

УДК 616.33/34–091–053.2

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ФЕНИЛТИОКАРБАМИДУ

Ю.Г. Волкова, Ю.М. Захаров, Л.А. Дулькин
e-mail: yunc@chel.surnet.ru

Южно–Уральский научный центр РАМН, г. Челябинск, Россия

Статья поступила 15 октября 2004 г.

Введение

В 1931 году А.Л. Фокс отметил [12], что одни обследуемые не ощущают вкус фенилтиокарбамида (ФТК), другие же считают его горьким, подобно хинину. Позднее было доказано, что способность ощущать вкус этого соединения наследуется по законам Менделя как простой доминантный признак. Отсутствие способности ощущать вкус ФТК наследуется как рецессивный признак. Имеется, однако, указание [12] на тот факт, что у гетерозигот (Tt) способность ощущать вкус фенилтиокарбамида также сохраняется, хотя у них порог чувствительности к этому веществу выше, чем у гомозигот [TT] (T — доминантный признак, t — рецессивный признак).

Ю.Г. Рычковым и С.Р. Бородиной [10, 11] была выдвинута и затем подтверждена на семейных и популяционных материалах гипотеза множественных аллелей в наследовании чувствительности к ФТК. В результате долговременных повторных наблюдений за порогами чувствительности гиперсенситивных лиц, а также накопления посемейных данных с последующим проведением генетического анализа было доказано, что, во-первых, гиперсенситивность человека к ФТК является исключительно стабильным индивидуальным физиологическим признаком, а во-вторых, распределение чувствительности к ФТК в потомстве при известном типе родителя соответствует схеме трехаллельного аутосомного контроля чувствительности к ФТК. Показано, что гиперсенситивность определяется наличием особого аллеля T_2 , доминантного по отношению к аллелю t и кодоминантного к ранее известному аллелю T , который предложено обозначать T_1 [10].

Было установлено [13], что гомозиготы по рецессивному гену неспособности ощущать горький вкус фенилтиокарбамида, предрасположены к узловатому зобу.

Другой группой исследователей [14] были получены данные о преобладании доминантно чувствительных ко вкусу ФТК среди больных дуоденальной язвой.

Однако в доступной нам литературе отсутствовали описания морфо–функциональных изменений, регистрируемых в двенадцатиперстной кишке и сведения о клиническом течении заболеваний двенадцатиперстной кишки, у разных носителей вкусовых ощущений фенилтиокарбамида. Выяснение этих вопросов и стало целью нашей работы.

Для решения поставленных в работе задач нами проведено обследование 65 детей, больных с гастродуоденальной патологией. Из них 7–11 лет 24 человека, 12–15 лет — 41 человек. Все дети поступали в стадии обострения процесса в гастродуоденальной зоне. С целью уточнения диагноза и для выявления инфицированности хеликобактером, всем этим пациентам была проведена ФГС с биопсией из антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Все дети обследовались до лечения. Расчет ожидаемых численностей в малых выборках проводился по закону Кастла — Харди — Вайнберга [6].

1. Методика исследования

Вкусовую чувствительность к фенилтиокарбамиду определяли методом Харриса и Калмуса [13] в модификации Ю.Г. Рычкова и С.Р. Бородиной [10]. Использовали серию разведений ФТК в прогрессии $2,60 \times 2^{-n}$ г, где n — число разведений, с использованием 29 разведений ФТК, вместо стандартных 14. Для приготовления исходного раствора № 1 растворяли в 1 л дистиллированной воды 1,3 г Фенилтиокарбамида. Последующие разведения были двукратными в геометрической прогрессии. В 1 мл последнего разведения содержалось 19×10^9 молекул фенилтиокарбамида. Под № 30 находился флакон–контроль с дистиллированной водой. 0,25 мл каждого раствора наносились на область корня языка обследуемого, где сгруппированы специфические воспринимающие горечь рецепторы. Последним предлагался раствор с дистиллированной водой для контроля. Каждое испытание начиналось с использования раствора с наибольшим разведением препарата фенилтиокарбамида и прекращалось при появлении первого четкого ощущения вкуса горечи.

2. Результаты

По чувствительности к фенилтиокарбамиду дети с гастродуоденальной патологией разделились на три группы (табл. 1):

1. «Нечувствительные» (с генотипом: tt):
до пробы № 5, 12 человек — 18,75 %.
2. «Среднечувствительные» (с генотипом: $T_1t+T_1T_1$ и $T_1t+T_1T_1$):
пробы с № 6 до № 17, 19 человек — 29,69 %.
3. «Гиперчувствительные» (с генотипом: $T_2t+T_2T_2$):
пробы с № 18 до № 29, 33 человека — 51,56 %.

Для сравнения мы исследовали распространенность сенситивности к ФТК среди здоровых детей города Челябинска (контрольная группа). Для этого у 560 старшеклассников (336 девочек и 224 мальчиков) мы определяли вкусовую чувствительность к горечи фенилтиокарбамида по методу Харриса и Калмуса [13] в модификации Ю.Г. Рычкова и С.Р. Бородиной [10].

Таблица 1

Процентное распределение генотипов чувствительности к фенилтиокарбамиду среди здоровых детей и детей с гастродуоденальной патологией.

Фенотипы	Генотипы	Здоровые дети	Дети с гастродуоденальной патологией
«Нечувствительные» к ФТК дети	tt	43,4 %	18,5 %
«Среднечувствительные» к ФТК дети	$T_1t+T_1T_1$ и $T_1t+T_1T_1$	47,5 %	29,2 %
«Гиперчувствительные»	$T_2t+T_2T_2$	9,1 %	52,3 %

В группе здоровых обследованных преобладают «среднечувствительные» и «нечувствительные» к ФТК дети. Тогда как, среди детей с гастродуоденальной патологией имеет место преобладание пациентов с «гиперчувствительностью» к ФТК (табл. 2).

Таблица 2

Частота аллелей локуса ФТК среди здоровых детей и детей с гастродуоденальной патологией

Аллели локуса ФТК	Здоровые дети	Дети с гастродуоденальной патологией
t	0,647	0,443
T_1	0,274	0,153
T_2	0,079	0,404

При сравнении со здоровыми детьми у группы пациентов с гастродуоденальной патологией отмечается значительное преобладание аллеля T_2 локуса ФТК (ответственного за «гиперчувствительность» к ощущению горечи фенилтиокарбамида). А для условно здоровых детей характерна более высокая частота аллеля t локуса ФТК, чем у детей с гастродуоденальной патологией.

Хроническая гастродуоденальная патология имеет свои клинические, функциональные, эндоскопические и морфологические особенности во всех группах пациентов, различающихся вкусовой чувствительностью к ФТК.

В группе «гиперчувствительных» к ФТК детей достоверно чаще встречался «бактериальный хеликобактер — ассоциированный хронический гастрит», по Сиднейской классификации. В этой группе, по сравнению с двумя остальными группами, преобладали дети с диагнозами: «умеренный гастрит», «эрозивный гастрит», «эрозивный бульбит», «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки». Это подтверждает данные А.В. Новиковой и др. [9] о том, что для хеликобактер-ассоциированного хронического гастродуоденита характерно образование эрозий и язв на слизистых оболочках желудка и двенадцатиперстной кишки. В эндоскопической картине воспалительных признаков слизистой оболочки желудка больных детей группы «гиперчувствительных» по ФТК, так же достоверно преобладали признаки, характерные для наличия хеликобактера и гиперсекреции соляной кислоты, а именно: усиление сосудистого рисунка слизистой, наличие зернистости в слизистой оболочке желудка и слизи в его содержимом.

Среди морфологических изменений у детей этой группы, достоверно преобладали: наличие активности воспалительного процесса, лейкопедез в слизистой оболочке желудка, наличие лимфофолликулов в слизистой оболочке желудка, отека стромы валиков в слизистой оболочке желудка, присутствие ретенционных кист в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, присутствие в лимфо-плазмноклеточной инфильтрации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки эозинофильных гранулоцитов. Все вышеуказанные признаки хронического воспаления слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки характерны для хеликобактерных гастродуоденитов.

Таким образом, в группе «гиперчувствительных» к ФТК пациентов, в слизистой оболочки желудка, достоверно чаще, по сравнению с другими группами, встречается хеликобактер. Об этом свидетельствует и наличие прямой корреляционной связи между концентрацией ФТК, воспринимаемой на вкус и обсемененностью хеликобактером слизистой оболочки желудка.

В группе «среднечувствительных» ко вкусу ФТК оказались представлены дети с наиболее простыми формами гастродуоденитов.

Среди жалоб в этой группе преобладали следующие: чувство тяжести, распирание после еды в эпигастральной области, редкая изжога, что может являться симптомами дуодено-гастральный рефлюкса, который достоверно чаще встречался в этой группе.

В эндоскопической картине патологии слизистой оболочки желудка больных данной группы, достоверно преобладали: очаговая гиперемия, наличие желчи в содержимом желудка. Среди морфологических изменений наблюдались: эозинофильные гранулоциты в лимфо-плазмноклеточной инфильтрации слизистой оболочки желудка, обсемененность слизистой оболочки желудка прямыми палочками «неизвестной» этиологии. Возможно, усиление инфицирования слизистой оболочки желудка неидентифицированной флорой (прямыми палочками), вызывала сенсibilизацию слизистой оболочки желудка, что проявлялось инфильтрацией эозинофилами. Однако, это предположение нуждается в специальном исследовании.

Ультразвуковое исследование показало достоверное преобладание гипокинетической дискинезии желчных путей у пациентов «среднечувствительных» ко вкусу ФТК. Подобная дисфункция желчных путей образуется при длительном нарушении моторики желчных путей. Двигательная и секреторная функции желчного пузыря снижаются и преобладают гипокинетические дискинезии [2]. Данные функциональные нарушения возникают в результате преобладания симпатической сигнализации, повышения секреции гормонов глюкагона, кальцитонина, антихолецистокинина. Растяжение желчного пузыря способствует выделению антихолецистокинина, тормозящего образование в двенадцатиперстной кишке холецистокинина, в результате чего моторика желчного пузыря замедляется [2]. В этой группе больных гастродуоденальная патология, оставаясь ведущей, не имеет яркой клинической картины.

В группе детей, «нечувствительных» ко вкусу фенилтиокарбамида, обращает на себя внимание встречаемость заболеваний, с возможной генетической природой и врожденной патологией, не относящихся к гастродуоденальной зоне. Только в этой группе встречались такие

заболевания как муковисцидоз, синдром Аллджилла, долихосигма, глютенная энтеропатия. По данным ультразвукового обследования, в данной группе больных преобладает количество детей с нормальным тонусом желчных путей.

Гастродуоденальная патология в группе «нечувствительных» к ФТК, в большей степени, были сопутствующей, основному заболеванию пациентов. Достоверным оказалось преобладание в группе «нечувствительных» к ФТК, детей с диагнозом «поверхностный гастрит» в сравнении с двумя остальными группами. При эндоскопических и морфологических исследованиях в этой группе обнаружены, минимальные проявления воспаления со стороны слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки.

3. Обсуждение

В последнее время уделяется особое внимание изучению влияния хеликобактера, его агрессивных свойств на развитие гастродуоденитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2, 5]. Хотя для развития инфекционного процесса важны не только агрессивные свойства возбудителя, но и защитные системы самого макроорганизма.

Полученные нами результаты, позволяют высказать предположение, что у пациентов «гиперчувствительных» к горечи фенилтиокарбамида, фенотипические проявления аллеля T_2 локуса ФТК, выражаются снижением устойчивости к воздействию хеликобактера на слизистые оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Это создает предпосылки для проникновения в них хеликобактера.

Важным фактором для внедрения хеликобактера, развития гастродуоденальной патологии, является нарушение равновесия между факторами агрессии и факторами защиты. Большую роль в регуляции процессов поддержания целостности, восстановления при острых или хронических повреждениях слизистой оболочки желудочно–кишечного тракта играют цитокины, простагландины, в частности группы E_1 и E_2 , система интерферонов [8]. Возможно, что у «гиперчувствительных» к ФТК имеет место дефицит одного или нескольких факторов защиты слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки. Аллель T_2 локуса ФТК может быть сцеплена с геном, кодирующим определенный фактор защиты. Таким образом, уже до инфицирования хеликобактером, у пациентов с аллелью T_2 локуса ФТК, «гиперчувствительных» к фенилтиокарбамиду, существует слабое звено в защите слизистых желудка и двенадцатиперстной кишки.

Реализация факторов агрессии хеликобактера происходит лишь при нарушении репаративной регенерации эпителия слизистой желудка, в результате расстройств нервной и гуморальной регуляции деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, а также вследствие адгезии хеликобактера на клетки эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с формированием локального иммунного ответа и развитием характерной воспалительной реакции, проявляющейся гиперемией, отеком и нарушением трофики воспаленного участка слизистых оболочек [2].

У большинства детей с хроническим гастродуоденитом выявляются сочетанные с ним поражения гепатобиллиарной системы [4]. Так, дискинезии желчевыводящих путей отмечаются у 3/4 детей, страдающих хроническим гастродуоденитом [3], у 70 % он протекает по гипомоторному типу [7].

Одним из сопутствующих заболеваний, в группе «гиперчувствительных» к горечи фенилтиокарбамида является «дискинезия желчевыводящих путей по гиперкинетическому типу». Считается, что на начальных стадиях заболевания преобладают гиперкинетические формы дискинезии желчного пузыря [2]. Ритмическая активность желчного пузыря и его сфинктеров, состояние протоков регулируется вегетативной нервной системой, преобладание тонуса вагуса способствует возбуждению моторики (гиперкинезии) желчного пузыря и гипотонии (недостаточности) сфинктерного аппарата. Одним из основных патогенетических механизмов формирования дискинезии является вегетоневроз, приводящий к дискоординации — сокращениям желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Важным механизмом формирования дискинезий считается гормональный, поскольку в регуляции желчеотделения большую роль играют гастроинтестинальные гормоны. Холецистокинин–панкреоземин, секретин, гастрин, гормоны гипофиза усиливают сократительность желчного пузыря и расслабляют сфинктер Одди. В противоположность им глюкагон, кальцитонин, антихолецистокинин тормозят моторику желчного пузыря. В физиологических условиях процессы торможения и возбуждения моторики желчного пузыря саморегулируются. Неблагоприятные факторы, влияя на вегетативную нервную систему и гормональную регуляцию, приводят к нарушениям моторики желчевыводящих путей [2]. При ультразвуковом

исследования желчного пузыря и желчных путей у обследованных детей, установлено наличие гипертонуса желчного пузыря. Так же среди жалоб в группе «гиперчувствительных» к ФТК достоверно преобладали: редкая изжога и повышенный аппетит, что является достоверными признаками этой патологии [2]. Одним из механизмов, «запускаемых» хеликобактером, посредством монохлорамина, образующегося в слизистой оболочке желудка, является усиление избыточной парасимпатической импульсации (по типу висцеро–висцерального рефлекса). Это приводит к дискинезии желчевыводящих путей, но не затрагивает работу печени. Нормальное функционирование печени подтверждается уровнем АЛТ, АСТ в сыворотке крови в группе «гиперчувствительных» к ФТК. Он меньше, чем в двух остальных группах, но находится в нормальных пределах. Об этом же свидетельствуют и нормальные показатели уровня железа в крови, диаметр эритроцитов, содержание альбуминов в плазме крови, альфа–амилазы крови, бетта–липопротеидов крови, сахара крови, билирубина и тимоловой пробы. При клиническом обследовании детей в группе с «гиперчувствительностью» к ФТК, достоверными симптомами стали: болезненность в точках Губергрица и Дежардена, что может косвенно указывать на начальные воспалительные процессы в поджелудочной железе. Однако, достоверного подтверждения панкреатитов лабораторными методами, на данном этапе болезни, выявлено не было.

Заключение

У пациентов в группе «гиперчувствительных» к ФТК отмечается наибольшее число пациентов с тяжелыми формами гастродуоденальной патологии. В этой группе достоверно преобладали дети с диагнозами: «эрозивный гастрит», «эрозивный бульбит», «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки». У больных данной группы отмечались наиболее выраженные морфологические изменения слизистых оболочек желудка. А так же в этой группе чаще, чем двух остальных группах встречались хеликобактерные хронические гастродуодениты. По–видимому, аллель T_2 локуса ФТК может являться фактором риска, влияющим на снижение защитных свойств в слизистой оболочке желудка от хеликобактерной инфекции.

В группе «среднечувствительных» к ФТК оказалось больше детей с патологией желчевыводящей системы, по–сравнению с двумя остальными группами. В этой группе гастродуоденальная патология, оставаясь ведущей, не имела яркой клинической картины.

В группе «нечувствительных» к горькому вкусу ФТК имело место преобладание детей с гастродуоденальной патологией на фоне наследственных или врожденных заболеваний.

Список литературы

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни: что известно и что узнать предстоит // Материалы 5–й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Омск, 1997. С. 3–5.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. Харьков, 2000. 527 с.
3. Берлин Л.Б. Атлас патологий гистологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Л.: Медицина. Ленингр. отд–ние, 1975. 165 с.
4. Боровка Е.В. Болезни печени и желчных путей. Горький, 1981. С. 45–46.
5. Логинов К.В. Патофизиология желудочных язв // Патофизиология и экспериментальная терапия, 1997. № 4. С. 37–40.
6. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. М., 1978.
7. Назаренко О.Н. Дисбактериоз кишечника у детей с гастродуоденитом и сопутствующим хроническим колитом // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Сборник материалов 6–й конф. М., 1999. С. 101–102.
8. Нестерова И.В. Система интерферонов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Аллергология и иммунология, 2003. Т. 4, № 2. С. 32–36.
9. Новикова А.В. Морфологическая и иммунологическая характеристика хронических гастродуоденитов у подростков // Арх. патологии, 1994. Вып. 3. С. 23–27.
10. Рычков Ю.Г. Гиперсенситивность к фенилтиокарбамиду в одном из изоляторов Сибири // Генетика, 1969. Т. 5, № 3.
11. Рычков Ю.Г. Дальнейшие исследования по генетике гиперсенситивности к фенилтиокарбамиду у человека (экспериментальные, популяционные и семейные данные) // Генетика, 1973. Т. 9, № 7. С. 141.
12. Fox A.L. Taste blindness // Science (Suppl.), 1931. Vol. 73. P. 14.
13. Harris H., Kalmus H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (PTC) // Ann. Eugenics, 1949. Vol. 15. P. 24.
14. Kaplan A.R. Differential taste sensitivities in duodenal and gastric ulcer patients // Gastroenterology, 1964. Vol. 47. P. 604.