

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ АЛЕЛЯМИ ГЕНА HLA DQA1 І ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ У ДІТЕЙ

О.Л. Личковська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики (в.о. зав. - проф. О.Л. Личковська)

Реферат

Мета. Вивчення кореляційних зв'язків алелів гену HLA DQA1 із хронічною патологією гастродуоденальної зони у дітей, а також асоціації окремих алелів із різною важкістю перебігу цієї групи хвороб.

Матеріал і методи. Обстежено 54 дитини із патологією гастродуоденальної зони віком від 6 до 11 років. Типування алелів комплексу HLA DQA1 проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції. Групу контролю для визначення частоти алелів у популяції становили 45 практично здорових дітей. Діти, які увійшли до груп спостереження, не є родичами, проживають на території Карпатської гено-географічної зони.

Результати й обговорення. При аналізі різниці частот алелів гену HLA DQA1 встановлено, що алель HLA DQA1 *0301 є фактором ризику формування деструктивних форм патології гастродуоденальної зони, тоді як алелі *0102 та *0201 виявляють протекторну функцію. При аналізі асоціацій алелів гену HLA DQA1 у пацієнтів із функціональною диспепсією та гастритом/гастродуоденітом коефіцієнт відносного ризику був вірогідним для алеля HLA DQA1 *0101. Цей алель може трактуватися як неспецифічний фактор ризику, пов'язаний із особливостями запальної відповіді макроорганізму (наприклад, на інвазію *H. pylori*). Алель HLA DQA1 *0501 за джерелами літератури асоціюється із хворобами, у патогенезі яких присутній автоімунний компонент (целиакія, цукровий діабет). Ми виявили статистично вірогідний коефіцієнт відносного ризику щодо алеля HLA DQA1 *0501 у групі дітей із деструктивними формами гастродуоденальної патології, що може розглядатися як неспецифічний фактор ризику автоімунного гастриту та формування деструкції слизової верхніх відділів травного каналу, а в дорослому віці, ймовірно, неопластичних процесів.

Висновки. Фактором ризику щодо формування патології гастродуоденальної зони у дітей є носійство алеля HLA DQA1 *0301. До протекторних генетичних факторів відноситься носійство алелів HLA DQA1 *0102 та *0201. Алелі HLA DQA1 *0101 і *0501 можна трактувати як неспецифічні фактори ризику несприятливого перебігу гастродуоденальної патології, дія яких пов'язана із формуванням неадекватної запальної відповіді макроорганізму.

Ключові слова: гастродуоденальна патологія, діти, алелі гену HLA DQA1

Abstract

CORRELATION BETWEEN ALLELES HLA DQA1 GENE AND GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN

O.L. LYCHKOVSKA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. Present research was to study correlations between alleles of HLA DQA1 gene and chronic gastroduodenal disorders in children and to evaluate associations between particular alleles and various disease severity.

Materials and Methods. Fifty-four children from 6 to 11 years of age with gastroduodenal disorders were examined. The typing of HLA DQA1 complex alleles was performed by polymerase chain reaction. Children from the study group were not relatives and resided in the territory of Carpathian genetic and geographic zone. Control group included 45 healthy children.

Results and Discussion. During analysis of the different occurrence of HLA DQA1 gene alleles, it was established that allele HLA DQA1 *0301 represents a risk factor for the development of the destructive disorders of gastroduodenal zone, while the alleles *0102 and *0201 demonstrate protective function. Significant relative risk coefficient was found for association between HLA DQA1 *0101 allele and functional dyspepsia/gastroduodenitis. This allele can be recognized as nonspecific risk factor, which is related to the activity of the inflammatory response of macroorganism (e.g., to the invasion of *H. pylori*). Allele HLA DQA1 *0501 is currently linked to autoimmune diseases (celiac disease, diabetes mellitus). We have demonstrated a statistically significant high risk coefficient for the allele HLA DQA1 *0501 in children with destructive gastroduodenal disorders, which allows to treat this allele as a nonspecific risk factor for autoimmune gastritis and destruction of the upper gastrointestinal mucosa in children and development of neoplastic processes in adults.

Conclusions. Carriage of HLA DQA1 *0301 allele is a risk factor for the development of gastroduodenal disorders in children. Protective genetic factors include alleles HLA DQA1 *0102 and *0201. Alleles HLA DQA1 *0101 and *0501 can be recognized as nonspecific risk factors of the unfavorable course of the gastroduodenal disorders due to their contribution to the formation of the inadequate inflammatory response of the macroorganism.

Key words: gastroduodenal disorders, children, gene HLA DQA1 alleles

Вступ

Серед усіх генетичних маркерів схильності до патології гастродуоденальної зони (ГДЗ) особливу увагу приділяють генам головного комплексу гістосумісності (Human Leukocyte Antigens - HLA), оскільки вважається, що саме до цієї частини ге-

ному належить від 30 до 70% усіх генів, які можуть мати вплив на розвиток цієї патології або стійкість до неї. Про можливий зв'язок патології ГДЗ із носійством окремих алелів гену *HLA DQA1* вперше повідомив Azuma T. et al. [1]. Аналізуючи результати досліджень щодо ролі окремих алелів гену *HLA DQA1*, H.L.Mobley et al. [2] ствердили, що найбільше вірогідних даних отримано щодо предиспонуєчої ролі алелі *HLA DQA1 *0301* та протекторної - **0102*. Сорокман Т. В. та співавт. [3] ідентифікували як маркери схильності до формування патології ГДЗ у дітей північної Буковини алелі *HLA DQA1 *0103* та **0201*. Однак є також дослідження, які підтверджують відсутність зв'язку алелів гену *HLA DQA1* із патологією ГДЗ або гелікобактерною інфекцією. Kunstmann E. et al. [4] не виявили асоціації жодного HLA-антигена II класу із гастроудоденальною патологією у європейській популяції.

Отже, не дивлячись на проведені дослідження, дані щодо ролі окремих алелів генів HLA-системи, неоднозначні. Відкритим залишається питання, або маркери предиспозиції/протекції валідні лише для популяції, у якій проведено дослідження, або, можливо, окремі із них переважають етнічні особливості.

Метою дослідження було вивчення кореляційних зв'язків алелів гену *HLA DQA1* із хронічною патологією ГДЗ у дітей, а також асоціації окремих алелей із різною важкістю перебігу цієї групи хвороб.

Матеріал і методи

Обстежено 54 дитини із патологією ГДЗ віком від 6 до 11 років, групу сформовано відкритим когортним методом (основна група - ОГ). Функціональну диспепсію (ФД) діагностовано у 15 (27,8%) дітей, хронічний гастрит, гастроудоденіт - у 28 (51,9%), деструктивні форми патології ГДЗ (ерозії, виразки) - у 11 (20,4%) пацієнтів. Обстеження, верифікацію діагнозу та лікування дітей проводили згідно протоколів МОЗ України. Типування алелів комплексу *HLA DQA1* проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції. Групу контролю (ГК) для визначення частоти алелей у популяції становили 45 практично здорових дітей. Діти, які увійшли в ОГ і ГК, не є родичами, проживають у м. Львові та області, тобто на території Карпатської гено-географічної зони.

Для виявлення асоціативних зв'язків між окремими алелями *HLA DQA1* і патологією ГДЗ взагалі або її окремими нозологічними формами обчислювали коефіцієнт відносного ризику (RR). Він відповідає ризику розвитку захворювання у носіїв алеля порівняно із особами, що не є носіями відповідного алеля. Коефіцієнт відносного ризику розраховували за формулою Curie-Cohen M. [5]. Коефіцієнт відносного ризику вважали вірогідним при $p < 0,05$. Окрім коефіцієнту відносного ризику вираховували значення етіологічної фракції (EF) за методом Thomson G. [6]. Величина EF відображає ту частину хворих, у яких захворювання пов'язано із наявністю відповідного алеля. Якщо $RR < 1$ і алель пов'язаний зі стійкістю до хвороби, вираховували показник превентивної фракції (PF). Окрім цього частоту алелів гену *HLA DQA1* у групі здорових дітей та у дітей із патологією ГДЗ оцінювали за визначенням значущості різниці відсоткових часток за z-критерієм.

Результати й обговорення

При визначенні статистичної різниці частот алелів у групі хворих дітей порівняно із ЗПК, ми виявили, що алель *HLA DQA1 *0301*, який за джерелами літератури є фактором ризику формування хронічних захворювань ГДЗ та їх наростаючого перебігу [2], траплявся частіше в основній групі (7,4%) порівняно із групою контролю (4,4%), однак, статистично вірогідної різниці не виявлено (табл. 1). Частота алеля **0201*, яка згідно досліджень Azuma T. et al. [1] та Perri F. et al. [7] має протективні властивості, була суттєво вищою у групі контролю (15,5%), порівняно із основною (2,8%), із високим ступенем вірогідності - $p < 0,0002$. Отже, носійство алеля *HLA DQA1 *0201* можна розглядати як протекторний фактор формування хронічної патології ГДЗ у дітей.

Для вивчення питання, наскільки сильною є асоціація між певним алелем гену *HLA DQA1* і гастроудоденальною патологією, визначено коефіцієнт ризику RR (табл. 2). Якщо $RR = 1$, це вказує на відсутність асоціації алеля гену із захворюванням, тобто, частота алеля у групі хворих і здорових дітей однакова. Якщо $RR > 1$, асоціація є позитивною, тобто алель трапляється частіше у групі хворих осіб, $RR < 1$ - асоціація негативна і можна думати про протекторну роль алеля. Показники RR, EF, PF та коефіцієнт коре-

Таблиця 1

Частота виявлення алелів гена *HLA-DQA1* у дітей з хронічною патологією гастроудоденальної зони

Алелі <i>HLA DQA1</i>	Діти з патологією ГДЗ (54 особи, 108 алелів)		Контрольна група (45 осіб, 90 алелів)		p=
	Абс. число	%	Абс. число	%	
*0101	34	31,5±4,5	20	22,2±5,9	0,141
*0102	12	11,1±3,0	16	17,8±4,1	0,190
*0103	11	10,2±2,9	9	10,0±3,2	0,968
*0104	3	2,8±1,6	0	0	0,081
0201	3	2,8±1,6	14	15,6±3,8	0,0002
*0301	8	7,4±2,5	4	4,4±2,2	0,374
*0302	0	0	0	0	1,0
*0401	2	1,9±1,3	1	1,1±1,1	0,667
*0501	34	31,5±4,5	26	28,9±4,8	0,689
*0601	0	0	0	0	1,0

* - різниця між групами статистично вірогідна ($p < 0,05$)

ляції г не розраховували у випадку, коли алелі гену *HLA DQA1* не визначалися в одній із груп, оскільки це пов'язано з діленням або множенням на 0. RR не є показником статистичної вірогідності [6] - він може бути незначно вищим від 1, однак, асоціація статистично вірогідною.

Коефіцієнт відносного ризику RR в основній групі виявився вірогідним щодо трьох алелів - *HLA DQA1*0101*, **0102* та **0201* (табл. 2). EF для **0201* була від'ємною, що підтверджує протекторні властивості цього алеля.

Щодо окремих форм гастроудоденальної патології, при ФД коефіцієнт відносного ризику був вірогідним лише для алеля *HLA DQA1*0101* (табл. 3), для решти алелів вірогідних асоціативних зв'язків не виявлено.

При гастриті/гастроудоденіті RR був вірогідним також лише для алеля *HLA DQA1*0101*, однак, із вищим ступенем вірогідності, ніж при ФД, значною була також етіологічна фракція, тоді як превентивна отримала негативне значення (табл. 4). Також встановлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок формування гастриту/

гастроудоденіту із алелем *HLA DQA1*0201* і позитивний кореляційний зв'язок - із алелем *HLA DQA1*0104*.

При деструктивних формах патології ГДЗ значення алеля **0101* як фактора ризику не підтверджено (табл. 5). Для алеля *HLA DQA1*0301* у цій підгрупі встановлено високий коефіцієнт відносного ризику та коефіцієнт кореляції, для цього алеля виявлено також високий рівень етіологічної фракції та негативний показник превентивної. Щодо алелів *HLA DQA1*0201* і **0102*, встановлено вірогідний негативний кореляційний зв'язок. При деструктивних формах патології ГДЗ виявлено також вірогідний RR щодо алеля *HLA DQA1*0501*.

Отже, при аналізі різниці частот алелів гену *HLA DQA1* в ОГ і ГК встановлено, що алель *HLA DQA1*0301* є фактором ризику формування деструктивних форм патології ГДЗ, тоді як алелі **0102* та **0201* виявляють протекторну функцію. При аналізі асоціацій алелів гену *HLA DQA1* із захворюваннями ГДЗ у пацієнтів із функціональною диспепсією коефіцієнт відносного ризику був

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між алелями гена *HLA DQA1* і гастроудоденальною патологією у дітей

Алелі <i>HLA DQA1</i>	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	Етіологічна фракція (EF)	Превентивна фракція (PF)	Критерій згоди Пірсона (χ^2)	Коефіцієнт кореляції (r)
0101	2,13	0,17	-0,64	0,25	3,40*
0102	0,52	-0,10	0,84	-0,15	2,15*
*0103	1,02	0,002	-0,02	0,005	0,002
*0104	-	-	-	0,16	2,58
*0201	0,13***	-0,20	5,56	-0,34	11,27***
*0301	1,78	0,03	-0,45	0,09	0,81
*0302	-	-	-	-	-
*0401	1,69	0,01	-0,41	0,04	0,18
*0501	1,24	0,06	-0,21	0,05	0,28
*0601	-	-	-	-	-

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Кореляційні зв'язки між алелями гена HLA DQA1 і функціональною диспепсією у дітей

Алелі HLA DQA1	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	Етіологічна фракція (EF)	Превентивна фракція (PF)	Критерій згоди Пірсона (χ^2)	Коефіцієнт кореляції (r)
0101	2,50	0,40	-1,00	2,22*	0,19
*0102	0,66	-0,14	0,45	0,40	-0,08
*0103	1,45	0,08	-0,34	0,29	0,07
*0104	-	-	-	-	-
*0201	0,55	-0,16	0,69	0,68	-0,11
*0301	0,73	-0,02	0,36	0,07	-0,03
*0302	-	-	-	-	-
*0401	0	-	-	0,338983	-0,07516
*0501	0,84	-0,10526	0,178571	0,09	-0,04
*0601	-	-	-	-	-

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

вірогідним для алеля HLA DQA1 *0101, при гастриті/гастродуоденіті - із високим ступенем вірогідності, тоді як при деструктивних формах патології ГДЗ роль цього алеля, як фактора ризику, не підтверджено. Ймовірно цей алель може трактуватися як неспецифічний фактор ризику, пов'язаний із особливостями запальної відповіді макроорганізму (наприклад, на інвазію Hp), про що свідчать дослідження, проведені при інших патологічних станах, зокрема туберкульозі [8], ішемічній хворобі серця [10], автоімунному гепатиті [9]. Частота протекторного алеля HLA DQA1 *0201 негативно корелювала з усіма нозологічними варіантами патології ГДЗ, крім ФД, тоді як частота HLA DQA1 *0301, яка асоціюється зі схильністю до хвороб верхніх відділів травного каналу, тісно позитивно корелювала лише із деструктивними формами гастродуоденальної патології, що може трактуватися як фактор ризику несприятливого перебігу цієї патології.

Алель HLA DQA1 *0501 за джерелами літератури асоціюється із хворобами, у патогенезі яких присутній автоімунний компонент (целиакія,

цукровий діабет), а також із утворенням автоантитіл до паріетальних клітин [11]. Ймовірно саме цей алель визначає схильність до автоімунного запалення слизової оболонки ГДЗ та поступового виникнення її атрофії. Ми виявили статистично вірогідний коефіцієнт відносного ризику щодо алеля HLA DQA1 *0501 у групі дітей із деструктивними формами гастродуоденальної патології, що може трактуватися як неспецифічний фактор ризику автоімунного гастриту та формування деструкції слизової верхніх відділів травного каналу, а в дорослому віці, ймовірно, неопластичних процесів.

Таким чином, фактором ризику щодо формування патології ГДЗ у дітей є носійство алеля HLA DQA1 *0301. До протекторних генетичних факторів відноситься носійство алелів HLA DQA1 *0102 та *0201. Алелі HLA DQA1 *0101 і *0501 можна трактувати як неспецифічні фактори ризику несприятливого перебігу патології ГДЗ, дія яких пов'язана із формуванням неадекватної запальної відповіді макроорганізму. Можна також припустити, що роль цих алелів, як факторів

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між алелями гена HLA DQA1 і гастритом, гастродуоденітом

Алелі HLA DQA1	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	Етіологічна фракція (EF)	Превентивна фракція (PF)	Критерій згоди Пірсона (χ^2)	Коефіцієнт кореляції (r)
*0101	3,13***	0,485714	-1,32222	5,07	0,26***
*0102	0,86	-0,05296	0,156465	0,09	-0,03
*0103	0,48	-0,11607	0,970667	1,08	-0,12
*0104	-	-	-	5,03	0,26***
*0201	0	-	-	10,78	-0,38***
*0301	0,79	-0,01916	0,263248	0,07	-0,03
*0302	-	-	-	-	-
*0401	1,63	0,013799	-0,39177	0,12	0,04
*0501	1,32	0,154135	-0,28346	0,31	0,06
*0601	-	-	-	-	-

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки між алелями гена HLA DQA1 і деструктивними формами гастродуоденальної патології у дітей

Алелі HLA DQA1	Коефіцієнт відносного ризику (RR)	Етіологічна фракція (EF)	Превентивна фракція (PF)	Критерій згоди Пірсона (χ^2)	Коефіцієнт кореляції (r)
*0101	0,71	-0,15	0,35	0,23	-0,06
0102	0	-	-	5,38	-0,31
*0103	1,50	0,09	-0,37	0,27	0,07
*0104	-	-	-	-	-
0201	0	-	-	4,48	-0,29
*0301	8,54***	0,40	-1,47	8,61	0,04**
*0302	-	-	-	-	-
*0401	4,40	0,07	-0,83	1,19	0,15
0501	3,29	0,57	-1,62	2,14	0,20
*0601	-	-	-	-	-

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

схильності або резистентності, переважає етнічні особливості розподілу алелів HLA DQA1, оскільки подібні асоціації виявлено у пацієнтів у Японії [1], Швеції [12], у Мексиці [13], Китаї [14], а специфічних для Карпатської гено-географічної зони протекторних та предриспонуєчих алелів не було виявлено.

Література

- Azuma T, Konishi J, Tanaka Y: Contribution of HLA-DQA gene to host's response against Helicobacter pylori. Lancet, 1994, 343, 542-543.
- Mobley HLT: Helicobacter pylori: physiology and genetics. ASM Press, Washington, 2001, 608.
- Sorokman T.V., Popelyuk M.-O.V. The distribution of HLA-system antigens in children with peptic ulcer. "Zdorov'e rebenka" 2015; 62: 10-14. Ukrainian: (Сорокман Т.В., Попелюк М.-О.В. Розподіл антигенів HLA-системи в дітей, хворих на виразкову хворобу. "Здоров'є ребенка" 2015; 62: 10-14).
- Kunstmann E, Hardt C, Treitz H: In the European population HLA-class II genes are not associated with Helicobacter pylori infection. Europ J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(1), 49-53.
- Curie-Cohen M: A Note on Relative Risks. Tissue Antigens, 1977, 9(1), 59-61.
- Bengtsson BO, Thomson G: Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. Tissue Antigens, 1981, 18(5), 356-363.
- Perri F, Piepoli A, Quitadamo M: HLA-DQA1 and -DQB1 genes and Helicobacter pylori infection in Italian patients with gastric adenocarcinoma. Tissue Antigens, 2002, 59(1), 55-57.
- Durare R, Carvalho C, Pereira C [et al.]: HLA class II alleles as markers of tuberculosis susceptibility and resistance. Rev Port Pneumol, 2011, 17(1), 15-19.
- Tanwandee T, Wanichapol S, Vejbaesya S: Association between HLA Class II Alleles and Autoimmune Hepatitis Type 1 in Thai Patients. J Med Assoc Thai, 2006, 89(5), 73-78.
- Lutay M.I., Havrylenko T.I., Minchenko Zh.M. [et al.] Immunopathological reactions and immune genetic factors of ischemic heart disease. Zhurn.AMN Ukrayiny 2010; 16: 245-261. Ukrainian: (Лутай М.І., Гавриленко Т.І., Мінченко Ж.М. [та ін.]. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця. Журн. АМН України 2010; 16: 245-261).
- De Block CE, De Leeuw IH, Rooman RP: Gastric parietal cell antibodies are associated with glutamic acid decarboxylase-65 antibodies and the HLA DQA1*0501-DQB1*0301 haplotype in Type 1 diabetes mellitus. Diabetic med, 2000, 17(8), 618-622.
- Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I: Gastric Cancer and Human Leukocyte Antigen: Distinct DQ and DR Alleles Are Associated with Development of Gastric Cancer and Infection by Helicobacter pylori. Cancer Research, 2001, 61(6), 2684-2689.
- Herrera-Goepfert R, Yamamoto-Furusho KJ, Onate-Ocana LF [et al.]: Role of the HLA DQ locus in the development of chronic gastritis and gastric carcinoma in Mexican patients. World J Gastroenterol, 2006, 12(48), 7762-7767.
- Du YP, Deng CS, Lu DY: The relation between HLA DQA1 genes and genetic susceptibility to duodenal ulcer in Wuhan Hans. World J Gastroenterol, 2006, 6(1), 107-110.