

BOLALARLARDA HELICOBACTER PYLORI BIRLASHGAN GASTRODUODENAL PATOLOGİYASINING IMMUNOGENETIK ASPEKTLARI

Shodieva M.S.,

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston.

✓ Rezyume

*Buxoro viloyatida yashovchi odamlarda HLA-DQ o'zgaruvchanligi va o'zbek populyatsiyasida H pylori bilan kasallangan 11,2% darajasida H pyrolining tarqalishi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganib chiqdik. Qayd etilishicha, DQB1 * 0401 genotipiga ega bo'lgan shaxslar H infeksiyasini rivojlanish xavfi yuqori. .lori DQB1 0301 genotipiga ega bo'lganlarga nisbatan DQA1 yoki DQB1 zanjotiplari H. pulori infeksiyasi bilan bog'liq emas edi.*

Kalit so'zlar: H. pylori, bolalar, oshqozon yarasi, eroziv gastroduodenit, genotiplar.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ HELICOBACTER PYLORI АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Шодиева М.С.,

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан.

✓ Резюме

Мы исследовали ассоциации между вариацией HLA-DQ хозяина и распространенностью H pylori в узбекской популяции с уровнем инфицированности H. pylori 11.2% у людей, проживающих в Бухарском регионе. Было отмечено, что лица, несущие генотипы DQB1 0401, имеют значительно больший риск развития инфекции H. pylori по сравнению с лицами с генотипами DQB1 0301. Гаплотипы DQA1 или DQB1 не были связаны с инфекцией H. pylori.*

Ключевые слова: H.pylori, дети, язвенная болезнь, эрозивный гастродуоденит, генотипы.

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN

Shodieva M.S.,

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan.

✓ Resume

*We investigated the associations between the host HLA-DQ variation and the prevalence of H. pylori in the Uzbekian population with an H. pylori-infected level of 11.2% in people living in the Bukhara region. It was noted that individuals carrying the DQB1 * 0401 genotypes are at significantly greater risk of developing H. pylori infection. .lori compared to individuals with the DQB1 0301 genotypes. The DQA1 or DQB1 haplotypes were not associated with H. pylori infection.*

Key words: Helicobacter pylori children, peptic ulcer, erosive gastroduodenitis, genotypes.

Актуальность

В настоящее время хроническая патология желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков занимает значительное место в структуре общей заболеваемости [Н. М. Звягина, О. В. Тетонев 2015]. Обращаемость детей в лечебно-профилактические учреждения по поводу болезней органов пищеварения не отражает истинной распространенности этой патологии. [Волков А.И. 2012]. По результатам Всероссийской диспансеризации, болезни органов пищеварения занимают второе место в структуре детской заболеваемости у подростков. Частота встречаемости хронического гастрита и хронического дуоденита в России составляет 300-400 на 1000 детского населения [Н. М. Звягина, О. В. Антонов 2015], а по Ташкентскому региону 200 на 1000 (Пазилова С.А. 2006). По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, (ВОЗ), к середине XXI века заболевания органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест, что обусловлено образом жизни современного человека (стрессы, нерациональное питание, гиподинамия,

вредные привычки), загрязнением окружающей среды, увеличением в рационе питания доли некачественных и генно-модифицированных продуктов питания [Гуров А.Н. 2015].

Инфекция Helicobacter pylori (H. pylori) в настоящее время рассматривается, как ведущий этиопатогенетический фактор язвенной болезни (ЯБ) и хронического гастрита (ХГ) в детском возрасте [Нижевич А.А. с соавт. 2010]. Результаты широкомасштабных исследований показали, что на долю язвенной болезни, ассоциированной с инфекцией Helicobacter pylori, приходится 70-80 % случаев выявления дуоденальных язв и 50-60 % язв желудка [Suerbaum S., 2002]. Появляется все больше доказательств той роли, которую играет инфекция Helicobacter pylori в возникновении и развитии рака желудка [Malekzadeh R., 2004; Hansen S., 2007; Янкин А.В., 2010]. Исследователи связывают с инфицированием Helicobacter pylori 100 % случаев выявления проксимального рака желудка у японцев [Uedo N. 2003].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF-α) - провоспалительный цитокин, синтезирующийся, в основ-

ном, макрофагами и моноцитами, играющий важную роль в инициации и усилении иммуно-восполительного ответа на инфицирование *H. pylori* [Garcia-Gonzalez M.A. et al., 2005]. На клеточном уровне TNF- α стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1, -6, -8. Отвечает за иммунный и воспалительный ответ, включая некроз [Lee S.-G. et al., 2004]. Кодрующие их гены относятся к числу основных генов-кандидатов ЯБ. Полиморфные варианты генов цитокинов и их рецепторов могут оказывать существенное влияние на риск развития ЯБ желудка и ЯБДПК. Кроме того, бактерия, индуцируя иммунновоспалительную реакцию, способствует гибели собственных клеток макроорганизма, что обуславливает развитие глубоких дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки желудка с явлениями метаплазии и дисплазии. Дальнейшие гиперпластические процессы приводят к развитию рака желудка [С.А. Анкудинова 2008, М.А. Адаму 2011, Correa P. 2004, Р.С. Konturek 2009, J. Watari 2014]. В связи с этим является актуальными ранее выявление, своевременная диагностика и лечение детей с предраковыми состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка.

Цель исследования. Изучить полиморфные варианты генов цитокинов и их рецепторов у детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией.

Язвенная болезнь (ЯБ) в детском возрасте перестала считаться редким заболеванием и представляет серьезную проблему клинической медицины в связи с высоким уровнем ее распространенности. Омоложением патологии, хроническим рецидивирующим течением, возможностью опасных для жизни осложнений и снижением эффективности лечения [1-3]. Несмотря на внедрение современных схем терапии, за последнее десятилетие частота ЯБ у школьников увеличилась в 2.5 раза, процент неудовлетворительных результатов стационарного лечения пациентов вырос в 2 раза, частота рецидивов возросла с 50 до 75%. Частота осложнений увеличилась в 2.3 раза [4; 5]. Язвенная болезнь и хронический эрозивный гастродуоденит (ХЭГД) относятся к полнэтиологическим. Мультифакторным заболеваниям. Этнологическая структура ЯБ предполагает три группы причин: 1)

наследственно-конституциональные факторы - это многочисленные генетические маркеры ЯБ: важнейшими из них являются принадлежность к 0 (I) группе крови, несекреторный статус, недостаток фукогликопротеидов в желудочной слизи, высокое содержание пепсиногена I в крови, гиперплазия б-клеток, выявление антигенов системы HLA: 2) экзогенные факторы - фоновые ситуационные, сопровождающие жизнь ребенка: нервно-эмоциональное напряжение, нарушение режима сна и отдыха, длительные алиментарные погрешности, недостаток в пище микроэлементов, витаминов, белка, длительный прием некоторых медикаментов, снижение сопротивляемости организма после перенесенных заболеваний; 3) эндогенные факторы: нервно-рефлекторное воздействие на желудок и двенадцатиперстную кишку (ДПК) со стороны других пораженных органов желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистой, эндокринной систем; одним из важнейших эндогенных (инфекционных) факторов считается *helicobacter pylori* (HP) [6; 7].

В настоящее время хроническая патология желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков занимает значительное место в структуре общей заболеваемости [Н. Н. Звягина. О. В. Антонов 2015]. Обращаемость детей в лечебно-профилактические учреждения по поводу болезней органов пищеварения не отражает истинной распространенности этой патологии. [9]. По результатам Всероссийской диспансеризации, болезни органов пищеварения занимают второе место в структуре детской заболеваемости у подростков. Частота встречаемости хронического гастрита и хронического дуоденита в России составляет 300-400 на 1000 детского населения [14], а по Ташкентскому региону 200 на 1000 (10). По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к середине XXI века заболевания органов пищеварения будут занимать одно из ведущих мест, что обусловлено образом жизни современного человека (стрессы, нерациональное питание, гиподинамия, вредные привычки), загрязнением окружающей среды, увеличением в рационе питания доли некачественных генно-модифицированных продуктов питания [13].

Инфекция *helicobacter pylori* (HP) в настоящее время рассматривается, как ведущий этиопатогенетический фактор язвенной болезни (ЯБ) и хронического гастрита (ХГ) в детском возрасте. Исследования, проведенные в России и Европе, показали, что фундаментальная роль в формировании клинического варианта *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии и клинического исхода болезни (гастрит, гастродуоденит, ЯБ, рак, мальтома) принадлежит системе HLA [11].

Генетическая система HLA - самая полиморфная генетическая система человека, что объясняется той биологической ролью, которую играют антигены HLA в поддержании иммунологического гомеостаза организма и защите его от патогенов. Комплекс генов HLA расположен на коротком плече 6-й хромосомы и включает в себя ряд локусов (A, B, C, DR, DQ, DP). Продукт локусов HLA A, B, C называют антигенами I класса, а локусов HLA DR, DQ и DP - антигенами II класса.

Полиморфизм HLA-системы ответствен за вариации иммунного ответа организма на различные антигены и предопределяет восприимчивость или невосприимчивость организма к заболеваниям, возникновение которых опосредовано иммунной системой. Полиморфизм тесно ассоциирован с этническими факторами, в связи с чем индивидуумы, принадлежащие к разным этническим группам, отличаются комбинациями аллелей, ответственных за тот или иной вариант иммунного ответа и соответственно за клинический вариант и исход болезни. Так, в популяции пациентов с *H. pylori*-инфекцией в Японии отмечена связь аллелей HLA DRB1*0405 и DQB1*0401 с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). В то время как в финской, немецкой и итальянской популяциях такой связи не найдено. Ряд авторов описали связь между HLA DRB1*11 и HLA DRB1*04 и восприимчивостью организма к *H. pylori* (гены "провокаторы") и HLA-генами DRB1*12 и HLA DRB1*0301 - с невосприимчивостью организма к *H. pylori* (гены "протекторы"). Другая группа авторов не подтверждает существования такой связи. На сегодняшний день в Российской Федерации опубликованы единичные работы по изучению связи полиморфизма HLA генов II

класса в популяциях детей, страдающих гастроудоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*. Исследователями установлена связь между HLA DR4 (маркер фактора риска) и формированием хронического гастроудоденита у детей. В условиях нашей

Республики подобные исследования не проводились, вместе с тем, тенденция к утяжелению, омоложению и высокой частоте осложнений диктуют необходимость изучения данного вопроса.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 115 больных в возрасте от 3 до 17 лет. Из них 55 пациентов с ЯБ ДПК и желудка и 60 - с хроническим эрозивным гастроудоденитом

Мальчиков было 63; девочек - 52. В группу контроля включено 102 практически здоровых ребенка той же возрастной и половой категории. Клиническая картина язвенной болезни проявлялась в виде следующих симптомов комплексов: болевой абдоминальный (96%), диспепсический (100%), астеновегетативный (94.5%), которые были выражены в разной степени и встречались в разных сочетаниях.

Выводы

Мы исследовали ассоциации между вариацией HLA-Эр хошина и распространенностью *H. pylori* в популяции с уровнем инфицированности *H. pylori* 11.2** у людей, проживающих в Бухарском регионе. Было отмечено, что лица, несущие генотипы 1X^B 1*0401, имеют значительно больший риск развития инфекции *H. pylori* по сравнению с лицами с генотипами EX^B 1 0301. Гаплотипы 1X^A 1 или OOB 1 не были связаны с инфекцией *H. pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баранов А.А. Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии
2. Вопрос современные педиатрии 2002. №1. С.12-16
3. Булатов В.П. Камалова А.А. Хуснуллина Г.Ф. Клинико-эндокринологические особенности язвенной болезни у детей. Детская гастроэнтерология-2005 С.215-216.
4. Закамерный А.Г. Особенности современного течения язвенной болезни в детском возрасте и подходы к этапному лечению больных. Терапевт. Арх. 1995. №2. С.23-26.
5. Детская гастроэнтерология. Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук, М.2002.
6. Бельмер С.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей: Автореф. дис. □ д-ра мед наук. М.1997
7. Маев И.В. Вьючнова Е.С. Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки М.2003
8. Honda S. Fujioka T. Tokieda M. et al (1998). Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. Cancer Res. 58, 4255
9. Huang YK, Wen GS, Li HL, et al (2005). Possible association between HLA-HRB1 and DQB1 genes frequency and susceptibility or resistance to *Helicobacter pylori* infection in Kunming Yi ethnic group children. Zhong hua Er Ke Za Zhi 137-40.
10. Kaufman JF, Auffray C, Korman AJ, et al (1984). The class II molecules of the human and murine major histocompatibility complex. Cell. 36, 1-13.

11. Klein PD, Graham DY, Gaillour A et al (1991). Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working G. Lancet. 22. 1503-6.
12. KO KP, Park SK, Park B, et al (2010). Isoflavones from phytoestrogens and gastric cancer risk: a nested case control study within the Korean Multicenter Cancer Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19. 1292-300.
13. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clin Microbiol Rev. 19. 449-90.
14. Lee JH, Kim N, Chung JI, et al (2008). Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after eradication and reinfection rate of *H. pylori* in South Korea. Helicobacter
15. Kunstmann E., Hardt C. Crabtree J. et al. 2003
16. Brillantino A. et al. Role of tridimensional endoanal ultrasound (3D-EAUS) in the preoperative assessment of perianal sepsis. Int J Colorectal Dis 2015; 30(4): 535-42.
17. Toyonaga T. et al. Comparison of accuracy of physical examination and endoanal ultrasonography for preoperative assessment in patients with acute and chronic anal fistula. Tech Coloproctol 2008; 12 (3):217-23.
18. Wedemeyer J. et al. Transcutaneous perianal sonography: a sensitive method for the detection of perianal inflammatory lesions in Crohn's disease. World J Gastroenterol 2004; 10 (19):2859-63.
19. Youssef A.T. Imaging Classification of Perianal Fistula Using the Ultrasound. J Gastroenterol Hepatol Res 2015; 4(6): 1653-9.
20. Garcia-Granero A. et al. Management of cryptoglandular supraleator abscesses in the magnetic resonance imaging era: a case series. Int J colorectal Dis 2014; 29(12):1557-64.
21. Siddiqui M.R.S. et al. A diagnostic accuracy meta-analysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. Dis Colon Rectum 2012; 55(5):576-85.
22. Jordan J. et al. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. Colorectal Dis 2010; 12(3):254-60.
23. Arroyo A. et al. Fistulotomy and sphincter reconstruction in the treatment of complex fistula-in-ano: long-term clinical and manometric results. Ann Surg 2012; 255(5):935-9.
24. Toyonaga T. et al. Factors affecting continence after fistulotomy for intersphincteric fistula -in-ano. Int J Colorectal Dis 2007; 22(9):1071-5.
25. Visscher A.P. et al. Long-term Follow-up after Surgery for Simple and Complex Cryptoglandular Fistulas: Fecal Incontinence and Impact on Quality of Life. Dis Colon Rectum 2015; 58(5):533-9.
26. Roig J.V. et al. Changes in anorectal morphologic and functional parameters after fistula-in-ano surgery. Dis Colon Rectum 2009; 52(8):1462-9.
27. Vial M. et al. Faecal incontinence after Seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: a systematic review. Colorectal Dis 2010; 12(3):172-8.
28. Chand S.C., Lin J.K. Change in anal continence after surgery for intersphincteric anal fistula: a functional and manometric study. Int J Colorectal Dis 2003; 18(2):111-5.
29. Gabriel W.B. The treatment of pruritus ani and anal fissure. Br Med J 1930; 2(3634):311.
30. Bernard D., Tasse D., Morgan S. High intermuscular anal abscess and fistula: analysis of 25 cases. Can J Surg 1983 Mar.; 26(2):136-9.
31. Gottgens K.W.A. et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. Int J Colorectal Dis 2015; 30(2):213-9.
32. Hirschburger M. et al. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the treatment of high transsphincteric anal fistulas. Int J Colorectal Dis 2014; 29(2):247-52.
33. Elting A.W.X. The treatment of fistula in ano: with especial reference to the whitehead operation. Ann Surg 1912; 56(5):744-52.
34. Ramirez A., Virgilio A., Fistulas anorrectales: tratamiento quirurgico con el metodo de Robles y Picot: experiencia personal. Prensa Med Argent 1985; 72(15):511-4.
35. Kirschner M. Die Eingriffe am Mastdarm. Die Eingriffe in der Bauchhöhle. - Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1951. 551 p.

Поступила 09.11.2020