены материалы обследования 42 женщин 43-55 лет, страдающих ОА. В группу сравнения вошли 15 женщин 46-55 лет с РА, не получавших системную кортикостероидную терапию. Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин 44-55 лет. Все пациентки находились в периоде постменопаузы. Помимо рентгенологических и иммунологических методов, обследование включало определение в плазме крови уровня эстрадиола, прогестерона и тестостерона, а также общего холестерина (ОХС), -холестерина (-ХС) и триглицеридов (ТГ). На основании полученного материала проводилось типирование гиперлипидемий (ГЛП) по Fredrickson D.S. et al [4].

Математическая обработка материала проведена численными методами с помощью ПЭВМ типа IBM PC и пакета прикладных программ Mathlab v.5.1. Исходя из предположительного нормального распределения выборочных значений, проводилась оценка медианы и определялись доверительные и интервалы для уровня значимости $p < 0.05$. В качестве критерия состоятельности различий было выбрано неперекрывающиеся доверительных интервалов соответствующих выборок.