

УДК 616.98+57.083.33+616-097]:616.342-002

**АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К CagA АНТИГЕНУ HELICOBACTER PYLORI С HLA-АНТИГЕНАМИ У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ**

**С. А. Шут, Т. С. Угольник, В. И. Левин, Е. Р. Линкевич,  
Н. В. Конопляник, Е. М. Степаненко**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
гематологии и трансфузиологии, г. Минск  
Гомельская станция переливания крови**

Проведено исследование взаимосвязи титра антител к CagA антигену Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой с антигенами I класса системы HLA. Установлено, что высокий титр антител к CagA антигену Helicobacter pylori (суммарные антитела классов IgG, IgA, IgM в титре 1:80 и более) у больных дуоденальной язвой ассоциируется с антигеном HLA-B7, фенотипами HLA-A2,28 и B7,12 и гаплотипами HLA-A1B15, A23B12 и A28B12.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, дуоденальная язва, иммуноферментный анализ, антигены HLA.

**ASSOCIATION OF ANTIBODIES LEVEL TO CagA ANTIGEN OF HELICOBACTER PYLORI WITH HLA-ANTIGENS IN DUODENAL ULCER PATIENTS**

**S. A. Shoot, T. S. Ugolnik, V. I. Levin, E. R. Linkevich,  
N. V. Konoplyanik, E. M. Stepanenko**

**Gomel State Medical University  
Republican Research Center of Hematology and Transfusiology, Minsk  
Gomel Hemotransfusion Station**

Interconnection of serological reaction to CagA antigen of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer and antigen of HLA-system has been examined. It was established that high antibodies titer to CagA antigen of Helicobacter pylori (IgG, IgA, IgM cumulative antibodies titer in blood serum of 1:80 and more) in patients with duodenal ulcer is associated with HLA-B7 antigen, HLA-A2,28 and B7,12 phenotypes and HLA-A1B15, A23B12 and A28B12 haplotypes.

Key words: Helicobacter pylori, duodenal ulcer, immune-enzyme analysis, HLA-antigens.

По данным литературы, Helicobacter pylori встречается у 60–80% населения и является важным патогенетическим звеном в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны [1].

Предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, определяется иммунологической реактивностью организма, которая контролируется HLA-генами [2, 3].

В настоящее время в качестве важного иммунологического маркера популяционной генетики рассматривается комплекс HLA (Human Leucocyte Antigens) [1, 2, 4]. Полиморфизм генов и молекул HLA-системы связан с обеспечением иммунной реактив-

ности. Это обуславливает устойчивость популяции по отношению к инфекциям [5]. Наличие или отсутствие определенного HLA-фенотипа определяет чувствительность или толерантность каждого индивида к инфекционному агенту, способному запустить иммунные реакции организма. Т-лимфоциты человека способны распознавать не только антигены другого организма, но и собственные HLA-антигены, модифицированные под влиянием чужеродных молекул — бактерий, вирусов или гаптенных («сцепленное распознавание» собственного продукта главного комплекса гистосовместимости и чужеродного антигена) [6]. Указанный феномен объясняет «персональ-

ную» для каждого субъекта реактивность к конкретному инфекционному антигену, что определяет индивидуальную предрасположенность или резистентность организма к инфекционному процессу. Антигены системы HLA, по-видимому, имеют общие антигенные детерминанты с некоторыми бактериями. В результате иммунная система макроорганизма не воспринимает бактериальные антигены как чужеродные. Эта молекулярная мимикрия определяет избирательное угнетение иммунного ответа или толерантность при том или ином фенотипе. Кроме того, антигены системы HLA могут играть роль рецепторов для присоединения некоторых бактерий и вирусов. Развитие иммунных реакций против подобных комплексов может приводить к возникновению иммунопатологического процесса [6, 7, 8, 9].

Возможно, что предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, во всем ее полиморфном проявлении определяется иммунологической реактивностью организма, которая, в свою очередь, контролируется генами иммунного ответа. Так, антигены В7 и DR2 определяют низкую реактивность гуморального и клеточного иммунитета благодаря сцепленности генов, контролирующих антигены гистосовместимости, с генами иммунного ответа. При определенном HLA-фенотипе может быть закодирован как сильный, так и слабый иммунный ответ. В этом случае локусы HLA, сцепленные с локусами генов иммунного ответа, будут определять функциональные связи иммунной системы с патологией [4, 7]. Доказано, что в ответ на аллогенную стимуляцию миграция лимфоцитов и тяжесть воспалительных процессов являются наследственными свойствами и находятся в ассоциативной связи или истинном сцеплении с определенными HLA-гаплотипами или фенотипами [9]. Киллерная активность лимфоцитов (активность К- или НК-клеток, ответственных за индивидуальную и естественную токсичность) находится под генетическим контролем HLA-системы [6, 10].

Существенно важна биологическая роль HLA-антигенов в инфекционном иммунитете, заключающаяся в рестрикции иммунного ответа на микроорганизмы. HLA-антигены определяют кооперацию между различными субпопуляциями лимфоцитов

и макрофагов: комплекс антигенов 2 класса в сочетании с чужеродным белком бактерий или вирусов распознается макрофагами, которые передают информацию о нем идентичным лимфоцитам-хелперам. На следующем этапе Т-хелперы стимулируют генерацию Т-лимфоцитов-киллеров, которые действуют только на те мишени, которые идентичны по антигенам I класса. Полиморфизм HLA системы затрудняет адаптацию инфекционных агентов в человеческой популяции. В силу антигенных различий тканей людей возбудитель при смене хозяина вынужден перестраивать свои ферментные и другие системы. За это время макроорганизм успевает мобилизовать свои защитные реакции. В этом плане особый интерес представляет связь генов HLA комплекса с инфекционными заболеваниями. Наличие или отсутствие гена-провокатора определяет чувствительность или толерантность каждого индивида к инфекционному агенту, способному запустить иммунные реакции организма. Для дуоденальной язвы этим облигатным виновником может быть *Helicobacter pylori* [2, 3, 5, 11].

В ответ на инвазию *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка включается В-клеточное звено иммунитета и синтезируются антитела классов IgA и IgG к данной инфекции, которые и определяются в сыворотке крови. Основные отклонения при геликобактерной инфекции касаются Т-клеточного звена иммунитета: в слизистой оболочке желудка увеличивается содержание Th1-хелперов, которые синтезируют  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин 2 и способствуют развитию цитотоксических и аутоиммунных реакций. Индуцированная *Helicobacter pylori* длительная продукция  $\gamma$ -интерферона нарушает метаболизм и секрецию соляной кислоты и слизи, что обуславливает повреждение эпителиальных клеток;  $\gamma$ -интерферон также существенно увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости. Этот процесс потенцируется геликобактером, который взаимодействует с молекулами HLA на поверхности эпителиальных клеток и запускает процессы апоптоза в них [3, 11, 12].

Таким образом, предрасположенность к заболеваниям, обусловленным воздействием микроорганизмов, контролируется генами иммунного ответа, в том числе и при

дуоденальной язве, ассоциированной с геликобактерной инфекцией.

В доступной нам литературе имеются немногочисленные сообщения о наличии ассоциативных связей системы HLA с дуоденальной язвой у инфицированных *Helicobacter pylori* лиц [13, 14, 15]. Исследований ассоциативных связей между уровнем антител к антигенам *Helicobacter pylori* и HLA-антигенами I класса в русскоязычной лите-

ратуре нами не найдено. Зарубежные данные не могут быть полностью интерполированы на белорусскую популяцию в силу значительных популяционных различий в распределении антигенов системы HLA не только у лиц различных национальностей, но и этнических групп. Ассоциативные связи антигенов HLA и дуоденальной язвы также имеют значительные популяционные различия, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение антигенов HLA  
при дуоденальной язве в различных популяциях**

Автор	Год публикации	Страна	Ассоциируемый антиген
Hesghl R., Tilz G.	1976	Австрия	Нет
Rotter J. et al.	1977	США	B5
O'Brien B. et al.	1979	Канада	B49
Ellis A., Woodrow J. C.	1979	Великобритания	B12
Gough M.J., Giles G. R.	1979	Канада	B35
Hammond M., Angorn B.	1980	ЮАР	B40
Илиева П., Минеев М.	1980	Болгария	A3, B17, B21
Hetzel D. J. et al.	1982	Австралия	B5
Сапроненков П. М. и др.	1987	С. Петербург	A2, B14, B15
Уткверис С. В. и др.	1987	Литва	Нет
Тохадзе Л. Т.	1990	Грузия	B13
Савранский В. М.	1993	С. Петербург	A10, B35
Мельников С. Н.	1994	С. Петербург	B15
Семенов Г. В. и др.	1995	Минск	B13, B21, B27
Курилович С. А. и др.	2001	Запад. Сибирь	A10, B41

Вышеуказанные различия, а также отсутствие подобных исследований в Республике Беларусь обуславливают актуальность данного исследования.

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилось установление взаимосвязи между наличием антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* и антигенами I класса системы HLA у больных дуоденальной язвой.

**Методы исследования**

Обследовано 62 больных дуоденальной язвой: 38 мужчин (61,3%) и 24 женщины (38,7%), средний возраст обследованных 33,48±1,52 года. Контрольную группу составили 200 доноров: 101 мужчина (50,5%) и 99 женщин (49,5%), средний возраст которых составил 35,22±1,67 года. Типирование больных дуоденальной язвой и доноров по HLA-антигенам локусов A и B проведено в лимфоцитотоксическом тесте с помощью панелей Белорусского Респуб-

ликанского Центра иммунологического типирования органов и тканей.

В сыворотке крови больных дуоденальной язвой методом иммуноферментного анализа (ИФА) выявляли суммарные антитела к антигену CagA *Helicobacter pylori*, используя тест-систему «ХеликоБест-антитела» производства «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Интерпретация результатов ИФА осуществлялась с учетом титра антител: отрицательный результат — титр менее 1:10, сомнительный результат — титр 1:10, слабоположительный результат — титр 1:20, положительный результат — титр 1:40, сильноположительный результат — титр 1:80 и более.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных статистических программ «Statistica 6,0». Для обработки результатов тканевого типирования использовался метод популяционного анализа с расчетом

критерия  $\chi^2$  с поправкой Yates на непрерывность выборки [2].

### Результаты и обсуждение

Клиническое обследование больных дуоденальной язвой включало опрос, объективный осмотр и эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическое обследование проводилось всем больным дуоденальной язвой в 1–3 день поступления в стационар. До проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии больные не получали антигеликобактерных препаратов, назначались лишь антисекреторные препараты и антациды. По результатам клинического обследования выявлено обострение заболевания у 45 человек (72,58%). Диагноз дуоденальной язвы в стадии ремиссии ус-

тановлен у 17 человек (27,42%) по наличию рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки и отсутствию эрозивно-язвенного поражения последней.

Сравнительный анализ результатов ИФА выявил достоверно большее количество отрицательных результатов выявления антител к *Helicobacter pylori* в контрольной группе по сравнению с больными дуоденальной язвой ( $\chi^2 = 5,65$ ,  $P = 0,02$ ).

У больных дуоденальной язвой в стадии ремиссии заболевания достоверно чаще регистрировались отрицательные результаты ИФА ( $\chi^2 = 3,69$ ,  $P = 0,05$ ).

Распределение антигенов системы HLA у больных дуоденальной язвой и доноров представлено в таблице 2.

Таблица 2

### Частота встречаемости антигенов системы HLA у больных дуоденальной язвой и доноров

HLA антигены	Больные дуоденальной язвой, n = 62		Контрольная группа, n = 200	
	абс.	%	абс.	%
A1	9	14,52	34	17,00
A2	27	43,55	107	53,50
A3	20	32,26	46	23,00
A11	5	8,06	26	16,00
A19	13	20,97	34	17,00
A23	3	4,84	4	2,00
A24	12	19,35	35	17,50
A25	4	6,45	24	12,00
A26	5	8,06	16	8,00
A28	3	4,84	14	7,00
A66	1	1,16	2	1,00
B5	8	12,90	18	9,00
B7	19	30,65	40	20,00
B8	6	9,68	23	11,50
B12	15	24,19	50	25,00
B13	8*	12,90	10	5,00
B14	0	0,00	10	5,00
B15	5	8,06	32	16,00
B16	10	16,13	27	13,50
B17	4	6,45	16	8,00
B18	3	4,84	34*	17,00
B21	2	3,23	7	3,50
B22	3	4,84	5	2,50
B27	4	6,45	22	11,00
B35	14	22,58	32	16,00
B40	9	14,52	32	16,00
B41	3	4,84	6	3,00

\* Различия в частоте встречаемости антигенов HLA достоверны,  $P < 0,05$

При сравнении частоты встречаемости антигенов, фенотипов и гаплотипов системы HLA в основной и контрольной группах установлено, что у больных дуоденальной язвой достоверно чаще встречался антиген HLA-B13 ( $\chi^2 = 4,62$ ,  $P = 0,03$ ). Это согласуется с данными Г. В. Семенова и соавт., кото-

рые установили, что у больных язвенной болезнью достоверно чаще выявляется антиген HLA-B13 [14]. В группе контроля по сравнению с больными достоверно чаще выявлялись антиген HLA-B18 ( $\chi^2 = 4,81$ ,  $P = 0,03$ ) и гаплотипы HLA-A1B7 и A25B18 ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $P = 0,04$ ). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Частота встречаемости HLA гаплотипов у больных дуоденальной язвой и доноров**

HLA гаплотипы	Больные дуоденальной язвой, n = 62		Доноры, n = 200	
	абс.	%	абс.	%
A1B7	0	0,00	8	4,00
A25B18	0	0,00	13	6,50

При определении антител к CagA антигену Hp в сыворотке крови у больных дуо-

денальной язвой были получены результаты, представленные в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение результатов определения антител к CagA антигену Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой**

Результат ИФА	Число больных	%
Отрицательный, титр менее 1:10	18	29,03
Сомнительный, титр 1:10	9	14,52
Слабоположительный, титр 1:20	9	14,52
Положительный, титр 1:40	11	17,74
Сильноположительный, титр 1:80 и более	15	24,19

В группах больных дуоденальной язвой с отрицательными, сомнительными, слабоположительными и положительными результатами ИФА по сравнению с донорами достоверных отличий по параметрам системы HLA выявлено не было.

Различия в распределении антигенов HLA и их сочетаний у больных дуоденальной язвой и доноров наблюдались в группах с сильноположительными результатами ИФА (титр антител к Hp 1:80 и более). В обследованной группе больных с сильноположительными результатами ИФА достоверно чаще выявлялся антиген HLA-B7 ( $\chi^2 = 4,35$ ,  $P = 0,04$ ), фенотипы HLA-A2,28 и B7,12 ( $\chi^2 = 5,85$ ,  $P = 0,02$ ) и гаплотипы HLA-A1B15 ( $\chi^2 = 4,18$ ,  $P = 0,04$ ), A23B12 и A28B12 ( $\chi^2 = 5,85$ ,  $P = 0,02$ ).

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между определен-

ными параметрами системы HLA I класса и уровнем антител к CagA антигену Helicobacter pylori. Наличие антигена HLA-B7, фенотипов A2, 28 и B7,12, а также гаплотипов A1B15, A23B12 и A28B12 у больных дуоденальной язвой ассоциируется с повышенным уровнем этих антител. Поскольку относительный риск развития дуоденальной язвы у лиц с высоким титром антител к CagA антигену Hp ниже 1 ( $RR = 0,98$ ), можно говорить о возможной протекторной роли данных антигенов и их сочетаний в развитии данного заболевания, однако эта гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении. Сравнительный анализ результатов выявления антител к CagA антигену Hp показал, что у больных ДЯ по сравнению с контрольной группой достоверно чаще регистрировались положительные результаты ИФА, кроме того, при обострении забо-

левания титр антител был достоверно выше, чем в фазу ремиссии. По мнению Л. И. Аруина и В. А. Исакова, Нр является особым патогеном, который регулирует у большинства инфицированных иммунную систему так, что ее ответ становится неопасным ни для бактерии, ни для хозяина. Поэтому в большинстве случаев формируется хронический геликобактерный гастрит. Язвенная болезнь является исключением из правил, а развитие данного патологического процесса регулируется иммунными механизмами [11]. Поскольку депрессивное действие Нр направлено на лимфоцитарное звено иммунитета, а молекулы антигенов HLA системы экспрессированы на мембранах лимфоцитов, не исключено, что при взаимодействии Нр с определенными HLA-антигенами лимфоцитов запускается иммунопатологический процесс, приводящий к язвообразованию. Эти результаты указывают на целесообразность разработки методов иммунотерапии геликобактерассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны.

#### Выводы

1. Установлена взаимосвязь повышенного уровня антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* с антигенами I класса системы HLA у больных дуоденальной язвой. Титр антител 1:80 и более ассоциируется с антигеном HLA-B7, фенотипами HLA-A2,28 и B7,12, а также гаплотипами HLA-A1B15, A23B12 и A28B12.

2. Наличие взаимосвязи между уровнем антител к CagA антигену *Helicobacter pylori* с антигенами I класса системы HLA свидетельствует об участии иммунных механизмов в процессе язвообразования.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фролькис, А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность / А. В. Фролькис. — СПб., 1995. — 290 с.
2. Бондаренко, А. Л. HLA и болезни / А. Л. Бондаренко. — Киров, 1999. — 194 с.
3. Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекции / Р. М. Хайтов [и др.]. — Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. — 456 с.
4. Gotch, F. The major histocompatibility complex and disease / F. Gotch // Br. J. Biomed. Sci. — 1996. — № 1. — P. 58–59.
5. Яздовский, В. В. Система HLA / В. В. Яздовский // Гемат. и трансфузиол. — 1991. — № 7. — С. 30–35.
6. Зарецкая, Ю. М. Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA-DR: теория, клиника, практика) / Ю. М. Зарецкая, В. Ю. Абрамов. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.
7. Дранник Г. Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г. Н. Дранник, Г. М. Дизик. — Киев: Здоровья, 1990. — 200 с.
8. Коненков, В. И. Медицинская и экологическая иммуногенетика / В. И. Коненков. — Новосибирск: СО РАМН, 1999. — 250 с.
9. Green, F. Genetic control of immune responses / F. Green // Immunogenetics. — 1984. — № 1. — P. 4–8.
10. Brown, T. A. Natural killer cell function and lymphocyte subpopulation profiles in inflammatory bowel disease / T. A. Brown, A. D. Bankhurst, R. G. Stricklan // J. Clin. Lab. Immunol. — 1983. — Vol. 11, № 3. — P. 113–117.
11. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
12. Kuo, C. T. Transcriptional regulation of T-lymphocyte development and function / C. T. Kuo, J. M. Leiden // Annu. Rev. Immun. — 1999. — Vol. 17. — P. 149–187.
13. Иммуногенетические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у инфицированных *Helicobacter pylori* европеоидов Западной Сибири / С. А. Курилович [и др.] // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 13–17.
14. Семенов, Г. В. Исследование антигенов системы HLA при язвенной болезни / Г. В. Семенов, Е. С. Каля, В. И. Курченкова // Достижения в гастроэнтерологии: Тр. Междунар. симп. — Мн., 1995. — С. 81.
15. *Helicobacter pylori* and immunogenetic factors of the host: relevance of the HLA-DQA1 \*0102 and \*0301 alleles in peptic ulcer / S. Santolara [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 24, № 3. — P. 117–121.

Поступила 14.02.2007

УДК 616.832-004.2-085

## СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (обзор литературы)

О. А. Светляк, А. А. Лапковский, М. П. Бондаренко

Гомельский государственный медицинский университет

Рассеянный склероз — прогрессирующее заболевание центральной нервной системы молодых людей, приводящее во многих случаях к быстрому развитию стойкой нетрудо-