

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ИХСАНОВ САБИТ ДАУТОВИЧ

**ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ  
ГЕНОВ IL-1 $\beta$  и IL1RN НА ТЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
И ЭРОЗИВНОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сергиенко Диана Фикретовна

Астрахань – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эпидемиологические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на современном этапе	14
1.2. Современные аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей	17
1.3. Влияние цитокиновой регуляции на эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у детей	25
1.4. Анализ генетических полиморфизмов генов иммунного ответа на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Материалы исследования	38
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Клинико-anamнестический метод	41
2.2.2. Стандартные методы исследования	42
2.2.3. Иммунологические методы исследования	43
2.2.4. Молекулярно-генетические методы исследования	44
2.2.5. Статистические методы анализа	46
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ	48
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ IL-1 $\beta$ И IL-8 У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНЫМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ	65
4.1. Клинико-диагностическое значение уровней IL-1 $\beta$ в секрете желудка и сыворотке крови у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами	65
4.2. Клинико-диагностическое значение уровней IL-8 в секрете желудка и сыворотке крови у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами	68

ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ IL-1 $\beta$ , IL1RN ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ	71
5.1. Влияние генетического полиморфизма C (+3953) T IL-1 $\beta$ на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивном гастродуодените у детей	71
5.2. Влияние генетического полиморфизма (-511C/T) IL-1 $\beta$ на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивном гастродуодените у детей	81
5.3. Влияние генетического полиморфизма IL1RN VNTR на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивном гастродуодените у детей	92
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS16944, C+3953T ГЕНА IL-1 $\beta$ И ПОЛИМОРФИЗМА RS223466 ГЕНА IL1RN У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ	105
ГЛАВА 7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ	109
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	116
ВЫВОДЫ	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Анкета обследуемого ребенка	163
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Клинический случай 1	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Клинический случай 2	168

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Поражения органов гастродуоденальной зоны представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, формирование которых происходит в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов. На сегодняшний день хронические гастродуодениты (ХГД) и язвенная болезнь (ЯБ) занимают лидирующие позиции в педиатрической гастроэнтерологии вследствие неуклонного роста распространенности, дебюта в раннем детском возрасте, рецидивирующего течения, вероятности развития осложнений и коморбидных состояний, влияния на психологическое, эмоциональное и физическое здоровье ребенка со снижением качества жизни [5; 7; 12; 14; 21; 33; 47; 82; 95].

Полагают, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) имеет стадийность в развитии, начиная с реализации функциональных расстройств, в дальнейшем формируя гастродуоденит и завершая процесс язвенным поражением [7; 14; 71].

Причины возникновения, механизмы реализации физиологических поломок у детей во многом идентичны как при ХГД, так и при ЯБ [12; 26; 59; 154]. Дискутабельно положение о том, что больные с ХГД являются угрожаемыми по риску развития ЯБДПК, поскольку их объединяет общность этиопатогенетических механизмов, абдоминальные проявления с секреторными и моторными нарушениями [92]. В то же время, согласно современным медицинским обзорам, девиация в реализации ЯБ или эрозивного гастродуоденита (ЭГД), при несомненной общности патогенетических механизмов, во многом ассоциирована с генетически предопределенными особенностями реагирования (выраженность цитокинового ответа, уровень кислотности и бикарбонатов слизистой желудка) стенкой желудка и двенадцатиперстной кишки

на этиологические факторы, при этом, по различным данным, вклад генетических предикторов в этиопатогенезе ЯБДПК составляет от 10,5 до 50% [1; 3; 97]. Генетические механизмы могут участвовать как в реализации заболевания, так и определять эффективность проводимой терапии [90]. Активными участниками воспалительного процесса, предопределяющими его исход, являются представители семейства интерлейкинов, концентрация и активность которых обусловлена степенью экспрессии множества генов [52; 102; 148]. Обобщая сведения о влиянии изменения нуклеотидной последовательности генов семейства интерлейкина  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) на риск формирования и течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей, следует признать данное направление наиболее актуальным [58; 40].

Однако, проведенный анализ литературных материалов свидетельствует о том, что количество исследований по изучению значимости полиморфизмов генов-кандидатов в реализации язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ограничено, и большинство из них проведено за рубежом [70; 73; 91]. Результаты отличаются в зависимости от этнических характеристик обследуемых групп и иногда являются противоречивыми. Работы отечественных ученых по данной проблематике единичны и в основном посвящены взрослой когорте пациентов [8; 70]. В тоже время, уточнение генетических предикторов риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в коллаборации с особенностями клинической картины и вариабельностью иммунного реагирования может способствовать созданию персонализированных алгоритмов прогноза риска развития заболевания и его осложнений, а также предопределять степень эффективности проводимой терапии [21; 28; 70].

Отсутствие на амбулаторном и госпитальном этапах методов прогнозирования риска развития ЯБ у потенциального пациента вызывает ряд вопросов по усовершенствованию лабораторно-инструментального обследования. В связи с этим создание простого информативного алгоритма, основанного на достоверных клинических, иммунологических и генетических

маркерах, будет способствовать повышению качества лечения больных, совершенствованию методов диспансерного учета и улучшению персонифицированной тактики ведения детей группы высокого риска как на первом, так и на втором этапах оказания медицинской помощи.

### Степень разработанности темы исследования

Медицинская литература содержит работы, посвященные изучению клинико-anamnestических особенностей течения ЯБ и ЭГД у детей различного возраста в контексте хеликобактерной инфекции, а также рассматривающие ее влияние на прогноз заболевания. Ранее российскими и зарубежными учеными были описаны закономерности локального и системного иммунного ответа при контаминации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), осуществляемого посредством ансамбля про- и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 10 (IL-10), интерлейкин 4 (IL-4) [1; 11; 25; 43; 50; 90; 101; 124; 132; 148; 186]. В научных исследованиях подчеркивается, что при эрозивно-язвенном поражении верхних отделов ЖКТ у подростков и пациентов старше 18 лет в реализации процессов воспаления двенадцатиперстной кишки и слизистой оболочки желудка ведущая роль принадлежит цитокиновой дисрегуляции [58; 73; 92; 103; 148; 166; 187; 182]. В то же время публикации, освещающие развитие локального иммунного воспаления слизистой ЖКТ среди детей с заболеваниями ЯБДПК и ЭГД с учетом клинической картины и вариабельности этиологических факторов, а также возрастных особенностей, отсутствуют.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на иммуногенетических механизмах возникновения заболеваний, в том числе и эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у детей. В медицинской литературе имеются работы, посвященные изучению биаллельных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ , его рецептора на фенотип ЯБ и гастродуоденитов в зависимости от пола, этнической и географической принадлежности преимущественно во

взрослой когорте больных. Существуют фрагментарные исследования по изучению фенотипассоциированных влияний variability генетической последовательности IL-1 $\beta$  и его рецептора на риск формирования ЯБ в детской популяции больных. Опубликован ряд работ, освещающих взаимосвязи генетических полиморфизмов гена IL-1 $\beta$  и IL1RN между собой и их влияние на степень эффективности проводимой терапии, на риск реализации коморбидной и мультиморбидной патологии у детей с ЯБДПК. Изучение в детской популяции данных полиморфизмов является крайне важным в связи с различными сроками реализации генетической информации в патогенезе заболевания.

### Цель исследования

Повысить эффективность прогнозирования риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей на основе интегративного анализа клиническо-anamnestических, иммунобиохимических и молекулярно-генетических детерминант.

### Задачи исследования

1. Уточнить этиологические факторы и изучить особенности клинической картины у детей с ЯБДПК и ЭГД.
2. Определить клиническую значимость изменения уровней IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД.
3. Изучить полиморфизмы C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR IL1RN во взаимосвязи с клиническо-anamnestическими особенностями и показателями лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с ЯБДПК и ЭГД.

4. Изучить влияние межгенных взаимосвязей полиморфизмов C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN на вероятность возникновения ЯБДПК и ЭГД.

5. Создать математическую модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей на основании комплексной оценки выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов.

### Научная новизна

Изучены этиопатогенетические факторы и особенности клинической картины у детей с ЯБДПК и ЭГД.

Определена клиническая значимость изменения уровней IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД с учетом фазы или периода заболевания.

Изучены полиморфизмы C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR IL1RN во взаимосвязи с клинико-anamnestическими особенностями и показателями лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с ЯБДПК и ЭГД. Определено влияние межгенных взаимосвязей полиморфизмов C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL-1RN на риск реализации ЯБДПК.

Создана математическая модель индивидуального прогноза риска формирования различных нозологических форм поражений верхних отделов ЖКТ у детей на основании статистически значимых фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов.

### Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования было конкретизировано научное представление о ведущих механизмах развития и способах иммунного ответа при ЭГД и



ЯБДПК у детей разных возрастных периодов, что послужит теоретико-методологической основой для дальнейшего построения плана диагностического поиска заболевания.

Практическая значимость работы определяется возможностью создания индивидуального прогноза риска развития эрозивного и язвенного поражения органов гастроинтестинальной зоны в зависимости от присутствия предрасполагающих или протективных генетических маркеров. Обоснована необходимость изучения показателей цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 для уточнения фазы/периода воспалительного процесса, что особенно важно при малосимптомном течении заболеваний. На основании полученных данных построена математическая модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей, имеющая высокий уровень показателей чувствительности и специфичности.

#### Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стало решение научно-практических задач, общие и частные методологические принципы с использованием стандартных и специально разработанных алгоритмов. В соответствии с дизайном исследования установлена репрезентативная группа, в которую были включены 100 пациентов, обследованных как стандартными методиками, включая сбор клинико-anamнестических данных, проведение лабораторных и инструментальных методик, так и специальными научно-исследовательскими методами, определившими структуру и концепцию исследования (определение уровня IL-1 $\beta$  и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка методом иммуноферментного анализа (ИФА), генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов IL-1 $\beta$ , IL1RN с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Полученные результаты представленного исследования были изучены

с помощью современных статистических методик, использование которых было продиктовано целью работы, ее задачами и основными характеристиками исходных данных. В основу работы положены как отечественные, так и международные законодательные нормы, отражающие юридические и этические стороны исследований в сфере медицины.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведенное исследование доказывает, что ЯБДПК и ЭГД в детском возрасте характеризуются трансформацией клинических проявлений в сторону слабовыраженного болевого и диспепсического синдрома, омоложения нозологической формы (начиная с 3-летнего возраста), встречаемости хеликобактерной инфекцией в 50 % случаев, преимущественно редкими рецидивами при ЯБДПК и обострениями при ЭГД, неосложненным течением.

2. Изменение уровней IL-1 $\beta$  и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД характеризуются параллелизмом и ассоциированы с фазой заболевания.

3. Установлено влияние полиморфизма C(+3953) T гена IL-1 $\beta$  на развитие ЯБДПК у детей. Выявлено предрасполагающее действие гомозиготного генотипа TT к формированию ЯБДПК у детей, ассоциированное с наследственной предрасположенностью по заболеванию. Определена протективная роль дикого гомозиготного генотипа CC в формировании ЯБДПК у детей. Доказано, что генотип TT полиморфизма C(-511) T гена IL-1 $\beta$  оказывает протективное влияние на формирование ЯБДПК в младшей возрастной группе (до 12 лет) и развитие коморбидности дисфункции сфинктера Одди, в то время как у носителей дикого аллеля в гомозиготном состоянии повышается риск наследственной передачи ЯБДПК. Определено влияние генотипов полиморфизма VNTR гена IL1RN, содержащих мутантный аллель 2, на возникновение ЯБДПК у детей младшего возраста.

4. Выявлены гаплотипы и варианты трехфакторного взаимодействия между генотипами (+3953С/Т), (С+511Т) IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN, предрасполагающие к формированию ЯБДПК и ЭГД у детей.

5. Значимыми предикторами развития ЯБДПК у детей являются мужской пол, возраст ребенка, а также биаллельные полиморфизмы С(-511) Т и С(+3953) Т гена IL-1 $\beta$ , на основании которых построена математическая модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК, имеющая хорошие показатели чувствительности и специфичности.

### Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов достигнута достаточным количеством выборки (100 детей с ЯБДПК и ЭГД в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней и 100 детей группы контроля, соответствующих по возрасту основной когорте), реализацией основных методов исследования и использованием современных методов статистического анализа. Материалы исследования проанализированы и верифицированы статистической обработкой информации с применением методов, адекватных задачам научно-исследовательской работы. Основные положения, выносимые на защиту, рекомендации и выводы обусловлены логикой работы, вытекают из детального анализа полученных в исследовании данных.

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедр факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, 2024).

### Публикации

Основные положения представленного диссертационного исследова-

ния нашли отражение в научной периодике: «Archiv Euromedica» (2020), «Современные проблемы науки и образования» (2018, 2024), «Успехи современной науки» (2017), «Астраханский медицинский журнал» (2019, 2020), «Прикаспийский вестник медицины и фармации» (2024), «Фарматека» (2024).

Результаты исследования также представлены в сборниках «Актуальные вопросы современной медицины. Материалы Международной конференции Прикаспийских государств» (2017, 2018). Содержание диссертации в виде основных положений и выводов нашло отражение в 11 публикациях, в том числе 5 работ вышли в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья – в Web of Science.

### Объем и структура диссертации

В состав работы, занимающей 169 страниц, вошло введение, обзор литературы, материалы и методы, пять глав авторских наблюдений, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации. Заключает текст перечень использованных источников, в который вошли 187 работ как российских (105), так и зарубежных (82) авторов. Кроме того, обширный иллюстративный материал включает в себя 12 рисунков и 75 таблиц.

### Внедрение результатов работы

Предложенный алгоритм прогноза был интегрирован в практику работы гастроэнтерологического отделения и кабинета гастроэнтеролога консультативного приема ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Кроме того, внедрен в работу в кабинете гастроэнтеролога консультативной поликлиники ГБУЗ АО «ДГП № 3».

Теоретическая составляющая диссертационного исследования была использована при подготовке к практическим и семинарским занятиям сту-

дентов IV и V курсов педиатрического факультета, клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### Личный вклад автора

По всем разделам диссертационного исследования автор лично планировал и осуществлял работу. А именно – диссертант проводил сбор клинического материала, реализовывал основные инструментальные методы исследования, осуществлял статистическую обработку полученных данных, их интерпретировал, оформлял в виде рукописи. Совместно с научным руководителем были написаны статьи и тезисы в научные медицинские издательства.

#### Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование осуществлено согласно плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на современном этапе

Общепризнано, что одним из значимых и трудноразрешимых вопросов как социального, так и медицинского характера в современной медицинской практике является ЯБДПК. Это обусловлено повышенным риском ранней манифестации и инвалидизации; широкой степенью распространенности; спецификой клинического течения; вероятностью возникновения осложнений, представляющих опасность для жизни пациентов; нарушением качества их жизни [3; 5; 7; 10; 12; 14; 21; 53; 74; 117; 123].

Как известно, для ЯБДПК характерно начало заболевания преимущественно в школьном возрасте: первые проявления выраженного, типичного болевого синдрома специалисты фиксируют у пациентов 7–9 лет. При этом у девочек пик заболеваемости отмечают в 9–11 лет, а у мальчиков – в 12–14 лет. В то же время современные медики отмечают специфику течения ЯБ, проявляющуюся в трансформации морфогенеза. Речь идет о безболевого варианте или слабосимптомном течении заболевания (это отмечают более 5% больных); о нивелировании сезонных обострений; о частоте проявлениях осложнений; о снижении эффективности элиминационной терапии или устойчивости к ней [14; 77]. Распространенность ЯБ в детской популяции значительно колеблется в различных странах мира. Анализ многолетней динамики заболеваемости ЯБ показал, что в Российской Федерации (РФ) за последние годы наблюдается уверенный тренд снижения. Согласно эпидемиологическим данным, в России заболеваемость ЯБ желудка и ЯБДПК находится в пределах 157,6 случаев на 100 тыс. детского населения [7; 13; 14; 16; 17; 32 53; 66]. Отмечено, что среди заболеваний, связанных с органами пищеварения, эрозивно-язвенные поражения составляют 1,6% в удельном весе,

а в массе патологий желудка и ЯБДПК – 2,7%.

У детей школьного возраста ЯБ встречается в 7 раз чаще, чем у дошкольников. Согласно данным, представленным С.В. Бельмером с соавторами, частота данной патологии у детей старше 7 лет составляет 2,7 случаев на 1 тыс. детского населения, в то время как у пациентов младшего возраста – 0,4 эпизода на 1 тыс. детского населения соответственно [13]. При этом поражение двенадцатиперстной кишки у детей развивается в несколько раз чаще, чем желудка. Согласно данным автора, преимущественно язвенный дефект был расположен в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки (81–87%), в желудке – у 11–13% пациентов. Двойная локализация поражения была отмечена лишь в 5% случаев. Выявлены и гендерные различия: до периода полового созревания мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой, но в дальнейшем ЯБ чаще страдают юноши [17; 24; 112; 125].

Крайне неоднозначные эпидемиологические сведения представлены в разных регионах РФ. Так, по данным Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, распространенность ЯБ в детской популяции составляет  $1,6 \pm 0,1$  на 1 тыс. детей [26].

Официальные статистические данные по Самарской области говорят о том, что доля ЯБДПК у детей превышает 3,0% [17]. В процентном отношении количество больных ЯБ в Волгоградской области варьирует от 2,4 до 3,9% с учетом возрастного аспекта. Возможно, низкий уровень диагностики заболевания в регионе ассоциирован с меньшей обращаемостью населения за медицинской помощью, недостаточностью медицинского оборудования и специалистов в районах области, малой доступностью дополнительных методов исследования в связи с низким экономическим уровнем населения [14; 30; 53; 91].

По мнению зарубежных клиницистов, ЯБ у детей распространена по всему миру, хотя встречается значительно реже, чем во взрослой популяции [113; 128; 133; 157; 159; 181; 183].

Весьма интересны данные, полученные учеными при мультицентровом Европейском исследовании, посвященном изучению распространенности ЯБ у детей [136; 154; 156; 172].

По данным 19 европейских медицинских центров, из 694 обследованных детей с различными формами поражения ЖКТ эрозивно-язвенные поражения были диагностированы в 8,1% случаев и преимущественно у детей старше 10 лет.

К. Браун с соавторами в 2012 г. представил обзорные данные, основанные на результатах метаанализов обзорных статей. Согласно им, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ встречаются у детей европейских стран с расчетной частотой 8,1%, а в США – 17,4% [114].

Турецкими исследователями М. Uğraş и Е. Pehlivanoğlu обнаружена ЯБ у 13,2 % детей, которым проводилось эндоскопическое исследование [181].

Недавние исследования, проведенные в Тайване Х. Шу-Цзин и соавторами, показали, что из 1 234 эндоскопических обследований у 5,4% детей была выявлена ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки [174].

Проведенный в Центре эндоскопии больницы Шэнцзин Китайского медицинского университета ретроспективный анализ, охвативший 10-летний рубеж (с 2011 по 2021 г.), показал, что ЯБДПК является довольно распространенной патологией среди пациентов детского возраста и составляет 7,7% от всех обследованных больных [174].

Согласно данным израильских ученых О. Egbaria и соавторов [123], в стране наблюдается высокая распространенность и ранний дебют эрозивно-язвенных поражений ЖКТ. Ретроспективное исследование было проведено с января 2003 г. по май 2008 г., при этом был проанализирован 651 протокол диагностической фиброгастродуоденоскопии. В ходе ретроспективного анализа установлено, что эрозивно-язвенные поражения диагностировали у 22,5% госпитализированных детей (язвы – 6,8%, эрозии – 15,7%).

Ретроспективное исследование, проводимое El Mouzan Ml с соавторами в Саудовской Аравии в течение 10 лет (с 1993 по 2002 г.), показало, что у



около 5% детей из всех обследованных (521 ребенок), имевших симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, при эндоскопическом исследовании была диагностирована ЯБ [125; 165].

Таким образом, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости эрозивно-язвенных поражений в детской популяции во всем мире. В то же время распространенность данной патологии, а также динамическое наблюдение за изменением показателей заболеваемости ЯБ в Астраханской области недостаточно изучены. При этом базой для планирования и распределения коечного фонда в регионе может стать прозрачность и понятность эпидемиологических аспектов заболевания.

## 1.2. Современные аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей

ЯБ представляет собой заболевание, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением, полиэтиологичностью. Его возникновению способствует сочетание как экзо-, так и эндогенных факторов, последние из которых лидируют в формировании патологии (специфика обмена веществ, биохимические реакции и цитокиновая регуляция [71; 85; 92; 121; 170; 175], наследственная предрасположенность, типы эндокринной и нервной систем [94; 135] и др.).

Ученые достаточно давно изучают симптоматику и течение ЯБ, предлагая множество версий ее происхождения. Примечательно, что каждая подобная теория становилась одним из шагов исследования нейрогуморальных и анатомо-физиологических механизмов пищеварения. Сегодня всемирно известные постулаты «Нет кислоты – нет язвы» и «Нет *H. pylori* – нет язвы» подвергаются дискуссии, так как детальное и углубленное исследование язвенного дефекта способствует появлению новых вопросов и ставит под сомнение теории, высказанные учеными ранее [93; 130; 131].

Таким образом, вопросы этиологии и патогенеза ЯБДПК крайне диску-

табельны и нуждаются в обсуждении с объективных позиций доказательной медицины [16; 20; 139].

По современным представлениям, при воздействии триггерных неблагоприятных факторов (инфицирование *H. pylori*, долгосрочная реализация ошибок в порядке приема пищи, вредные привычки, психоэмоциональный стресс) осуществляется генетическая предрасположенность к формированию ЯБ [22]. Данные положения подтверждены и опубликованы в современных медицинских изданиях [7; 24; 26; 36; 119; 137].

Ученые подчеркивают важную роль наследственной предрасположенности как одной из значимых предпосылок для возникновения ЯБ, которая наследуется по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу, не имеющему гендерной привязки. По данным литературы, у пациентов детского возраста с ЯБДПК в 20–70% случаев имеются ближайшие родственники с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны.

Наследственная предрасположенность к патологическим трансформациям протеолитических свойств желудочного сока у пациентов юного возраста, у которых родители имеют дуоденальную язву, установлена современными исследователями [34; 47; 141; 149]. Учеными определен круг генетических факторов, обуславливающих возникновение деструктивно-воспалительных заболеваний ЖКТ:

- генетически обусловленная увеличением массы обкладочных клеток их гиперчувствительность к гастрину, рост образования пепсиногена-1 и нарушение гастродуоденальной моторики могут повлечь за собой возникновение повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка. Доказано, что рост содержания пепсиногена А в 3 раза повышает вероятность формирования ЯБДПК, а увеличение концентрации пепсиногена С также в 3 раза увеличивает опасность возникновения язвы желудка. Отметим, что у 57% кровных родственников и 50% пациентов с дуоденальной язвой диагностируют гиперпепсиногемию А, увеличивающую риск формирования гиперпепсиногемической формы ЯБДПК в 8 раз и наследующую-

ся по аутосомно-доминантному типу [103; 169]. Резистентность слизистой оболочки понижают недостаточность выработки секретируемого IgA и простагландинов, а также врожденный дефицит фукомукопротеидов слизи;

- группа крови 0 (1), положительный резус-фактор, наличие HLA-антигенов B5, B15, B35 и др. увеличивают вероятность заболевания ЯБДПК; полиморфизм гена цитокина TNF-альфа (TNF-alpha promoter single nucleotide polymorphism) [69; 73].

Сведения литературы позволяют утверждать, что генетические факторы стоят в числе ведущих факторов риска формирования ЯБДПК [10; 13; 20; 22; 35; 40; 129; 142]

Важную роль в этой ситуации играют маркеры генетической предрасположенности к ЯБ – врожденный дефицит @-1-антитрипсина (ингибитора протеолитических ферментов), «несекреторный статус» системы группы крови АВ0 и прочие. В научной литературе представлен модельный анализ данных, полученных от взрослых пациентов. Его результаты свидетельствуют о том, что возникновение ЯБ у таких больных обусловлено несколькими факторами, как генетическими (39% (32–47%)), так и внешней среды (61% (53–68%)), в число последних включают и воздействие *H. pylori* [93; 150].

В то же время некоторые авторы говорят об ассоциации ЯБ у больных старше 18 лет с присутствием в фенотипе отдельных антигенов гистосовместимости системы HLA (иммуногенетические факторы): A10 и B5, а также перекрестно реагирующих с ними B15 (раннее начало, осложненное течение) и B35 (благоприятное течение) [36; 44].

Следует напомнить, что данное исследование посвящено изучению нозологий в детской популяции, поэтому нельзя не учитывать и внешние факторы, влияющие на риск формирования подобных заболеваний у детей. Так, экзогенными факторами являются: нарушение режима (как дня, так и питания), пищевые недочеты, нервно-эмоциональное напряжение, прием еды всухомятку, включение в пищу рафинированных, не обладающих достаточной буферной способностью продуктов и т.д. [21].

Развитию язвенного дефекта способствует как сумбурный и продолжительный прием медикаментов, в которые входят отдельные антибиотики, салицилаты, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, так и нехватка витаминов, микроэлементов, белка, содержащихся в пище. Кроме того, свое влияние оказывают и иные этиологические факторы: присутствие очагов хронической инфекции, уменьшение сопротивляемости организма маленького пациента как следствие перенесенного заболевания, глистно-паразитарная инвазия [27; 53; 136; 147].

В 1983 г. австралийские ученые Б. Маршалл и Р. Уоррен открыли наличие инфекции *H. pylori* [10; 15; 69; 144; 177; 179], которая, как показали дальнейшие исследования, играет лидирующую этиологическую роль в возникновении и течении ЯБ.

Как известно, что *H. pylori* – грамотрицательная анаэробная бактерия. Это S-образная палочка диаметром (толщиной) 0,8 мкм и средней длиной около 2,8 мкм. Она покрыта гладкой оболочкой, на одном ее конце имеются 4–6 униполярных жгутиков, обеспечивающих подвижность микроба. Спиральная форма и жгутики обуславливают возможность проникновения *H. pylori* через густой слизистый гель до поверхности слизистой оболочки [33; 65; 69; 143].

*H. pylori* продуцируют уреазу и муциназу, которая разжижает слизь. Данные микроорганизмы являются инфекционным экзогенным фактором формирования хронического гастрита, стимулируют рост желудочной секреции и могут обусловить появление язвы, лимфомы и рака желудка. Природный источник *H. pylori*, как и пути его трансмиссии, пока находится в состоянии поиска. Установлено, что частота контаминации *H. pylori* зависит от этноса и от взаимовлияния разных факторов: микро- и макроорганизма, факторов окружающей среды, специфики питания, а также генетических особенностей реагирования [4; 16; 18; 168].

Бактерия *H. pylori* способна стимулировать и системные, и локальные защитные реакции организма. В свою очередь, данный микроорганизм фаго-

цитируется макрофагами и лейкоцитами, образуя IgG, IgA, IgM-антигены, активирующие комплемент [127]. В итоге в слизистой оболочке образуется нейтрофильная инфильтрация. Образование дефектов слизистой оболочки под воздействием *H. pylori* вызвано подключением нескольких «сигнальных систем», роль коммуникативных молекул при этом выполняют цитокины.

Одну из лидирующих позиций в противоинфекционной защите, направленной на *H. pylori*, занимает IL-8, который ориентирован на нейтрализацию возбудителя, так как участвует в модуляции хемокинеза, хемотаксиса, агрегации и высвобождении лизосомальных ферментов из лейкоцитов [81; 97; 158]. Тем временем активированные лейкоциты благодаря повышению трансэпителиальной проницаемости нарушают целостность межклеточного пространства. Активированные лейкоциты выделяют свободные радикалы кислорода и ферменты, повреждающие эпителий, тем самым способствуя формированию поверхностного дефекта. *H. pylori*, стимулируя процессы апоптоза, замедляя процессы регенерации, способствует формированию хронической язвы [81].

Согласно данным медицинской литературы, хеликобактериоз представляет собой весьма распространенную инфекцию. Так, по некоторым данным, инфицировано около 60% человечества. Кроме того, у детей школьного возраста частота инфицированности *H. pylori* постоянно повышается, добавляя в год до 10%, доходя до максимума во взрослой популяции [24; 51; 95; 99]. В клинических рекомендациях по язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.) инфицирование *H. pylori* среди детей РФ в возрасте 5–10 лет было выявлено у 29%, в возрасте 11–14 лет – у 56% [103]. Обследование жителей Республики Казахстан показало еще большую долю инфицирования детского населения *H. pylori*, которая составила более 80% [4; 29].

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что одной из актуальных проблем медицины на сегодняшний день является высокая степень распространенности хеликобактерной инфекции и ее взаимосвязь с образо-

ванием хронического гастрита и ЯБ в детской популяции. В целях решения данного вопроса необходимы достоверные методы диагностики пилорического хеликобактериоза, а также изучение основных факторов его вирулентности [88]. Роль CagA (цитотоксиноссоциированного гена) *H. pylori* в возникновении ЯБДПК в детской популяции была уточнена в работах последних 10 лет [54; 88; 108; 140]. При этом у детей частота реинфекции этой бактерией составляет 18–25% (5,5–6% в год) [13].

Вместе с тем до конца не определена роль хеликобактерной инфекции в возникновении ЯБДПК [58; 64; 72; 77; 93; 122; 147]. Прежде всего, эта ситуация обусловлена тем, что не все инфицированные *H. pylori* реализуют ЯБ верхних отделов ЖКТ. В то же время не каждый случай пептической ЯБ ассоциирован в детской популяции с *H. pylori* [46; 59; 63; 98]. Ряд авторов подчеркивает важное значение внутрисемейной трансмиссии, при этом безусловный фактор риска *H. pylori* для детей – наличие инфекции у родителей [13; 41; 42; 67; 70; 106; 107; 113; 133; 186].

Многие авторы говорят о социальном характере поражения инфекцией *H. pylori*. Соблюдение и следование санитарно-гигиеническим нормам, а также социально-экономическое состояние страны обуславливают различный уровень распространенности этой бактерии в разных странах [100]. Тотальное обсеменение населения препятствует достоверному анализу факторов риска *H. pylori* в развивающихся странах [100].

Борьба с хеликобактерной инфекцией ведется уже довольно давно – примерно 20–25 лет. Однако и в РФ, и в других государствах не прослеживается тенденция к снижению как распространенности ЯБ, так и ее осложнений в виде перфорации, пенетрации и малигнизации во взрослой когорте, что является еще одним неоспоримым фактом неправомерности утверждения о лидирующей роли *H. pylori* в патогенезе ЯБ [98; 114].

Количество пациентов с ЯБ, не ассоциированной с *H. pylori* (при синхронном применении двух и более диагностических тестов на наличие *H. pylori*), постоянно увеличивается. Поэтому даже приверженцы инфекци-

онной теории возникновения ЯБ вынуждены признать несостоятельность данной позиции. Около 8% случаев ЯБДПК ассоциирована в *H. pylori*-негативными формами. Согласно работам L. Laine и соавторов, *H. pylori*-независимые формы ЯБ составляют как минимум 20% [145]. В то же время у трети *H. pylori*-позитивных больных, особенно в старшей возрастной группе, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны не развиваются.

По мнению Е.К. Баранской, *H. pylori*-негативные формы ЯБ занимают 40–50% от желудочных и 20–30% от дуоденальных язв. Процент больных с деструктивными процессами верхних отделов ЖКТ, не ассоциированными с *H. pylori*, увеличился с 7 до 19, по данным за период с 1998 по 2001 г. в Москве и Московской области. При этом среди поликлинических пациентов их число выросло с 15 до 19%, а среди стационарных – с 8,2 до 10,9% [10].

О.Н. Минушкин и О.В. Аронова заявляют о еще более высоком проценте случаев *H. pylori*-негативных форм ЯБ. Так, согласно их данным, не связаны с хеликобактерной инфекцией 56% желудочных и 38% дуоденальных язв [54]. Комплекс проведенных исследований как в РФ, так и за рубежом, стал основанием для пересмотра постулата, провозглашенного ранее D.Y. Graham: «Нет *HP* – нет язвы» [130]. В то же время была предложена концепция, более соответствующая современным научным позициям: «Нет *Helicobacter pylori* – нет *HP*-ассоциированной ЯБ», которую обозначил G.N.J. Tytgat [180, с. 447]. Это суждение имеет и теоретическое, и практическое значение, поскольку *H. pylori*-негативные формы ЯБ не требуют эрадикации *H. pylori*, но имеют некоторые клинические особенности. В настоящее время *H. pylori*-независимые формы ЯБ считаются идиопатическими, так как зачастую не определяется связь с каким-то иным (известным) этиологическим фактором [38; 57].

Согласно данным метаанализа, при *H. pylori*-негативных формах ЯБ наблюдается статистически значимое увеличение сроков рубцевания язвенного дефекта, превалирование пациентов старшей возрастной группы, повышение частоты симптомов диспепсического синдрома, а также повышение

риска перфорации и кровотечения как основных форм осложнений течения ЯБ [6; 40; 86]. Необходимо заметить, что особенности клинической картины в ассоциации с морфологическими ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, подробно изучены, в то время как данные по ЯБ, не ассоциированной с *H. pylori*, носят фрагментарный и достаточно противоречивый характер [36; 184].

Большинство научных исследований рассматривает особенности течения ЯБ в контексте этиопатогенетических факторов в когорте пациентов старше 18 лет. Однако достоверно известно, что у детей особенности иммунного реагирования с реализацией воспалительного процесса при деструктивных заболеваниях ЖКТ характеризуются возрастной специфичностью.

Таким образом, ЯБ следует изучать как многофакторное и гетерогенное заболевание, полипатогенетического и полиэтиологического характера. В то же время *H. pylori*-инфекция – значимый, воздействующий в основном локально, но не единственный фактор риска формирования ЯБ [16; 36; 38; 104].

Множество исследований подтверждает многофакторность реализации ЯБ [53; 71; 73; 93], при этом выделить основной не представляется возможным. Имеющиеся современные работы по *H. pylori*-негативным формам ЯБ в основном применимы к взрослым пациентам. Поэтому сегодня уточнение места хеликобактериозной инфекции у детей является актуальным и дает возможность изучить ЯБ в кардинально измененном аспекте, получить новые сведения об этиологии и патогенезе данного недуга.

Проведенный анализ данных о распространенности, социально-экономической значимости, многообразии и противоречивости этиологических теорий эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у детей обосновывает необходимость дальнейших исследований в этой области, уточнения новых этиопатогенетических механизмов воспаления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, выявления предикторов рецидивирования, установления новых диагностических и прогностических критериев. Перспективным в этом плане представляется изучение патогенетической и прогностической значимости представителей ансамбля иммунного воспаления, а именно – ци-



токинов и их рецепторов (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8) как основных регуляторов клеточного воспаления и иммунной реакции. Затем внимание переключается на генетические основы регуляции иммунного воспаления [45].

### 1.3. Влияние цитокиновой регуляции на эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта у детей

Сегодня в центре внимания ученых стоит патогенетический механизм как на молекулярно-генетическом, так и на клеточном уровне. Основное место в регуляторных клеточных механизмах отводится ансамблю цитокиновой регуляции [3; 65].

Ведущая роль в развитии ЯБ принадлежит трансформации функциональной активности иммунной системы, которая осуществляется В- и Т-лимфоцитами при непосредственном участии коммуникационных факторов, к которым относятся про- и противовоспалительные цитокины. При этом предрасположенность к ulcerogenezу желудка и двенадцатиперстной кишки может быть обусловлена нарушением экспрессии цитокинов, ассоциированной вариантами кодирующих их генов [65; 78; 105].

Установлено, что вегетативные нарушения вследствие изменений нейрогуморальной регуляции являются обязательным условием патологического влияния при эрозивно-язвенных заболеваниях гастродуоденальной зоны у детей. Одним из наиболее частых их проявлений является изменение variability ритма сердца. В настоящее время остаются не до конца понятными механизмы изменения и variability тонуса вегетативной нервной системы (ВНС). Одной из причин дистонии ВНС при ЯБ признаны сопутствующие наследственно обусловленные нарушения соединительной ткани. Согласно данным А.В. Москалева и соавторов, в иммунопатогенезе ЯДПК, ХДГ и ЭДГ лежит ассоциация цитокиновой дисфункции в сочетании с генетически обусловленными нарушениями соединительной ткани различной степени выраженности [58]. Полученные результаты позволили сделать

вывод о том, что помимо инфекционного фактора, который лежит в основе инфекционной теории, сопутствующие наследственные нарушения соединительной ткани становятся обязательным обстоятельством для обострения кислотозависимых патологий ЖКТ. Такие нарушения обнаруживаются в активизации аутоиммунных реакций и трансформации профилей цитокинов иммунной системы.

Механизмы, способствующие передаче информации ВНС антиген-презентирующим иммунокомпетентным клеткам в целях трансформации их функциональной активности и для поддержания иммунного гомеостаза, показаны в современной научной литературе весьма объемно. Симпатический и парасимпатический отделы ВНС осуществляют центрально обусловленные модификации интенсивности иммунных реакций через холинергические и адренергические эффекты. Последние трансформируют функциональную активность Т-хелперов 1 и 2 типов и продукцию ими того или иного спектра цитокинов. Иммунная система как «сенсорный аппарат», улавливающий нераспознаваемые нервной системой раздражители стресса посредством медиаторов межклеточной кооперации – цитокинов, представлена в концепции J.E. Valock (1989) о «когнитивных» и «некогнитивных» стрессорах [111].

Исходя из этого, наравне с нервной и гормональной сетью, цитокиновая сеть образует самостоятельную систему регуляции функций организма, являясь коммуникатором, который осуществляет связь кроветворной, иммунной, нейроэндокринной и других систем. Поэтому цитокиновую сеть можно назвать координатором формирования и реализации единой защитной реакции организма [37; 43; 185]. Эндогенные биологически активные вещества (цитокины) – это гетерогенная группа низкомолекулярных гликопротеинов. Последние продуцируются активированными клетками разных типов (преимущественно моноцитами, лимфоцитами и тканевыми макрофагами) в ответ на внешний, внеклеточный стимул.

Доказано, что в возникновении и развитии хронических заболеваний органов пищеварения значимую роль играет ансамбль цитокинов, которые

могут демонстрировать выраженный дисбаланс между про- и противовоспалительными пулами [43]. Согласно медицинской литературе, в детской популяции при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки определяется цитокиновый дисбаланс в сыворотке крови, который является отражением системного воспалительного процесса [43; 45; 78].

В 2015 г. Т.Б. Касоховым с соавторами было показано, что в детской популяции ЯБ отличает рост содержания про- и противовоспалительных интерлейкинов в периферической крови. Установлена ассоциация изменений в уровнях изучаемых интерлейкинов и стадии, варианта течения заболевания, характера медикаментозной терапии [43]. Преобразования в содержании цитокинов в крови у пациентов с ЯБ носили разнонаправленный характер, со значимым ростом значений концентраций про- (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и снижением концентрации противовоспалительных (IL-4) цитокинов, с превалированием их эндогенной продукции. Примечательно, что у пациентов с впервые выявленной ЯБДПК в стадии обострения фиксировали максимальное повышение концентрации изучаемых интерлейкинов. Данные результаты согласуются с выводами, сделанными в ходе других работ по изучению характера иммунного воспаления у детей с ЯБ [2; 52; 118; 120]. Вместе с тем наиболее информативным является определение топического уровня интерлейкинов, то есть непосредственно в очаге воспаления.

Хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка, ассоциированное с *H. pylori*, регулируется множеством цитокинов, уровень которых детерминирован полиморфизмом кодирующих их генов [52; 57; 78; 151]. Цитокины занимают центральное звено в иммунно-воспалительном процессе и являются ведущими участниками в реализации иммунного реагирования. В патохимическую стадию иммунного воспаления последовательно происходят: дифференцировка биологически активных веществ, распознавание антигена, клеточная активация и пролиферация, экспрессия молекул адгезии и острофазовый ответ [81; 91].

Эндоскопически определяемая граница между физиологическими про-

цессами обновления слизистой оболочки ЖКТ и патологическими механизмами ульцерогенеза гистологически подтверждается деструктивно-воспалительными и регенераторными фазами ульцерозного процесса, которые, в свою очередь, контролируются активностью структурно-молекулярных единиц – цитокинами. Воспалительный процесс, вызванный хеликобактерной инфекцией, патогенетически характеризуется развитием локального иммунного ответа в виде выраженной активации и роста продукции провоспалительных цитокинов как в периферической крови, так и местно – в секрете слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [48; 84; 102; 134; 146].

Благодаря эволюционно сложившимся особенностям физико-химического реагирования *H. pylori* не теряет своей значимости как один из ведущих факторов язвообразования, рассматриваемых в литературе уже несколько десятилетий. Основные исследования хеликобактериоза с вовлечением в патологический процесс иммунной системы подробно освещены в работах В.В. Новикова, Я.С. Циммермана [62; 93], согласно позиции которых иммунологические нарушения сопровождаются размножением *H. pylori*. Противоположную точку зрения отстаивает в своих трудах М.В. Неверова [61], доказывающая, что длительная контаминация *H. pylori* в слизистой оболочке пищеварительного тракта первична и ведет впоследствии к иммунологическим сдвигам. Так или иначе, процесс образования язвы под влиянием микроба характеризуется этапностью выработки провоспалительных цитокинов высокой концентрации в остром периоде заболевания с последующим поддержанием воспалительно-дистрофических изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Кроме того, хеликобактерной инфекции приписывают возможность развития экстрагастроинтестинальных нарушений с развитием коморбидной патологии, что сопровождается также усилением выработки цитокинов, регулирующих и поддерживающих иммунное воспаление. Доказано плеiotропное действие провоспалительных цитокинов, создание «замкнутого кру-

га» воспаления при иммуноульцерогенезе, что в конечном итоге приводит к изменению иммунного реагирования у генетически детерминированных лиц.

Из литературных источников известно, что *H. pylori* является «осторожной» и «медленной» бактерией, так как степень ее патогенности и вирулентности способна модифицироваться после длительной контаминации исходя из степени нарушений местного нейрогуморального и иммунного реагирования слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки хозяина.

Согласно данным зарубежной литературы, синтезируемые *H. pylori* белки и ферменты обладают цитотоксическим действием и оказывают стимулирующее действие на выработку ансамбля интерлейкинов эпителиальными клетками, что способствует цитокиновой дисрегуляции и хронизации воспаления [138; 140].

Итак, согласно обзору медицинских источников, хеликобактер-ассоциированное воспаление слизистой оболочки сопровождается инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами. Развиваются как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы с синтезом провоспалительных цитокинов, основными из которых являются IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и некротизирующего фактора опухоли (TNF $\alpha$ ) [90; 116; 126]. Вырабатываемый на токсическое действие *H. pylori* интерлейкин 8 запускает морфологические и дистрофические изменения слизистой оболочки желудка и кишечника [62; 158; 167]. К механизмам повреждения эпителиальной стенки присоединяется запрограммированная гибель эпителиоцитов, что также сопровождается инфильтрацией нейтрофилами и лимфоцитами с деструкцией клеточной стенки с последующим развитием перекисного окисления, выработкой лизосомальных ферментов, лейкотриенов, которые активируют интерлейкин 8. Кроме того, интерлейкин 8 способствует увеличению экспрессии Reg-протеина, что ассоциируется с пролиферацией эпителия слизистой оболочки желудка и кишечника, инфильтрацией слизистой полиморфноядерными лейкоцитами и развитием хронического воспаления [62, 167].

TNF $\alpha$ , включаясь в клеточный иммунный ответ, способствует выработке В- и Т-лимфоцитов, регулирует процесс воспаления и иммунного ответа, увеличивает резистентность к воздействию инфекции, оказывает пирогенный и гепатотоксический эффекты, участвует в апоптозе, стимулирующе влияя на экспрессию молекул класса II основного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), пролиферации клеток.

Известные к настоящему времени научные работы как зарубежных, так и отечественных исследователей выделяют взаимосвязь полиморфных вариантов гена TNFA (-308G/A, -1031T/C, -863C/A, -857C/T, и -238G/A) с опасностью формирования ЯБДПК при инфицировании *H. pylori*. Доказано, что у больных ЯБ желудка чаще, чем у здоровых пациентов гаплотип TNF-I статистически значим. Он представляет собой показатель высокого риска язвообразования у инфицированных *H. pylori* лиц. Вместе с тем у больных с ЯБДПК гаплотип TNF-E гораздо чаще обнаруживается, чем у пациентов с ЯБ желудка [90; 109; 116; 126].

Примечательно, что цитокин с фиброгенетическими и провоспалительными свойствами IL-1 признан научным сообществом одним из наиболее важных цитокинов *H. pylori*-ассоциированного воспаления [25; 109]. Узловые механизмы формирования гастродуоденального недуга объединены интерлейкином, речь идет о гипоацидном эффекте, выраженности провоспалительной реакции, проапоптотическом действии [52; 110; 115; 155].

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  являются особо значимыми членами семейства IL-1, как и антагонист рецепторов, естественный ингибитор IL1RN.

IL-1 – один из древнейших эволюционных факторов, он определяет действенность защиты организма, отражая воздействие разнообразных инфекционных агентов. Поэтому биологические эффекты IL-1 $\beta$  проявляются после связывания с IL-1 как специфическим мембранным рецептором.

IL-1 $\beta$  является протеином, у которого в большей степени продуцентами являются эпителий кожи и слизистых оболочек, моноциты, в меньшей степени – В-лимфоциты, отдельные клетки мезенхимального происхождения,

нейтрофилы. Молекулярная масса IL-1 $\beta$  составляет 17,5 кДа [1]. Будучи классическим провоспалительным цитокином, IL-1 $\beta$  опосредованно или напрямую (действуя на париетальные клетки) осуществляет ингибирующую способность IL-1 $\beta$  на желудочное кислотообразование. E. Saperas и соавторы доказали, что ингибирующий эффект IL-1 $\beta$  выполняется посредством стимуляции синтеза простагландина E<sub>2</sub>, в то время как последний представляет собой мощный ингибитор соляной кислоты [168]. W. Scherrp и соавторы предположили, что кислотообразование может быть осуществлено посредством прямого ингибирующего воздействия с помощью рецепторов IL-1 $\beta$  на париетальных клетках [169].

Среди известных ингибиторов кислотной продукции IL-1 $\beta$  является одним из самых сильных, что подтверждает масса работ, исследовавших показатели больных старше 18 лет [3; 11; 52; 75; 105; 132; 153].

Вместе с тем активизация IL-1 $\beta$  обуславливает последующий синтез пула противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, что провоцирует активацию патологических механизмов с развитием альтерации, нарушая целостность сосудистой стенки, способствуя хронизации воспалительного процесса [153].

IL-6 является схожим по биологическому характеру с IL-1 $\beta$  цитокином. Их похожесть обусловлена как едиными клетками, так и их биологическим действием: оба реализуют развитие метаболических, воспалительных и иммунных процессов и координируют рост и дифференцировку гепатоцитов и В-лимфоцитов [11; 61; 110].

IL-10, молекулярная масса которого составляет 17–21 кДа, является продуцируемым Т-клетками (Th2) лимфокином, который представляется антагонистом ряда цитокинов. Например, он подавляет и продукцию интерферона Th1-клетками, и секрецию активированными моноцитами IL-1, TNF, IL-6. Вместе с тем IL-10 сдерживает пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены и способствует секреции иммуноглобулинов В-клетками [49; 110; 126].

IL-4 сдерживает распространение и рост воспаления, активирует В-лимфоциты, ингибирует продукцию провоспалительных IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$ , увеличивает синтез иммуноглобулинов (в основном IgG, IgE), стимулируя продукцию антител с защитными свойствами, нейтрализующими влияние патогенных агентов [45].

Анализ исследований, литературных обзоров и метаанализов, позволяет сделать следующий вывод: иммунный ответ на инфицирование *H. pylori* на местном уровне несет провоспалительный характер. При ЯБ в 82% случаев из двух классов Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) зачастую устанавливается Th1 фенотип, отличающийся секрецией провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-8, TNF $\alpha$ . Осуществляется экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8+) с образованием иммунного воспаления в слизистой оболочке желудка. Вследствие цитокинового дисбаланса происходит активизация факторов агрессии в виде повышения кислотности желудочного сока на фоне снижения потенциала факторов защиты слизистой оболочки с последующим возникновением язвенного дефекта [3; 45; 62; 65; 80].

В то же время место иммунного ответа на патологические трансформации в слизистой оболочке желудка определено не вполне ясно. Отсутствуют достоверные данные о пусковом факторе формирования язвенного дефекта, при этом существуют две версии:

- присутствие патогенного микроба, побуждающего к видоизменению местного иммунитета;
- генетический полиморфизм, появившийся в процессе онтогенеза в результате адаптации к изменяющимся условиям внешней среды и внутренней среды организма.

Несомненно одно: «язва является местным выражением каких-то общих нарушений» [93, с. 80]. Изучая вопрос патогенеза язвы, необходимо помнить: язва – следствие взаимодействия местных факторов «защиты» и «агрессии», результат трансформации. Этот тезис можно отнести к патологии и желудка, и двенадцатиперстной кишки, не забывая о неоднозначной



роли *H. pylori* в развитии заболевания.

#### 1.4. Анализ генетических полиморфизмов генов иммунного ответа на течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей

Формирование ЯБ, как правило, связано с модификацией функциональной активности иммунной системы, которая осуществляется посредством цитокиновой регуляции [43; 45; 58; 80; 83; 102; 163; 165]. Иностранные и российские ученые утверждают, что на предрасположенность к возникновению ЯБДПК могут влиять полиморфные варианты кодирующих их генов [43; 163]. В настоящее время цитокины представляют собой ключевое звено в реализации воспалительного процесса, что обуславливает большой интерес исследователей к поиску фенотипассоциированных полиморфизмов генов интерлейкинов, влияющих на развитие предрасположенности и особенности течения ЯБ у детей [106].

Согласно литературным обзорам, сегодня достигнут большой прогресс в понимании механизмов генетической предрасположенности в реализации онкологических заболеваний, что послужило базой для формирования таргетной терапии при ряде опухолевых процессов, таких как злокачественные новообразования молочной железы, легких, почек. В настоящее время доказано влияние полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  -31C/T или -511C/T на ульцерогенез желудка и риск последующей малигнизации у представителей различных этносов [8; 28; 34; 52; 90; 120; 143; 164; 166].

Существуют работы, освещающие иммуногенетические механизмы развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, однако они посвящены преимущественно взрослой когорте больных [52; 148]. Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма. Обзор современной медицинской литературы свидетельствует о растущем интересе ученых к проблеме ульцерогенеза в детской когорте с поиском возможных генетических предикторов заболевания [152; 156; 171].

Как показали ранее проведенные исследования, действие агрессивных факторов (пепсин, желчные кислоты, *H. pylori*, соляная кислота, изолецитин и др.) малотравматично для нормальной слизистой оболочки желудка, которая находится в состоянии физиологического равновесия между факторами защиты и факторами агрессии [26]. В связи с этим формирование ЯБ можно рассматривать как некий механизм, активированный за счет пускового фактора, а также при готовности гастродуоденальной системы к реакции на подобное действие. В то же время реализация подобного сценария возможна только при комбинации генетических и клинических факторов взаимодействия [69; 70]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ формируются при в результате совместного влияния комплекса экзогенных факторов и особенностей реактивности макроорганизма, обусловленных персонифицированным генетическим фоном, который детерминирует как патологические, так и нормальные реакции организма [5; 58; 61].

Согласно литературным данным, реактивные изменения слизистой оболочки желудка в меньшей степени детерминированы свойствами бактерии, а в большей – особенностями генетически обусловленного системного реагирования инфицированного человека («хозяина») [28; 174]

В связи с этим появилось устоявшееся мнение о том, что унитарная теория патогенеза ЯБ в настоящее время безвозвратно устарела [23; 36]. Яркие приверженцы инфекционной природы ЯБ признают, что ульцерогенез – многофакторная модель, так как в нем участвуют генетически опосредованные механизмы реагирования макроорганизма, экстрасредовые факторы, в частности, психоэмоциональные, а также и *H. pylori* [21; 58; 61; 71]. Л.И. Аруин пишет: «язвенная болезнь – это не “классическая” инфекция: одного инфицирования слизистой оболочки желудка. *H. pylori* недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие язвенной болезни, обречена на неудачу» [92, с. 91].

Согласно генетическим исследованиям, кодирующие IL-1 $\beta$  гены локализованы на хромосоме 2q13-21. В состав гена IL-1 $\beta$  входит: 22 экзона (20 из которых обладают структурными вариантами, то есть являются альтернативными) и 9 интронов (из них 8 – альтернативные). Носительство аллеля IL1RN\*2 связано с повышенным уровнем циркулирующего IL1RA и уровнем экспрессии мРНК в ходе воспаления.

Ниже представим тенденции, демонстрирующие воздействие полиморфизмов генов IL-1, IL1RN кодирующих IL-1 $\beta$  и IL1RA на особенности воспаления:

- адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию функционирования системы IL-1 детерминирует носительство немутантных аллелей этих генов;
- у носителей аллелей, обуславливающих перевес в сторону гиперпродукции IL-1 $\beta$ , воспаление происходит наиболее интенсивно, в то время как у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки IL1RA воспаление принимает хронический характер [52]. Согласно литературным данным, в плазме крови уровень IL1RA контролируется коллаборацией генов IL-1 $\beta$  и IL1RN. Установлено: IL1RN\*2 отвечает за повышение уровня и активность IL-1 $\beta$  и детерминирует избыточный синтез циркулирующего IL1RA [153; 161].

У носителей гаплотипа генов IL-1 $\beta$  и IL1RN, отвечающего за избыточный синтез IL1RA, фиксируют хронизацию воспалительного процесса [52], что продиктовано чрезмерным образованием антагониста интерлейкина 1, а это содействует росту синтеза IL-1 $\beta$  с дальнейшим компенсаторным увеличением уровня IL1RA. Создание такого порочного круга приводит к недостаточной активности IL-1 $\beta$  для завершения воспалительного ответа, формируя тем самым хронический процесс.

При ЯБ высокопродуцирующими становятся полиморфные варианты гена IL-1 $\beta$ . У пациентов, гетеро- или гомозигот по высокопродуцирующему аллелю полиморфизмов IL-1 $\beta$ , данный цитокин продуцируется в 2 или 4 раза, соот-

ветственно, больше, чем у гомозиготных по немутантному аллелю [52; 171].

Существует версия, согласно которой выброс провоспалительных цитокинов в ответ на заражение *H. pylori* приносит выгоду для макроорганизма. Развеем это заблуждение: при присутствии полиморфного варианта IL-1 $\beta$  реализуется расширение ингибирования кислотной продукции, поэтому колонизация *H. pylori* растет, впоследствии способствуя прогрессированию воспалительных трансформаций в теле желудка. Снижается уровень кислотной продукции с последующей реализацией атрофии слизистой оболочки желудка. Описанная ситуация представлена в исследованиях И.В. Маева и соавторов на материале взрослой популяции. Примечательно, что предполагается в качестве основного исхода воспаления на структурно-молекулярном уровне возникновение рака желудка и двенадцатиперстной кишки [49]. Сегодня особенно актуально комплексное исследование генетических полиморфизмов генов-регуляторов иммунного воспаления для анализа их воздействия на риск возникновения и особенности течения недуга, результативности противовоспалительной и эрадикационной терапии. При этом научная литература содержит весьма мало трудов по влиянию генов цитокинов на фенотип ЯБ в детской популяции.

В то же время следует признать, что выявленные генно-фенотипические ассоциации у взрослых пациентов с ЯБ и у детей существенно отличаются друг от друга. Эта ситуация порождена «функциональной незрелостью» иммунных механизмов у детей, а также изменениями иммунной системы по мере взросления с прохождением «критических периодов развития». В последнем случае существует вероятность развития стертой клинической картины в ответ на классическое воспаление, а также недостаточно полная реализация фенотипического проявления генетических полиморфизмов генов, кодирующих факторы иммунного воспаления на течение заболевания.

Как было сказано, цитокины представляют собой медиаторы воспаления при деструктивно-воспалительных болезнях гастродуоденальной зоны в

детской популяции, поэтому исследование контролирующих их активность генов – одна из ключевых задач в вопросе изучения патогенетических звеньев инициации и течения недугов, уточнения иммуногенетических механизмов ранней манифестации и формирования осложнений. Результаты работы дадут возможность, во-первых, представить прогноз в плане риска возникновения заболевания и особенностей его течения, во-вторых, реализовать персонализированный подход в терапии и диспансерном наблюдении пациента.

Резюмируя главу, можно сказать, что полиморфизм генов является фактором генетической предрасположенности ко многим заболеваниям. Его исследование позволяет расширить диапазон выяснения групп риска возникновения патологии, а также подобрать наиболее подходящий индивидуальный маршрут в терапии. Можно предположить, что в скором времени появятся связанные с геной терапией превентивные методы коррекции предрасположенности к разным заболеваниям. Генная терапия даст возможность осуществлять манипуляции с генетическим аппаратом клетки.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор О.А. Башкина).

Для решения поставленной цели проведено комплексное обследование 100 (основная группа) детей с установленными диагнозами ЯБДПК (К26.9) и ХЭГД (МКБ – К29.9) в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней (средний возраст составил  $11,3 \pm 0,9$  лет), медиана возраста – 11,1 [7,9; 16,0] лет). Из общего числа обследованных 48 (48,0%) человек были представителями мужского пола, 52 (52,0%) человека – женского (табл. 1). Дети проходили обследование и лечение на базе гастроэнтерологического и педиатрического отделений ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахань (главный врач Ю.В. Яснопольский).

Согласно дизайну исследования, пациенты основной группы были разделены на две подгруппы.

Первую составили дети в возрасте от 3 лет до 17 лет ( $M \pm m = 13,78 \pm 0,31$  лет, медиана возраста - 12,1 [8,2; 16,3] лет)) с диагнозом «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки» МКБ – К26.9 ( $n = 46$ ). В представленной когорте были пациенты как с впервые выявленной болезнью, так и с рецидивирующим течением ЯБДПК.

Вторая группа была представлена детьми в возрасте с 3 до 17 лет ( $M \pm m = 10,89 \pm 0,49$  лет, медиана возраста - 10,7 [7,1; 14,9] лет) с установленным эндоскопически диагнозом «хронический эрозивный гастродуоденит» МКБ – К29.9 ( $n = 54$ ). Все пациенты госпитализировались в период обострения. В каждой группе осуществлен катамнестический анализ с глубиной поиска 3 года. Все пациенты поступали в стационар в период (фазу)

обострения и после завершения терапии были выписаны для амбулаторного этапа терапии и диспансерного наблюдения в стадии неполной ремиссии.

Длительность заболевания у обследованных детей составила: в течение года – 23,0%, от 1 до 3 лет – у 57,0%, свыше 3 лет – у 20,0% от общего числа обследованных больных. Характеристики пациентов по возрасту и гендерному признаку в основной группе и двух основных подгруппах (с ЯБДПК и ЭГД) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и гендерному признаку в основной группе и в двух основных подгруппах (ЯБДПК и ЭГД)

Диагноз	Распределение пациентов по возрасту в основной группе, n (%)		p
	до 12 лет	старше 12 лет	
ЯБДПК	16 (33)	30 (58)	< 0,05
ЭГД	32 (67)	22 (42)	< 0,05
Итого	48 (100)	52 (100)	> 0,05
	Гендерная принадлежность		
	мальчики	девочки	
ЯБДПК	28 (60,9)	18 (39,1)	> 0,05
ЭГД	20 (37,0)	34 (63,0)	> 0,05
Итого	46	54	

При первоначальном анализе клинических данных с распределением пациентов основных подгрупп согласно классификационному подходу по периодам детского возраста (дошкольный возраст (3-7 лет), младший школьный возраст (7-11 лет), средний и старший школьный возраст (12-15 и 15-18 лет) соответственно) и гендерному признаку, мы получили схожие, без статистически значимых различий клинические характеристики течения заболевания. В тоже время, малочисленность сформированных групп значительно затруднило бы дальнейшее проведение статистического анализа. Принимая во внимание идентичность клинической картины в группе дошкольного и младшего школьного возраста, среднего и старшего школьного возраста, а также схожесть функционального состояния пищеварительной тракта с уче-

том гормональных перестроек, было проведено разделение пациентов на 2 группы с учетом возраста: дети до 12 лет и с 12 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.

Объем обследования и диагностика ХЭГД осуществлялся согласно «Стандарту оказания медицинской помощи при гастрите и дуодените» от 28 декабря 2012 г. N 1598н. ЯБДПК согласно клиническим рекомендациям «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Дети» 2021-2023 г. [103]. Контрольная группа для проведения дополнительного биохимического исследования (определение сывороточной концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8) и генетического типирования была представлена 100 условно-здоровыми детьми, сопоставимыми по возрасту ( $M \pm m = 11,43 \pm 0,34$  года) медиана возраста – 10,7 [7,0; 16,4] лет) и полу с основной группой. Условиями включения в контрольную группу были отсутствие хронических воспалительных заболеваний и острых вирусных и бактериальных инфекций в течении 4 недель перед проведением обследования. Для исключения функциональных хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей контрольной группы осуществлялось клиничко-анамнестическое обследование, включающее сбор личного и семейного анамнеза, данные объективного осмотра, а также сведения, полученные при мониторинговании данных медицинской документации: медицинской карты истории жизни, развития ребенка и единой электронной базы медицинской документации системы «Промед». В соответствии с хельсинской декларацией были соблюдены все этические принципы при взятии образцов крови. От родителей каждого исследуемого ребенка до начала обследования было получено добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования включал в себя следующие этапы, представленные на блок-схеме (рис. 1).



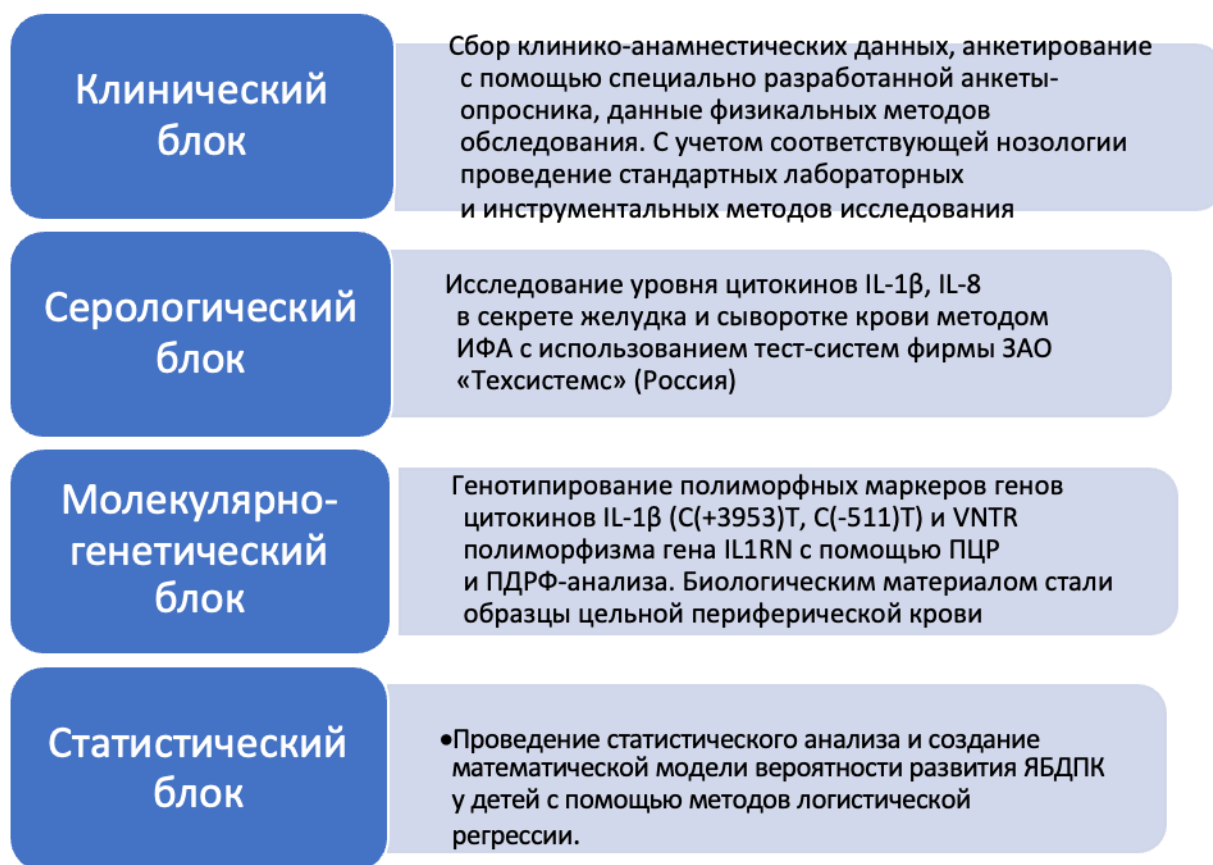


Рисунок 1 – Дизайн исследования: блок-схема

## 2.2. Методы исследования

Исследование реализовано согласно стандартам и клиническим рекомендациям оказания медицинской помощи с учетом соответствующей нозологии («Стандарт оказания медицинской помощи при гастрите и дуодените» от от 28 декабря 2012 г. N 1598н.; ЯБДПК согласно клиническим рекомендациям «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Дети» 2021-2023 г.) подразумевало включение и анализ клинико-anamнестических данных, данных физикальных методов обследования и стандартизированных лабораторно-инструментальных методик [103].

### 2.2.1. Клинико-anamнестический метод

Первый этап исследования сопровождался заполнением на каждого ре-

бенка разработанной с учетом поставленных задач индивидуальной анкеты опросника, включающей учитываемые сведения: паспортные данные (возраст, пол), клинико-anamнестические данные по заболеванию, сведения о наличии сопутствующей соматической патологии у ребенка, число и сроки перенесенных острых заболеваний, генеалогический анамнез (приложение 1). Помимо этого, применение клинико-anamнестического метода включало в себя данные объективного осмотра, а также сведения, полученные из централизованной электронной базы медицинской документации (заключения узких специалистов, данные из клинической истории болезни и др.).

---

### 2.2.2. Стандартные методы исследования

Пациенты детского возраста были обследованы клинико-лабораторными и инструментальными методами общепринятого характера. Для постановки диагноза использованы лабораторные методы исследования:

- общий анализ крови и мочи при поступлении в стационар и при выписке;
- биохимический анализ крови, включающий в себя определение глюкозы,  $\alpha$ -амилазы панкреатической, общего белка, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы.

Инструментальные методы исследования:

Комплексное ультрозвуковое исследование органов брюшной полости включало измерение линейных размеров печени, поджелудочной железы, желчного пузыря (с определением толщины стенок, наличия деформации, осадка в желчном пузыре), селезенки и мезентериальных лимфоузлов, определение эхоплотности и эхоструктуры паренхиматозных органов. Исследование проводилось на аппаратном комплексе «Aloka-SSD – 1400» стандартными датчиками 3,5–5,0 МГц.

Для проведения эзофагогастродуоденоскопии использовались гастрофиброскопы «OLYMPUS» GIF-XPE, «OLYMPUS» GIF-P20 (Япония), фиброгастроскоп Pentax FG-24V (Япония). Исследование проводилось в соответствии со стандартной методикой, которая включала визуальную оценку слизистой оболочки пищевода, желудка, ДПК с прицельной биопсией из тела желудка (средняя треть по передней и задней стенкам), антрального отдела (на 2 см выше привратника по большой и малой кривизне) и ДПК (область верхнего изгиба и нисходящей части).

Для определения кислотообразующей функции желудка использовали методику внутрижелудочной рН-метрии с обработкой результатов на персональном компьютере при помощи прибора ацидогастромонитора «Гастроскан-24» (НПО «ИстокСистема», Фрязино), а также эндоскопическую рН-метрию (ацидогастрометр АГМ-03 того же производителя). Оценка функции кислотообразования осуществлялась в соответствии с нормативами общепринятыми в детской гастроэнтерологии.

С целью диагностики пилорического хеликобактериоза использовали следующие методики:

- уреазный тест: определение специфической уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка, ассоциированной с *Hp* (с помощью тестсистем производства НИИ ЭКФ, Санкт-Петербург);

- гистологический метод: окраска бактерий по Романовскому – Гимзе в препаратах слизистой оболочки желудка с последующей оценкой в соответствии с визуальноаналоговой шкалой и выделением незначительной, умеренной и выраженной степени обсемененности *Hp*.

### 2.2.3. Иммунологические методы исследования

Комплекс обследования пациентов детского возраста включал в себя определение иммунологических показателей (IL-1 $\beta$ , IL-8) в сыворотке крови и секрете желудка. Забор крови проводили с учетом всех правил асептики и

антисептики. При этом в качестве биологического материала была использована сыворотка периферической крови и желудочный забор желудочного секрета производился во время фиброгастродуоденоскопии.

Определение концентрации интерлейкинов - IL-1 $\beta$ , IL-8 как в сыворотке крови, так и секрете желудка, проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-IL-1», «ИФА-IL-8» для лабораторной IN-VITRO диагностики, разработанных ЗАО «Техсистемс» (Россия) на базе биохимической лаборатории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой».

#### 2.2.4. Молекулярно-генетические методы исследования

Определение полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ , IL1RN проводили на базе НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови с использованием реактивов: этилендиамидтетраацетат Na ЭДТА, SDS (фирма «Helicon»), фенол (фирма «AcrosOrganics», USA), протеиназы К (фирма «Helicon»), хлороформ, 96 % этанола.

#### *ПЦР фрагментов генов IL-1 $\beta$ , IL1RN*

Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров

Ген	Полиморфизм	Структура праймеров 5' $\diamond$ 3'
IL-1	TT; CT; CC	F: TGGGGAAGATAGAGTAATA R: TAAACTTGGGAGAACATGGT
IL1RN	1/1; 1/2; 2/2; 2/3	F: TATGTAGAGCCCTTGCCCTG R: GGTGAGGGTGACAGCGAGTT

Для амплификации применяли программируемый термоциклер Терцик фирмы «ДНК-технология» (Москва). В таблице 3 изложены условия проведения ПЦР.

Таблица 3 – Условия проведения ПЦР

Ген	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
IL-1RA	96° – 5 мин	12 циклов			72° – 3 мин
		96° – 15 с	65° – 20 с		
		24 цикла			
		96° – 10 с	60° – 20 с	72° – 30 с	
IL-1	96° – 5 мин	30 циклов			72° – 3 мин
		95° – 20 с	54° – 20 с	72° – 20 с	

Эндонуклеазы рестрикции, используемые при гидролизе продуктов амплификации, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Эндонуклеазы рестрикции

Ген	Размер ПЦР продукта	Эндонуклеаза
IL-1RA	169 п.н.	Cfr13I
IL-1	195 п.н.	Bme18I

Ферментативный гидролиз ДНК осуществляли согласно рекомендациям фирмы-изготовителя (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск) [60].

#### *Электрофорез в полиакриламидном геле*

Длины рестриционных продуктов генов рассматривали электрофоретическим разделением при напряжении 100 В до тех пор, пока от начала лунок образец не проходил 1 см, с дальнейшим повышением напряжения до 300 В. При выходе за 3 см бромфенола из геля проводили остановку электрофореза, при этом «разгонка» ПЦР-продуктов расценивалась как максимальная [60].

### 2.2.5. Статистические методы анализа

Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета статистических программ Microsoft Excel, STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16 [68]. В зависимости от распределения признака использовали параметрические или непараметрические методы. Для проверки нормальности распределения данных применен критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при  $n > 50$  в группе) и критерий Шапиро-Уилка (при  $n < 50$  в группе).

Для проверки статистических гипотез при сравнении количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения более двух групп количественных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса (KruskalWallistest). При сравнении категориальных переменных в группах был применен критерий хи-квадрат Пирсона.

Для оценки ассоциации генотипов и аллелей изучаемых генов с патологическим фенотипом вычисляли показатель отношения шансов (OR). Если отношение шансов превышало 1, то это означало, что данный фактор риска оказывает прямое влияние на вероятность наступления исхода. Если же значение отношения шансов оказывалось меньше 1, то соответствующий фактор риска оказывал, напротив, протективное действие на наступление исхода.

Для осуществления программы логистической регрессии был произведен отбор основных факторов, которые представляют собой предикторы возникновения ЯБ, с последующим созданием математической модели, обладающей максимальной точностью предсказания. В качестве исхода в модели рассматривали два варианта развития событий:

- 1 – ЯБ диагностирована,
- 2 – ЯБ не диагностирована.

Для расчета математической модели было взято уравнение:

$$P = 1/(1+e^{-z}),$$

где  $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$ ;

$e$  – константа, основание натурального логарифма, равная 2,72;  $X_1, 2 \dots n$  – значения независимых переменных;

$b_1, 2 \dots n$  – коэффициенты;

$a$  – некоторая константа.

При вычислении соответствующих формул рассчитывали диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, прогностичность как положительного, так и отрицательного результата предложенного алгоритма. Кроме того, оценивали с помощью ROC-анализа (AUC-area under ROC curve) его диагностическую эффективность.

### ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

Результаты индивидуального анкетирования у большинства больных основной группы продемонстрировали разные нарушения в порядке пищевого поведения:

- 35 (35,0%) пациентов заявили о нерегулярном приеме пищи, выражающемся в значительных промежутках между трапезами, около 6–8 ч;
- 17 (17,0%) больных отметили в ответах некачественное пережевывание принимаемой пищи;
- 10 (10,0%) человек ответили, что употребляют фастфуд ежедневно.

Необходимо отметить, что статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было ( $p = 0,732$ ).

По данным литературы, в настоящее время наблюдается омоложение эрозивно-язвенных форм поражения ЖКТ у детей, однако ЭГД и ЯБДПК чаще реализуется у подростков [59]. Мы проанализировали возраст постановки диагноза ЭГД и ЯБДПК у пациентов из детской популяции: статистически значимо чаще в старшем школьном и подростковом возрасте диагностировалась ЯБДПК, в то время как ХГД с эрозивным поражением превалировал в дошкольном, младшем и среднем школьном возрасте.

При анализе распределения согласно месту проживания пациентов было выявлено, что эрозивно-язвенные поражения в форме ЯБДПК и ЭГД в 2,3 раза чаще выявляются среди городских детей, при этом достоверных различий между нозологическими формами не выявлено ( $\chi^2 < 0,05$ ). Это связано с большей доступностью стационарной и высококвалифицированной медицинской помощи, модернизацией в сфере здравоохранения (улучшение методов обследования, оснащение областных поликлиник и больниц современной медицин-



ской аппаратурой), а также, возможно, более рациональным и правильным питанием детей, проживающих в области.

При анализе частоты встречаемости ЯБ среди городского и областного детского населения с учетом возраста получены результаты, представленные на рисунке 2.

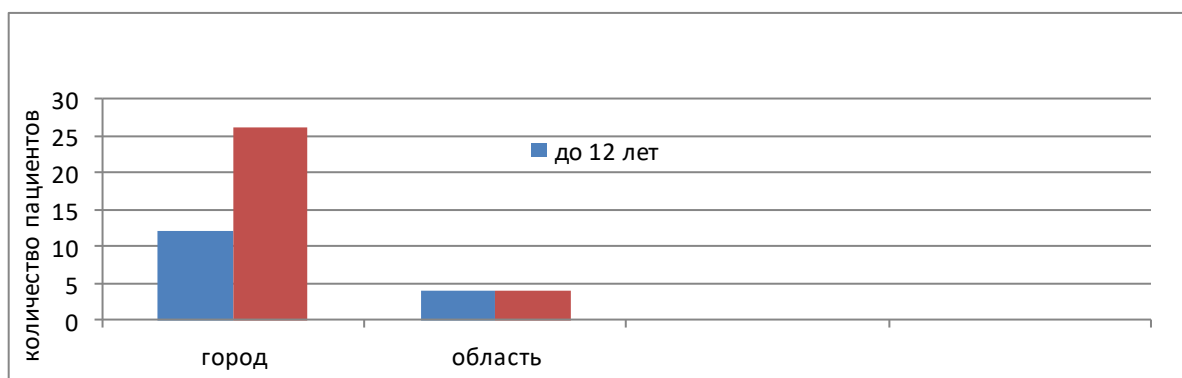


Рисунок 2 – Возрастной состав и распределение пациентов с ЯБДПК в зависимости от места проживания

В возрастном аспекте у детей старше 12 лет ЯБДПК превалирует среди городских жителей, в то время как среди областных пациентов достоверных различий по возрасту не выявлено. Возрастное соотношение детей с ХЭГД в зависимости от места проживания представлено на рисунке 3.

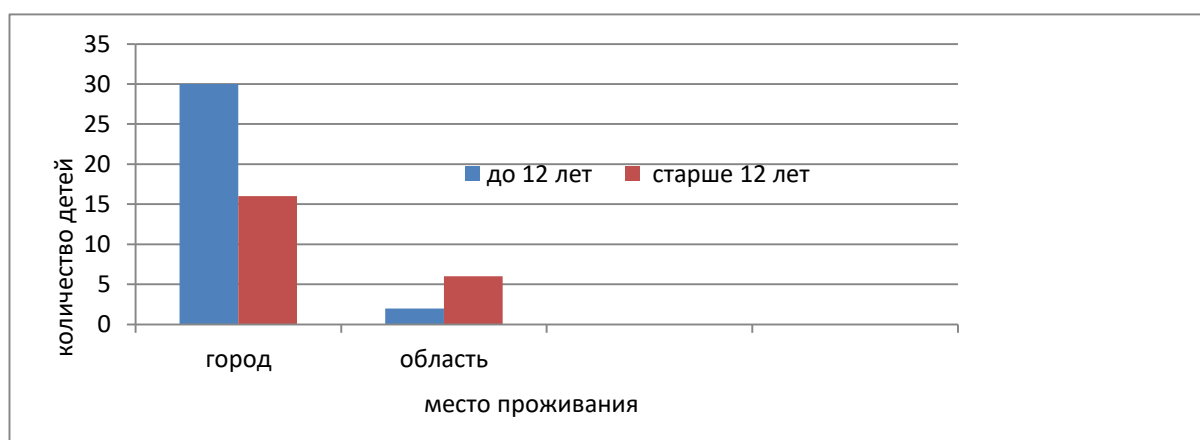


Рисунок 3 – Возрастной состав и распределение пациентов с ХЭГД в зависимости от места проживания

Согласно полученным данным, при ЭГД складывается обратная ситуация: в то время как эрозивное поражение в гастродуоденальной зоне в 1,9 раза чаще встречается у городских детей в возрастной категории до 12 лет (65,2 и 34,7%), у областных жителей данная патология превалирует среди детей старшего возраста (25 и 75%).

Исследователи отмечают трансформацию морфогенеза и особенностей протекания аномального процесса в гастродуоденальной зоне. Подобная ситуация обуславливает видоизменение и клинической картины патологии, которая включает в себе разные варианты астеновегетативного, болевого и диспепсического синдромов. В ходе представленного исследования мы проанализировали особенности клинической картины у детей с ЭГД и ЯБДПК.

Согласно полученным данным, все пациенты с ЯБДПК предъявляли жалобы на боль, которая локализовалась преимущественно в эпигастральной (24 (52,2%) человека) и околопупочной (3 (6,5%) пациента) областях, реже в правом (1 (2,2%) человек) подреберье. Боль без четкой локализации определена у 18 (39,1%) обследованных, преимущественно у детей младшего возраста. Степень интенсивности боли классифицировалась как умеренная у 31 (67,4%) пациента, как выраженная – у 15 (32,6%) больных.

Абдоминалгии при ЯБДПК чаще имели ноющий, давящий (27 (58,4%) человек), реже приступообразный (15 (32,6%) больных) и колющий (4 (8,7%) пациентов). 28 (60,9%) обследованных пациентов отметили связь болей с приемом пищи: 10 (21,8%) пациентов отмечали «ранние» боли, 18 (39,1%) детей испытывали «поздние» (в том числе «голодные») боли.

Таким образом, классический болевой синдром, который описывали ранее, а именно – в форме поздних, голодных, интенсивных болей, определяли лишь 15 (32,6%) человек (рис. 4).

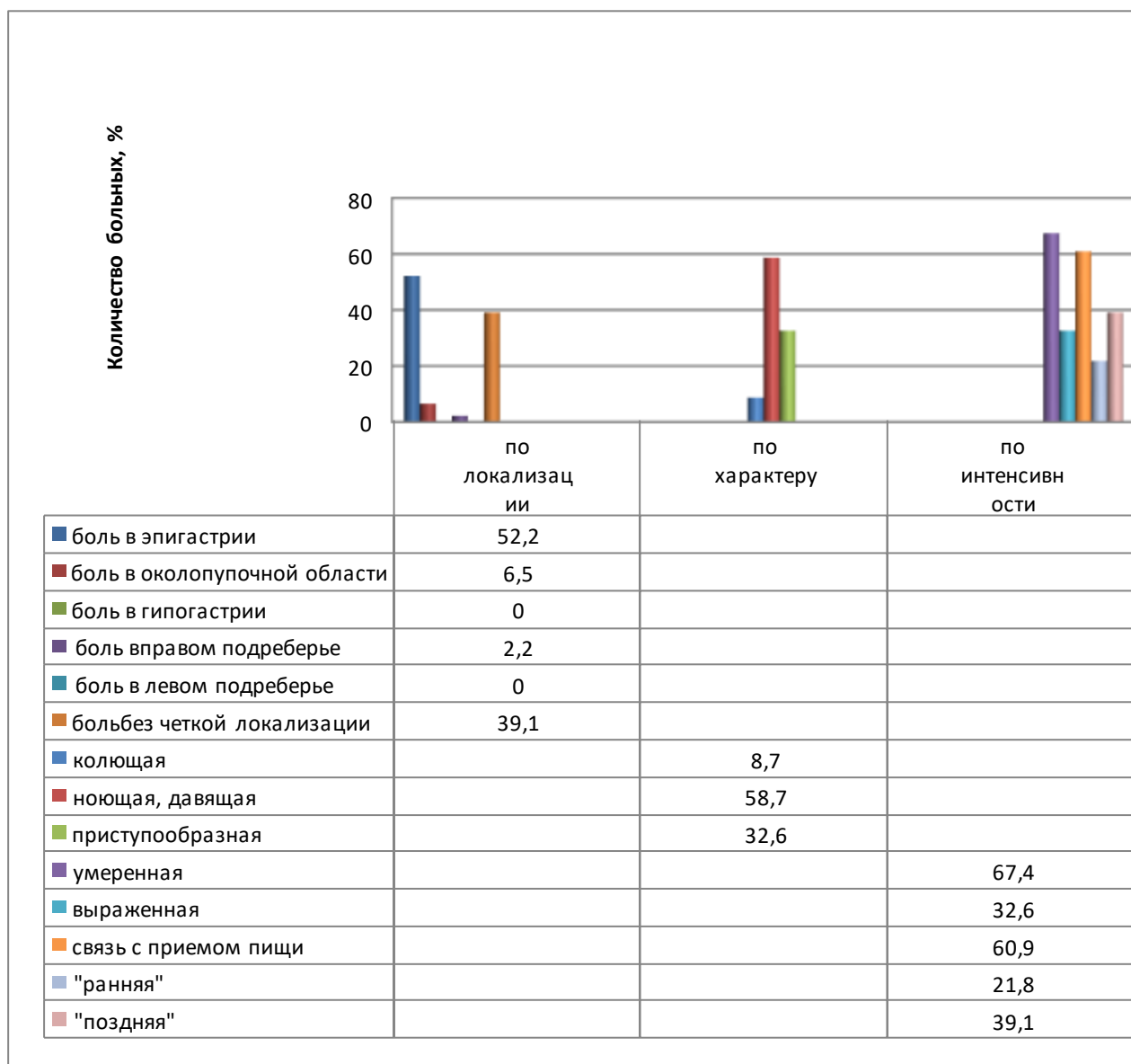


Рисунок 4 – Характеристика болевого синдрома при ЯБДПК у детей, %

Анализ клинической картины ХГД свидетельствует о том, что болевой синдром наблюдался у всех обследованных пациентов, независимо от возраста. Боль в эпигастральной области отмечали 32 (59,3%) пациента, околопупочную боль – 20 (37,0%) больных. Локализация абдоминалгий в правом и/или левом подреберье установлена лишь у 2 (3,7%) пациентов, в гипогастрии – ни у одного (рис. 5).

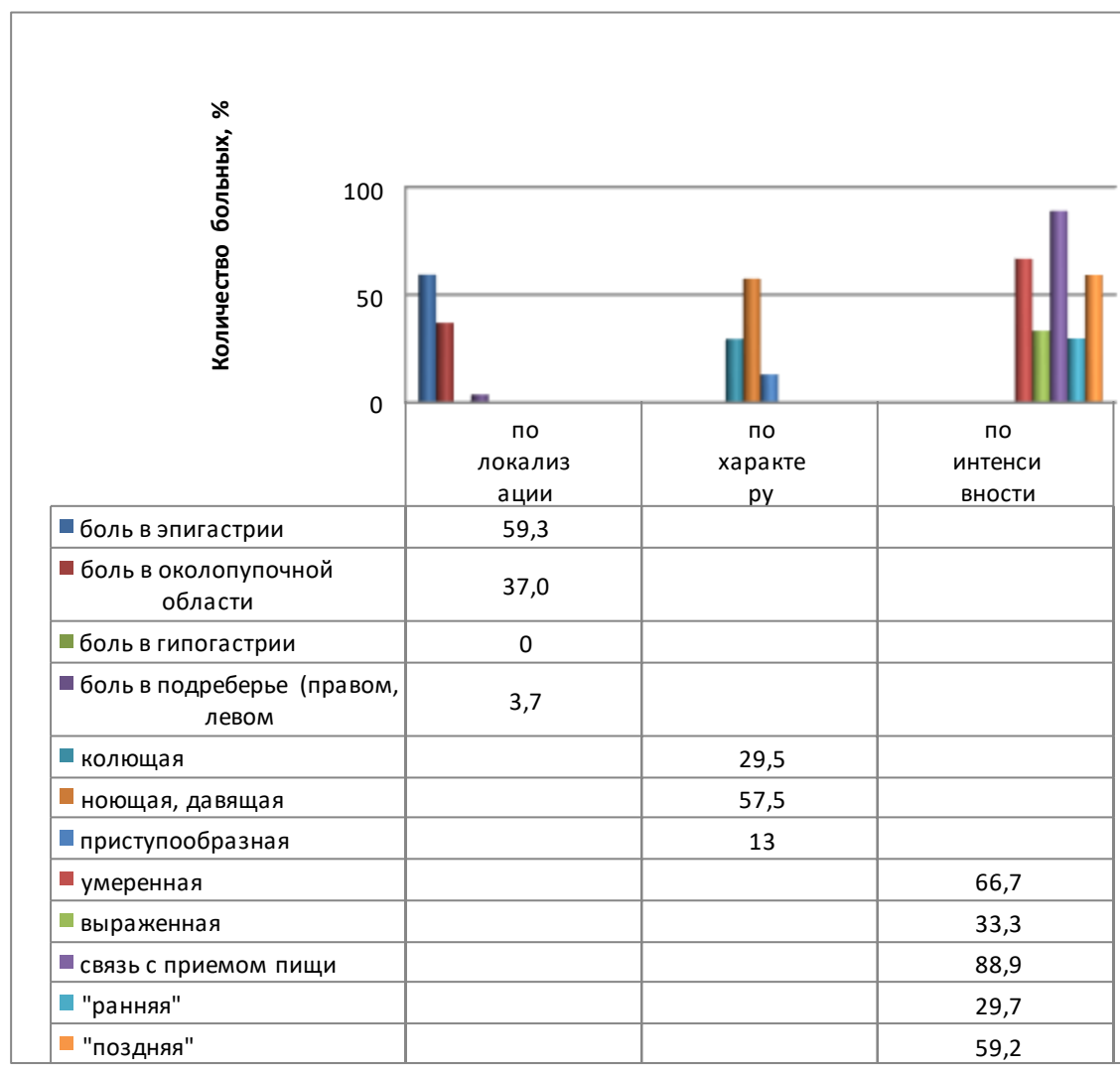


Рисунок 5 – Характеристика болевого синдрома при ЭГД у детей, %

Диспепсические расстройства диагностированы у 42 (91,3%) детей с ЯБДПК. При этом отмечали тошноту 24 (52,2%) ребенка, отрыжку – 14 (30,4%) пациентов, нарушение аппетита в виде снижения или избирательного аппетита – 14 (30,4%) обследованных, изжогу – 4 (8,7%) ребенка, рвоту, приносящую облегчение, – 4 (8,7%) пациента (рис. 6).

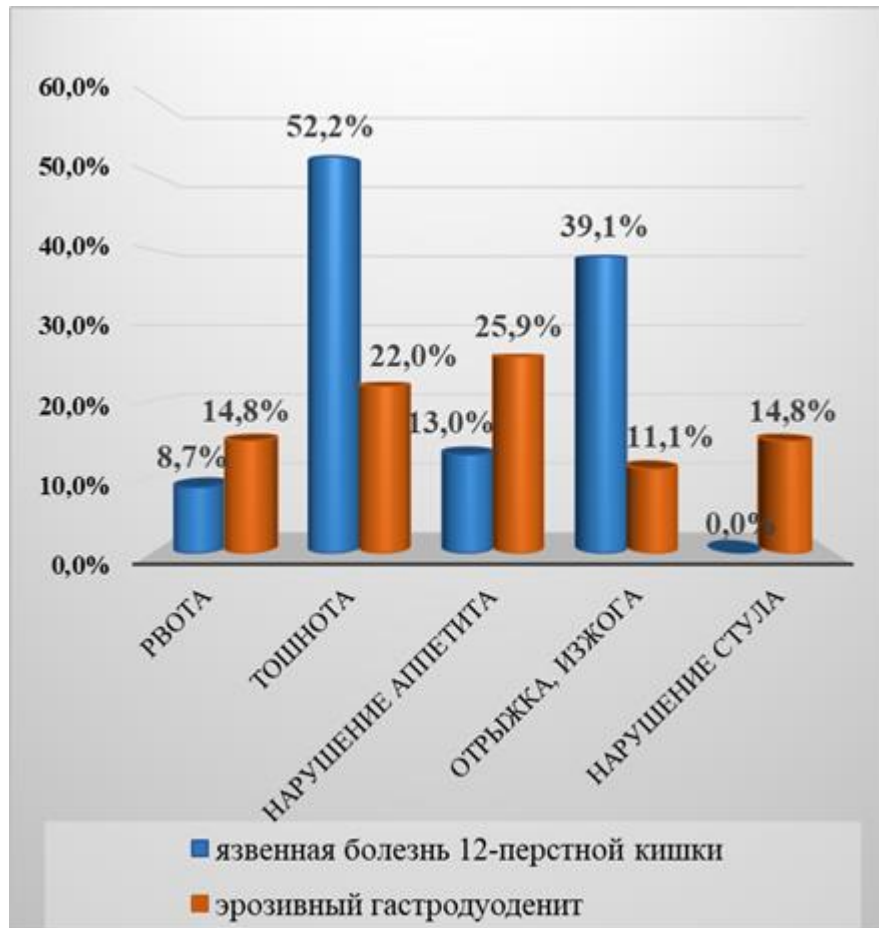


Рисунок 6 – Характеристика диспепсического синдрома у детей с ЯБДПК и ЭГД

Признаков кишечной диспепсии в виде склонности к разжижению стула или запорам у больных первой подгруппы не выявлено. Обложенность языка белым, серым налетом наблюдалась у 40 (86,9%) детей с ЯБ. При ЭГД у 14 (25,9%) обследованных пациентов отмечалось нарушение аппетита в виде снижения или избирательного выбора продуктов и блюд. На тошноту предъявляли жалобы 12 (22,2%) детей из всей группы, в то время как рвота, не приносящая облегчения, выявлена у 8 (14,8%) больных с ХЭГД (рис. 5). Тяжесть в животе встречалась у 6 (11,1%) детей. Наиболее выраженным этот диспепсический признак был установлен у детей старшей возрастной группы.

Астеновегетативный синдром при ЯБДПК характеризовался слабостью у 8 (17,4%) пациентов, головокружением, головной болью – у 6 (13,0%) больных, утомляемостью – у 2 (4,3%) обследованных.

Синдром интоксикации у детей с ЭГД проявился в виде головной боли и головокружения у 8 (14,8%) больных, повышенной утомляемости – у 2 (3,7%) обследованных, слабости – у 6 (11,1%) детей, раздражительности и плаксивости – у 4 (7,4%) пациентов.

Таким образом, характерный классический симптомокомплекс ЯБДПК был диагностирован лишь у 15 (32,6%) больных. У 31 (67,4%) пациента наблюдалась стертая или атипичная клиническая картина. Согласно полученным результатам, ЭГД встречался статистически значимо чаще в дошкольном и младшем школьном возрасте относительно ЯБДПК. Типичное классическое клиническое течение ЭГД, в виде выраженного болевого синдрома и диспепсических расстройств, наблюдалось лишь у 23 (42,6%) больных. Таким образом, клиническим признакам ЭГД отводится второстепенное место, а ведущее значение приобретает эндоскопическое исследование.

Согласно проведенному исследованию в общеклиническом анализе крови в подгруппах были выявлены следующие изменения (табл. 5).

Таблица 5 – Характер изменений согласно данным общеклинического анализа крови у детей с ЯБДПК и ЭГД

Изменения крови	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df 2)	p
	ЯБДПК	ЭГД		
Снижение концентрации гемоглобина	6 (13,0)	4 (7,4)	0,877	> 0,05
Лейкоцитоз	4 (8,7)	8 (14,8)	0,881	> 0,05
Лимфоцитоз	22 (47,8)	34 (63,0)	1,088	> 0,05
Нейтрофилез	2 (4,4)	4 (7,4)	0,356	> 0,05
Эозинофилия	4 (8,7)	2 (3,7)	1,098	> 0,05
Повышение СОЭ	8 (17,4)	2 (3,7)	5,171	< 0,05

У 6 (13,0%) больных с ЯБДПК и 4 (7,4%) пациентов с хроническим ЭГД было выявлено снижение уровня гемоглобина –  $98,6 \pm 10,4$  г/л, соответствующее по показателям анемии легкой степени, при показателях уровня эритроцитов  $4,53 \pm 0,76 \times 10^{12}/л$  со снижением эритроцитарных индексов. Таким образом, анемия носила гипохромный характер. Изменения лейкоцитарной формулы характеризовались лимфоцитозом у 22 (47,8%) пациентов с ЯБДПК и 34 (63,0%) детей с ЭГД, нейтрофильным лейкоцитозом и эозинофилией у

8 (14,8%) и 2 (3,7%) больных с ЭГД и у 4 (8,7%) и 4 (8,7%) детей при ЯБДПК. Статистически значимые различия между обеими подгруппами по показателям общего анализа крови определены только в виде ускоренного СОЭ при ЯБДПК ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Спектр изменений в биохимических анализах крови в исследуемых подгруппах представлен в таблице 6. Проведена оценка синдрома цитолиза гепатоцитов согласно повышению показателей АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При этом оценивали функцию поджелудочной железы, опираясь на показатели уровня амилазы в сыворотке крови. О синдроме холестаза свидетельствовал рост уровня прямого билирубина и щелочной фосфатазы.

Таблица 6 – Изменения показателей в биохимических анализах крови у детей контрольной и основной групп

Изменения показателей в сыворотке крови	Диагноз, n (%)			
	ЯБДПК, n = 46	ХЭГД, n = 54	$\chi^2$ (df 2)	p
Снижение уровня общего белка	2 (4,3)	2 (3,7)	0,027	> 0,05
Изменения глюкозы	4 (8,7)	4 (7,4)	0,056	> 0,05
Повышение уровня щелочной фосфатазы	14 (30,4)	6 (11,1)	5,797	<u>&lt; 0,05</u>
Повышение уровня тимоловой пробы	2 (4,3)	2 (3,7)	0,027	> 0,05
Повышение уровня амилазы крови	12 (26,1)	32 (59,3)	11,093	<u>&lt; 0,01</u>
Повышение уровня АЛТ	8 (17,5)	2 (3,7)	5,171	<u>&lt; 0,05</u>
Повышение уровня АСТ	4 (8,7)	6 (11,1)	0,161	> 0,05
Повышение уровня холестерина	0 (0)	0 (0)	0	0

Согласно полученным данным, те или иные изменения в биохимическом анализе крови с исследуемым спектром показателей выявлены у большинства пациентов основной группы: при ЯБДПК – у 40 (86,9%) больных, при ХГД – у 43 (79,6%) обследованных. Согласно данным лабораторных (биохимический анализ крови) и инструментальных методов исследования (УЗИ органов брюшной полости) у пациентов диагностированы дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу. При лабораторном исследовании у детей с ЯБДПК и ЭГД выявлены изменения в виде повышения щелочной фосфатазы 30,4 и 11,1% ( $\chi^2 = 5,797$ ,  $p < 0,05$ ), АЛТ

и/или АСТ в 17,5% (и/или 8,7%) и 3,7% (и/или 11,1%) соответственно. Признаки дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу, связанные с повышением ферментов (гиперамилаземия), зафиксированы в 26,1% при ЯБДПК и в 59,3% случаев при ЭГД ( $\chi^2 = 11,0,93$ ;  $p < 0,01$ ). При этом, изменения биохимических показателей были ассоциированы с изменениями, выявленными УЗИ органов брюшного тракта.

Морфологические изменения желчного пузыря в виде перегиба определены у 29 (53,7%) детей, при этом в сочетании с утолщением стенок – у 9 (16,7%) пациентов, наличием осадка – у 9 (16,7%) детей, расширением желчного протока – у 7 (13,0%) обследованных, что свидетельствует о нарушении моторики и коллоидной стабильности желчи. Увеличение размеров печени с изменением эхогенности паренхимы в виде повышения или неоднородности выявлены у 24 (44,4%) больных в первой и у 16 (34,8%) детей во второй подгруппе.

Изменения поджелудочной железы выявлены у 52,2% пациентов при ЯБДПК и у 77,7% – при ЭГД:

- увеличение размеров органа установлено у 12 (26,1%) детей с ЯБДПК и у 26 (48,1%) обследованных с ЭГД;
- повышение эхогенности и неоднородности паренхимы зафиксировано у 6 (13,0%) детей с ЯБДПК и у 8 (14,8%) пациентов с ЭГД;
- уплотнение стенок сосудов установлено у 6 (13,0%) детей с ЯБДПК и у 8 (14,8%) обследованных с ЭГД (рис. 7).

Согласно данным УЗИ органов брюшной полости, изменения в печени были зарегистрированы у 1 (1,0%) пациента контрольной группы, а также у 38 (82,6%) и 36 (66,7%) больных с ЯБДПК и ЭГД соответственно.





Рисунок 7 – Изменения органов брюшной полости, выявленные при УЗИ у детей с ЯБДПК и ЭГД

И ЭГД, и ЯБДПК практически не встречаются в виде изолированных заболеваний, а характеризуются коморбидностью со стороны органов ЖКТ, что диктует необходимость как расширения базового спектра лабораторных и инструментальных методов для своевременной диагностики и терапии, так и проведения профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

Факт заражения *H. pylori* неоднократно подтверждался как у людей, так и у ряда лабораторных животных. Однако заселение слизистой оболочки желудка *H. pylori* не всегда демонстрирует развернутую картину заболеваний верхнего отдела ЖКТ. Иногда заболевание носит латентный характер или принимает характер носительства. Исходя из цели и задач данного исследования проведена оценка частоты встречаемости *H. pylori* при ЭГД и ЯБДПК у детей в возрастном аспекте и с учетом гендерных признаков (табл. 7).

Таблица 7 – Частота встречаемости *H. pylori* у детей с ЭГД и ЯБДПК с учетом возраста и гендерного признака

Диагноз	Возраст пациентов, n (%)		$\chi^2$ (df 1)	p
	до 12 лет	старше 12 лет		
ЯБДПК	8 (32)	18 (62)	6,078	< 0,05
ЭГД	17 (68)	11 (38)	0,051	> 0,05
	Гендерная принадлежность			
	мальчики	девочки		
ЯБДПК	12 (46)	14 (54)	0,100	> 0,05
ЭГД	12 (43)	16 (57)	0,232	> 0,05

Согласно полученным данным, в общей когорте обследованных больных наличие *H. pylori* было определено у 54 (54,0%) пациентов. Из них при ЯБДПК возбудитель установлен у 26 (56,5%) больных, при ХЭГД – у 28 (51,8%) детей.

При сравнении частоты встречаемости *H. pylori* в возрастном аспекте было выявлено, что у пациентов первой подгруппы в старшем школьном и подростковом возрасте патоген встречается достоверно чаще, чем у детей до 12 лет ( $\chi^2$  (df 1) = 6,078; p < 0,05). При этом достоверных различий между возрастными группами при ЭГД не выявлено ( $\chi^2$  (df 1) = 0,051; p > 0,05). Гендерных различий по частоте выявления *H. pylori* в группах пациентов также не выявлено (p > 0,05).

В настоящее время все чаще дискутируется вопрос о влиянии *H. pylori* в реализации заболеваний гастродуоденальной зоны: в каких случаях его стоит рассматривать как основной патогенный микроорганизм, а когда – как вариант непатогенного носительства. Эксперты рекомендуют проводить инвазивную диагностику *H. pylori* только в тех случаях, когда предполагается назначение терапии, а также при обнаружении эрозивных и язвенных дефектов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Сегодня нет доказательств того, что инфекция *H. pylori* является причиной болезни в отсутствие пептических язв. Выделяется особая форма первичной язвенной болезни, называемая «идиопатической», развитие которой не ассоциировано с дока-

занным инфекционным процессом. Распространенность этой формы ЯБ, по данным различных авторов, колеблется от 39 до 73%.

Причина развития язвенного процесса у этих больных до конца не выяснена и, возможно, связана с нарушением процессов нейрогуморально-эндокринно-иммунной регуляции слизистой оболочки ЖКТ, что требует дальнейшего уточнения патогенетических аспектов заболевания [74].

Кислотообразующая функция желудка протестирована с помощью рН-метрии, по результатам которой выяснено гиперацидное состояние у 58,2% пациентов с ЭГД и у 79,4% детей с ЯБДПК. Нормацидное состояние зарегистрировано в 41,8 и 20,6% соответственно.

Понижение кислотности в антральном отделе желудка в виде ощелачивания компенсировано у 57,8% обследованных, субкомпенсировано – у 42,2% пациентов. Среднее значение рН в теле желудка составило  $1,47 \pm 0,04$ , в антруме –  $6,47 \pm 0,07$ .

ФГДС у детей с хроническим ЭГД представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Эндоскопическая характеристика при ФГДС у детей с ЭГД

Эндоскопическая характеристика	Показатели, n (%)				
	n = 54	Возраст		$\chi^2$ (df1)	p
		3–12 лет	12–17 лет		
Эрозивный фундальный гастрит	4 (7,4)	2 (6,2)	2 (9,1)	0,153	> 0,05
Эрозивный антрум гастрит	16 (29,6)	10 (31,3)	6 (27,3)	0,099	> 0,05
Эрозивный пангастрит	10 (18,5)	6 (18,8)	4 (18,1)	0,964	> 0,05
Эрозивный гастродуоденит	14 (25,9)	10 (31,3)	4 (18,1)	0,153	> 0,05
Эрозивный бульбит	10 (18,5)	6 (18,8)	4 (18,1)	0,964	> 0,05
Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)	4 (7,4)	2 (6,2)	2 (9,1)	0,254	> 0,05
Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР)	4 (7,4)	2 (6,2)	2 (9,1)	0,254	> 0,05

Эндоскопическое исследование при эрозивном поражении желудка и двенадцатиперстной кишки выявило, что у 54 (100%) больных определялись диффузные изменения слизистой, характерные для поверхностного гастродуоденита: отек, гиперемия, изменения микрорельефа складок желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом у 30 (55,6%) пациентов отмечался

эрозивный гастрит в виде наличия «плоских» и «плоско-приподнятых» изменений слизистой оболочки с эрозивным поражением антрального (16 (29,6%) пациентов), фундального (4 (7,4%) обследованных) отделов и пангастрита (10 (18,5%) больных) с появлением контактной кровоточивости (табл. 8). Размеры эрозий варьировали от 2 до 4 мм. Эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки диагностированы у 10 (18,5%) пациентов. Эрозивные очаги располагались в луковице двенадцатиперстной кишки у 7 (12,9%) обследованных, а у 3 (5,6%) пациентов – с захватом в постбульбарные отделы, наиболее часто встречающиеся в группе подростков. У 14 (25,9%) детей наблюдалось комбинированное поражение желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в виде эрозивно-геморрагического воспалительного изменения слизистой оболочки. Статистически значимых различий по частоте встречаемости эрозивного поражения желудка (30 (55,6%) пациентов) и двенадцатиперстной кишки (24 (44,4%) обследованных) в исследуемой группе не выявлено ( $\chi^2(df1) = 0,351; p > 0,05$ ). По вариабельности локализации эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки между возрастными группами статистически значимых различий также не выявлено (табл. 8). У 8 (14,8%) детей при проведении ФГДС имелись признаки моторно-эвакуаторных нарушений.

Эндоскопические характеристики гастроэзофагального рефлюкса обнаружены у 4 (7,4%) детей, что установлено по наличию на слизистой нижней трети пищевода гиперемии, отека, единичных эрозий. ДГР наблюдался у 6 (7,4%) пациентов, что проявлялось наличием желчи в просвете желудка (табл. 8).

При проведении эндоскопического исследования у 46 (100%) детей с ЯБДПК были определены морфологические изменения слизистой, представленные в таблице 9.

Таблица 9 – Эндоскопическая характеристика при ФГДС у детей с ЯБДПК

Эндоскопическая характеристика	Показатели, n (%)				
	Возраст		$\chi^2$ (df1)	p	
	3–12 лет	12–18 лет			
Локализация					
Двенадцатиперстная кишка	16 (34,8)	28 (60,9)	1,115	p > 0,05	
Постбульбарные отделы	0 (0)	2 (4,3)			
Инфицирование <i>H. pylori</i>					
<i>H. pylori</i> -позитивная	8 (17,4)	18 (39,1)	0,425	p > 0,05	
<i>H. pylori</i> -негативная	8 (17,4)	12 (26,1)			
Течение					
Редко рецидивирующая	4 (8,7)	26 (56,5)	0,006	p > 0,05	
Непрерывно-рецидивирующая	2 (4,3)	14 (30,5)			
Клинико-эндоскопическая стадия					
«Свежая язва» (I стадия) двенадцатиперст- ной кишки «начало эпителиза- ции» (II стадия)	Передняя стенка	8 (50,0)	16(53,3)	0,015	p > 0,05
	Задняя стенка	2 (12,5)	2 (6,7)		
	верхняя	4 (25,0)	4 (8,7)		
	нижняя	2 (12,5)	2 (6,7)		
	постбульбарная	0	2 (6,7)		
	Зеркальные язвы	0 (0)	4 (8,7)		

При проведении ФГДС язвенных поражений желудка в обследуемой группе пациентов не выявлено. Диагностированы язвы на слизистой в двенадцатиперстной кишке у 46 (100%) детей разных возрастных групп. Пациенты госпитализированы в стационар в фазу обострения. Учитывая данные анамнеза, ЯБ классифицировали как впервые выявленную, редко рецидивирующую или непрерывно-рецидивирующую.

Клинико-эндоскопическая характеристика ЯБ при первичном исследовании соответствовала «стадии свежей язвы» (I) (n=34 пациента; 73,9%) «начало эпителизации» (II) (n=12 пациентов; 26,1%).

По локализации: в луковице двенадцатиперстной кишки язвенный дефект диагностирован у 40 (86,9%) больных, при этом на передней стенке – у 24 (52,2%) пациентов, по задней стенке – у 4 (8,7%) обследованных, на верхней стенке – у 8 (17,4%) человек, на нижней стенке – у 4 (8,7%) больных, «зеркальные» язвы выявлены у 4 (8,7%) обследованных, в постбульбарном пространстве изменений не выявлено. У 44 (95,7%) больных диагностированы одиночные, у 4 (8,7%) человек – множественные. При определении раз-

меров язвенного дефекта было выявлено, что у 42 (91,3%) пациентов наблюдались средние язвы от 5 до 19 мм (средний размер составил  $7,5 \pm 0,9$  мм), у 4 (8,7%) обследованных язвенный дефект характеризовался как большой и достигал 20 мм ( $21,5 \pm 0,7$  мм).

Независимо от размеров, язвенные дефекты имели правильную и полигональную форму, плоское дно, с умеренно выраженным перифокальным воспалительным венчиком. Слизистая оболочка вокруг язвы была отечна и гиперемирована, имела вид приподнятого валика, который был четко отграничен от окружающей слизистой и возвышался над ней. Дно язвы было покрыто желтовато-серым налетом. При повторном эндоскопическом исследовании на фоне проводимого лечения определено, что у 28 (60,8%) детей заживление язвенного дефекта происходило в фазу «красного» рубца в виде линейной формы с последующим формированием фазы «белого» рубца с деформацией просвета кишечника, у 39,1% пациентов – путем эпителизации дефекта в фазе «красного» пятна без деформации просвета кишечника. Независимо от возраста достоверных статистически значимых различий по частоте возникновения рубца на фоне язвенного дефекта не выявлено.

При ФГДС у детей с ЯБДПК были диагностированы следующие изменения слизистой оболочки верхнего отдела ЖКТ:

- поверхностный гастродуоденит – у 41 (89,1%) ребенка;
- эрозивный эзофагит – у 5 (10,8%) пациентов, что указывает о наличии гастроэзофагального рефлюкса;
- в просвете желудка наличие желчи – у 9 (19,5%) больных, что говорило о наличии ДГР.

При сравнении эндоскопических изменений в возрастном аспекте достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Все пациенты, получавшие терапию, находились под наблюдением специалистов в течение последующих 3 лет с момента первичного обследования, так как был необходим анализ возможной трансформации ЭГД в ЯБ

или формирования тех или иных осложнений ЯБДПК в долгосрочной перспективе, например, дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП).

Согласно приведенным в таблице 10 данным, при отслеживании долгосрочного катамнеза, а именно – в течение 3 лет, установлено, что из 54 пациентов с ЭГД трансформация в ЯБДПК прослеживалась у 6 (11,1%) больных. При этом среди них преобладали мальчики-подростки (5 из 6), прослеживалась гиперацидность желудочного секрета (у всех больных), положительные уреазные тесты – у 4 (66,7%) пациентов. В то же время наследственная предрасположенность к ЯБ была установлена лишь у половины обследованных больных.

Таблица 10 – Характеристика пациентов с трансформацией ЭГД в ЯБДПК

ЭГД	Значение рН	Инфицирование <i>H. pylori</i>	Наследственность	Клиническая картина
Пациент 1, 13 лет, муж.	рН < 1,7	положит.	отягощена	атипичная
Пациент 2, 12 лет, муж.	рН < 1,2	положит.	отягощена	атипичная
Пациент 3, 13 лет, муж.	рН < 1,5	положит.	отягощена	атипичная
Пациент 4, 16 лет, муж.	рН < 2,1	отрицат.	не отягощена	классическая
Пациент 5, 15 лет, жен.	рН < 1,8	отрицат.	не отягощена	классическая
Пациент 6, 13 лет, муж.	рН < 1,3	положит.	не отягощена	атипичная

По имеющимся данным, трансформация ХГД в ЯБ у детей колеблется от 5 до 13,5% [12]. Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что при единстве и близости патогенетического влияния ряда факторов, которые относят к триггерам ЯБ и ЭГД, нецелесообразно говорить о трансформации одной нозологической формы в другую у большинства пациентов. В детской популяции, на наш взгляд, запуск ульцерогенеза в одних случаях или развитие воспаления без деструктивного компонента – в других, во многом про-

диктованы особенностями генетически predeterminedного реагирования с различной степенью и профилем иммунного воспаления.

Нам представляется актуальным исследование генетических предпосылок с последующей возможной реализацией в вариабельности иммунологического ответа в вероятности развития ХГД и ЯБ у детей.

Резюмируя сказанное, отметим:

1. ЯБДПК статистически значимо чаще встречается у детей старшего возраста, проживающих в городе, и не имеет четкой взаимосвязи с алиментарными факторами.

2. ЯБДПК и ЭГД имеют общность клинических проявлений с преимущественно атипичным абдоминальным болевым синдромом, желудочной диспепсией и умеренным астено-невротическим синдромом.

3. На сегодняшний день как ЭГД, так и ЯБДПК не встречаются в виде монозаболеваний, а характеризуются выраженной коморбидностью.

4. Помимо эрозивно-язвенных дефектов желудка и/или двенадцатиперстной кишки, преобладающей эндоскопической формой изменения слизистой является распространенный поверхностный гастрит с повышенной кислотообразующей функцией.

5. *H. pylori* с одинаковой частотой определялся в группах детей как с ЭГД, так и ЯБДПК, но со статистически значимым превосходством в группе пациентов старшего возраста.

6. Проведенный катамнестический анализ свидетельствует об отсутствии временной трансформации ЭГД в ЯБДПК.



ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
УРОВНЕЙ IL-1 $\beta$  И IL-8 У ДЕТЕЙ  
С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
И ЭРОЗИВНЫМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ

4.1. Клинико-диагностическое значение уровней IL-1 $\beta$   
в секрете желудка и сыворотке крови у детей с язвенной болезнью  
двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами

Для решения 2 задачи диссертационного исследования (определить клиническую значимость изменения уровней IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД) проведено определение уровня сывороточного и секреторного цитокина – IL-1 $\beta$  у всех обследованных больных дважды: в фазу/период обострения, и неполной клинической ремиссии. В ходе исследования было выявлено статистически значимое повышение IL-1 $\beta$  в периферической крови у пациентов двух групп по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о весомой роли IL-1 $\beta$  как основного медиатора воспаления в патогенезе деструктивно-эрозивного поражения слизистой оболочки ЖКТ. При исследовании было установлено статистически значимое повышение уровня IL-1 $\beta$  при ЭГД по сравнению с данными, обнаруженными у больных с ЯБДПК, однако уровень значимости показателя был ближе к тенденции ( $U = 997,5$ ;  $p_2 = 0,0506$ ) (табл. 11).

Таблица 11 – Уровень IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у детей с ЯБДПК и ЭГД в контрольной группе при поступлении (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Нозологические формы	
	ЯБДПК (n = 46)	ЭГД (n = 54)
32,5 [26,5; 44,8]	243,4 [204,8; 250,6] $U = 57,64$ ; $p_1 < 0,001$ $U = 997,5$ ; $p_2 = 0,0506$	261,7 [228,6; 285,7] $U = 54,36$ $p_1 < 0,001$

*Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля, p2 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с ЭГД*

Значимых различий по уровню IL-1 $\beta$  при ЭГД в секрете желудка по сравнению с показателями при ЯБДПК не зафиксировано ( $U = 501,4$ ;  $p = 0,88$ ) (табл. 12).

Таблица 12 – Уровень IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД при поступлении (пг/мл)

Нозологическая форма	
ЯБДПК (n = 46)	ЭГД (n = 54)
42,5 [33,4; 55,6] $U = 501,4$ ; $p = 0,88$	41,6 [20,7; 66,6]

*Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с ЭГД*

Анализ показателей IL-1 $\beta$  с учетом фазы заболевания при ЯБДПК, и периода при ЭГД, свидетельствует об однонаправленности изменений в сыворотке крови и секрете желудка. Отмечено статистически значимое повышение показателей в период обострения со снижением уровня цитокина на фоне терапии и переходом в период ремиссии (табл. 13, 14, 15, 16). Как при ЯБДП, так и при ЭГД в период обострения определено статистически значимое повышение IL-1 $\beta$  в сыворотке крови по сравнению с показателями в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

Как известно, показатели уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у здоровых добровольцев не превышают пороговых значений нескольких пк/мл (от 5 до 10 пк/мл). Согласно результатам данного исследования, у детей как с эрозивными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки, так и с ЯБДПК сохраняется показатель локального IL-1 $\beta$  на уровне 24,6 и 27,4 пг/мл соответственно, что указывает на поддержание воспалительного процесса и в период неполной ремиссии. Возможно, это связано с полиморфными вариантами в гене IL-1 $\beta$ , что может способствовать избыточной продукции IL-1 $\beta$ .

Таблица 13 – Показатели сывороточного уровня IL-1 $\beta$  при ЭГД с учетом фазы заболевания (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Период заболевания	
	Обострение (n = 54)	Ремиссия (n = 54)
32,5 [26,5; 44,8]	261,7 [228,6; 285,7] U = 74,6; p1 < 0,001 U = 89,6; p2 < 0,001	47,6 [33,7; 76,8] U = 608; p1 = 0,56

Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля; p2 – статистическая значимость с показателями в период неполной клинической ремиссии

Таблица 14 – Показатели сывороточного уровня IL-1 $\beta$  при ЯБДПК с учетом фазы заболевания (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Фаза заболевания	
	Обострение (n = 46)	Ремиссия (n = 46)
32,5 [26,5; 44,8]	243,4 [204,8; 250,6] U = 70,3; p1 < 0,001 U = 74,0; p2 < 0,001	51,7 [26,8; 80,7] U = 734; p1 = 0,23

Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля; p2 – статистическая значимость с показателями в период неполной клинической ремиссии

Таблица 15 – Уровень IL-1 $\beta$  в секрете желудка с учетом фазы заболевания при ЯБДПК (пг/мл)

Фаза заболевания	
Обострение (n = 46)	Ремиссия (n = 46)
42,5 [33,4; 55,6] U = 207,5; p = 0,01	24,6 [16,3; 36,1]

Примечание: p – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии

Таблица 16 – Уровень IL-1 $\beta$  в секрете желудка с учетом фазы заболевания при ЭГД (пг/мл)

Период заболевания	
Обострение (n = 54)	Ремиссия (n = 54)
41,6 [20,7; 66,6] U = 234,5; p = 0,005	27,3 [9,9; 45,3]

Примечание: p – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии

Повышенный уровень IL-1 $\beta$ , выявленный в ходе исследования в секрете желудка (как при ЯБ, так и при ЭГД), свидетельствует о хроническом характере воспаления (табл. 15, 16).

#### 4.2. Клинико-диагностическое значение уровней IL-8 в секрете желудка и сыворотке крови у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами

Одно из ключевых значений в реализации цитокин-опосредованного воспаления слизистой при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки отводится IL-8. В ходе исследования проанализированы уровни секреторного и сывороточного IL-8 с учетом нозологической формы и фазы/периода заболевания у обследованных основной группы.

Определено статистически значимое повышение уровня IL-8 в сыворотке крови как при ЯБДПК (166,6 [109,3; 212,8]), так и при ЭГД (156,7 [99,7; 191,3]), однако статистически значимые различия между группами не выявлены ( $U = 1078$ ;  $p_2 = 0,15$ ). В то же время определено значимое повышение сывороточного уровня IL-8 в основной группе по сравнению с контрольной ( $U = 206,3$ ;  $p = 0,001$ ;  $U = 297,6$   $p < 0,001$  соответственно) (табл. 17).

Таблица 17 – Уровень цитокина IL-8 в сыворотке крови в зависимости от нозологической формы (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Нозологические формы	
	ЯБДПК (n = 46)	ЭГД (n = 54)
27,8 [22,6; 52,8]	166,6 [109,3; 212,8] $U = 206,3$ ; $p_1 = 0,001$ $U = 1078$ ; $p_2 = 0,15$	156,7 [99,7; 191,3] $U = 297,6$ $p_1 < 0,001$

*Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля, p2 – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с ЭГД*

Согласно литературным данным, содержание IL-8 в секрете желудка взрослых добровольцев не превышает 10 пг/мл. Исследование показало, что

содержание IL-8 в желудочном секрете у детей контрольной группы было повышено в несколько раз относительно показателей нормы (табл. 18).

Таблица 18 – Уровень IL-8 в секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД при поступлении в стационар (пг/мл)

Нозологическая форма	
ЯБДПК (n = 46)	ЭГД (n = 54)
51,9 [34,4; 67,3] U = 420; p = 0,21	42,5 [33,2; 57,5]

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с пациентами с ЭГД

Обострение заболевания отличало достоверно значимый рост показателя в сопоставлении с периодом минимальной активности воспалительного процесса (табл. 19, 20).

Таблица 19 – Уровень IL-8 в сыворотке крови с учетом фазы заболевания при ЭГД (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Период заболевания	
	Обострение (n = 54)	Ремиссия (n = 54)
27,8 [22,6; 52,8]	156,7 [99,7; 191,3] U = 144; p1 < 0,001 U = 376,5; p2 < 0,001	33,1 [29,7; 46,3] U = 690; p1 = 0,55

Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля; p2 – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии

Таблица 20 – Уровень IL-8 в сыворотке крови с учетом фазы заболевания при ЯБДПК (пг/мл)

Группа контроля (n = 100)	Фаза заболевания	
	Обострение (n = 46)	Ремиссия (n = 46)
27,8 [22,6; 52,8]	166,6 [109,3; 212,8] U = 69,5; p1 < 0,001 U = 117,1,0; p2 < 0,001	45,5 [33,1; 67,0] U = 447; p1 = 0,01

Примечание: p1 – статистическая значимость различий с группой контроля; p2 – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии

Являясь основным фактором рекрутирования нейтрофилов, первоначально IL-8 запускает местную, а в дальнейшем и общую воспалительную

реакцию слизистой оболочки желудка, наиболее выраженную в антральном отделе, согласно данным эндоскопического обследования (табл. 21, 22).

Таблица 21 – Уровень IL-8 в секрете желудка с учетом фазы заболевания при ЯБДПК (пг/мл)

Фаза заболевания	
Обострение (n = 46)	Ремиссия (n = 46)
51,9 [34,4; 67,3] U = 287; p = 0,006	3,2 [22,5; 36,4]

*Примечание: p – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии*

Таблица 22 – Уровень IL-8 в секрете желудка с учетом фазы заболевания при ЭГД (пг/мл)

Период заболевания	
Обострение (n = 54)	Ремиссия (n = 54)
42,5 [33,2; 57,5] U = 111,2; p = 0,001	20,5 [14,6; 26,8]

*Примечание: p – статистическая значимость различий с показателями в период неполной клинической ремиссии*

Прослеженный цитокиновый каскад непосредственно в очаге поражения у детей с ЯБДПК и ЭГД отражает выраженную активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета (повышение титров IL-1 $\beta$ , IL-8) и Т-хелперов 2 типа (нарастание IL-8). Представленный анализ дает возможность сделать вывод о том, что изменения показателей сывороточного и секреторного уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-8 свидетельствует о превалировании местного воспалительного ответа, который носит хронический характер и сохраняет свою активность и в период неполной ремиссии. В то же время на фоне проводимой противовоспалительной терапии наблюдается нормализация изучаемых цитокинов в сыворотке крови. Выявлена ассоциация между сывороточными уровнями IL-1 $\beta$  и IL-8 с фазой воспалительного процесса, что позволяет их рассматривать в качестве дополнительных маркеров обострения, что особенно актуально при атипичной клинической картине заболевания.

ГЛАВА 5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ  
ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ IL-1 $\beta$ , IL1RN ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
И ЭРОЗИВНОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ

5.1. Влияние генетического полиморфизма C(+3953)T IL-1 $\beta$   
на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки  
и эрозивного гастродуоденита у детей

Замена в участке последовательности нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) гена IL-1 $\beta$  азотистого основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении +3953 рассматривается как нарушение нуклеотидной последовательности и обозначается – C(+3953) T(rs1143634). При воздействии эндонуклеазой рестрикции Taq I, гидролиз амплификации фрагмента гена IL-1 $\beta$  приводит к формированию 3 фрагментов различных длин: 550 п.н., 146 п.н. и 404 п.н. Мутантный аллель Т полиморфизма C(+3953) Т гена IL-1 $\beta$  соответствует фрагменту 550 п.н., не подвергнувшемуся гидролизу. Аллель С ассоциирован с двумя фрагментами (146 п.н. и 404 п.н.), которые формируются при разрезании апликона. Данный аллель обозначается как аллель «дикого типа» [89].

В ходе работы был проведен статистический анализ для поиска возможных ассоциаций клинических проявлений ЯБДПК И ЭГД с вариантами изменения нуклеотидной последовательности C(+3953) Т гена IL-1 $\beta$  в целях решения третьей задачи данного диссертационного исследования.

При тестировании по закону Хайди-Вайнбера как основной, так и контрольной групп, при сравнении ожидаемых и полученных частот генотипов различий выявлено не было.

Для определения влияния полиморфизма rs1143634 на риск развития эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ проводилось сравнение с распределением генотипов и аллелей у детей контрольной группы. Гомози-

гозный мутантный генотип ТТ полиморфизма С(+3953) Т гена IL-1 $\beta$  в контрольной группе был определен у 7 детей, что составило 7,0%, в то время как в основной – у 16 (16,0%) пациентов. Несмотря на процентное превалирование мутантного генотипа ТТ в основной группе, статистическая значимость различий между группами не определена ( $\chi^2 = 3,144$ ; df 1; p = 0,077). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа СТ в контрольной и основной когорте была идентичной и составила 21,0%. Дикий гомозиготный генотип СС был доминирующим в обеих группах и определялся у 63 (63,0%) и 72 (72,0%) детей в контрольной и основной группе соответственно (табл. 23).

Таблица 23 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей основной и контрольной групп полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Группы, (n) %		$\chi^2$ (df); p
	Контрольная, n = 100	Основная, n = 100	
			$\chi^2_{СС/СТ/ТТ} = 4,017$ ; df 2; p > 0,05
ТТ	7 (7,0)	16 (16,0)	$\chi^2 = 3,144$ ; df 1; p = 0,077
СТ	21 (21,0)	21 (21,0)	$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 1,000
СС	72 (72,0)	63 (63,0)	$\chi^2 = 1,846$ ; df 1; p = 0,175
Аллели	n = 121	n = 121	
Т	28 (23,1)	37 (30,5%)	$\chi^2 = 1,704$ ; df 1; p = 0,192
С	93 (76,9)	84 (69,5)	

Оценивая распределение аллелей и генотипов по полиморфизму С+3953Т IL-1 $\beta$  у пациентов первой подгруппы и в контроле, мы выявили, что генотип ТТ обладает предрасполагающим ( $\chi^2 = 5,297$ ; df 1; p = 0,022; OR = 3,690 (ДИ 1,305–10,438), в то время как генотип СС протективным действием ( $\chi^2 = 6,709$ ; (df 1); p = 0,010; OR = 0,389 (ДИ 0,188–0,802) и  $\chi^2 = 4,902$ ; df 1; p = 0,027; OR = 0,471 (ДИ 0,241–0,923) соответственно) в реализации ЯБДПК у детей (табл. 24).

В ходе поиска ассоциации полиморфных замен в гене IL-1 $\beta$  с возможностью реализации ЭГД у детей достоверных различий не выявлено ( $\chi^2_{СС/СТ/ТТ} = 1,435$ ; df 2; p > 0,05) (табл. 25).



Таблица 24 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и контрольной группы полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Группы, (n) %		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	больные с ЯБДПК, n = 46	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 8,935$ ; df 2; p < 0,012
ТТ	7 (7,0)	10 (21,7)	$\chi^2 = 5,297$ ; df 1; p = 0,022 OR = 3,690 (ДИ 1,305–10,438)
СТ	21 (21,0)	13 (28,3)	$\chi^2 = 0,930$ ; df 1; p = 0,335
СС	72 (72,0)	23 (50,0)	$\chi^2 = 6,709$ ; (df 1); p = 0,010 OR = 0,389 (ДИ 0,188–0,802)
Аллели	n = 121	n = 59	
Т	28 (23,1)	23 (39,0)	$\chi^2 = 4,902$ ; df 1; p = 0,027 OR = 0,471 (ДИ 0,241–0,923)
С	93 (76,9)	36 (61,0)	

Таблица 25 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД и контрольной группы полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Группы, (n) %		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	больные с ЭГД, n = 54	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 1,435$ ; df 2; p > 0,05
ТТ	$\chi^2 = 0,327$ ; df 1; p = 0,568	6 (11,1)	$\chi^2 = 0,327$ ; df 1; p = 0,568
СТ	$\chi^2 = 0,520$ ; df 1; p = 0,472	8 (14,8)	$\chi^2 = 0,520$ ; df 1; p = 0,472
СС	$\chi^2 = 0,076$ ; df 1; p = 0,783	40 (74,1)	$\chi^2 = 0,076$ ; df 1; p = 0,783
Аллели	n = 121	n = 62	
Т	28 (23,1)	14 (22,6)	$\chi^2 = 0,007$ , df 1; p = 0,933
С	93 (76,9)	48 (77,4)	

Отягощенный семейный анамнез достоверно чаще определялся у носителей мутантного аллеля Т и ассоциированным с ним генотипом у детей с ЯБДПК ( $\chi^2 = 4,156$ ; df 1; p = 0,042; OR = 0,321 (ДИ 0,105–0,974) и  $\chi^2 = 7,260$ ; df 1; p = 0,008; OR = 0,167 (ДИ 0,043–0,651) соответственно)) (табл. 26).

При генотипе ТТ наследственный анамнез был скомпрометирован чаще, чем при других генотипах, однако уровень достоверности результатов не превышает 10% ( $\chi^2 = 2,302$ ; df 1; p = 0,130). Возможно, при большем количестве наблюдений результат был бы статистически значим, что требует дальнейших исследований. Статистически значимых различий в реализации

наследственной предрасположенности при ЭГД не выявлено ( $\chi^2 = 5,815$ ; df 2;  $p > 0,05$ ) между генотипами и аллелями полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  (табл. 27).

Таблица 26 – Частота выявления наследственной предрасположенности у детей с ЯБДПК при различных аллелях и генотипах полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	ЯБДПК (n = 46, %)		$\chi^2$ (df); p
	выявл.	не выявл.	$\chi^2_{CC/CT/TT} = 7,501$ ; df 2; p = 0,024
ТТ	6 (37,5)	4 (13,3)	$\chi^2 = 2,302$ ; df 1; p = 0,130
СТ	6 (37,5)	6 (20,1)	$\chi^2 = 0,874$ ; df 1; p = 0,350
СС	4 (25,0)	20 (66,6)	$\chi^2 = 7,260$ ; df 1; p = 0,008 OR = 0,167 (ДИ 0,043–0,651)
Аллели	выявл.	не выявл.	
Т	12 (54,5)	10 (27,8)	$\chi^2 = 4,156$ ; df 1; p = 0,042 OR = 0,321 (ДИ 0,105–0,974)
С	10 (45,5)	26 (72,2)	

Таблица 27 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД и ЯБДПК полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию

Генотипы	Наследственная предрасположенность, %		Диагноз, %			
	основная группа		ЯБДПК		ЭГД	
	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
ТТ	30,0	10,7	37,5	13,3	25,0	7,7
СТ	30,0	14,3	37,5	20,0	25,0	7,7
СС	40,0	75,0	25,0	66,7	50,0	84,6
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 12,255$ ; df 2; p < 0,01		$\chi^2 = 7,501$ ; df 2; p < 0,05		$\chi^2 = 5,815$ ; df 2; p > 0,05	
Аллели	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
Т	47,6	21,8	54,5	27,8	40,0	14,2
С	52,4	78,2	45,5	72,2	60,0	83,8
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 7,714$ ; df 1; p < 0,01		$\chi^2 = 4,156$ ; df 1; p = 0,042		$\chi^2 = 1,454$ ; df 1; p > 0,05	

Для выявления ассоциации полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  с реализацией заболевания были изучены генотипы и аллели пациентов в возрастном аспекте (табл. 28, 29, 30).

Таблица 28 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей основной группы полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, %		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 30	12–17 лет, n = 70	
			$\chi^2 = 5,000$ ; df 2; p = 0,083
ТТ	2 (6,7)	14 (20,0)	$\chi^2 = 2,778$ ; df 1; p = 0,096
СТ	4 (13,3)	16 (22,9)	$\chi^2 = 1,190$ ; df 1; p = 0,276
СС	24 (80,0)	40 (57,1)	$\chi^2 = 3,822$ ; df 1; p = 0,051
Аллели	n = 34	n = 86	
Т	6 (17,6)	30 (34,9)	$\chi^2 = 2,675$ ; df 1; p = 0,102
С	28 (82,4)	56 (65,1)	

Таблица 29 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, %		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 6	12–17 лет, n = 40	
			$\chi^2 = 1,917$ ; df 2; p = 0,384
ТТ	0 (0)	10 (25,0)	–
СТ	2 (33,3)	10 (25,0)	$\chi^2 = 0,188$ ; df 1; p = 0,665
СС	4 (66,7)	20 (50,0)	$\chi^2 = 0,581$ ; df 1; p = 0,446
Аллели	n = 8	n = 50	
Т	4 (15,4)	10 (27,8)	$\chi^2 = 0,176$ ; df 1; p = 0,675
С	22 (84,6)	26 (72,2)	

Таблица 30 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, %		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 24	12–17 лет, n = 30	
			$\chi^2 = 2,025$ ; df 2; p = 0,364
ТТ	2 (8,3)	4 (13,3)	$\chi^2 = 0,338$ ; df 1; p = 0,562
СТ	2 (8,3)	6 (20,0)	$\chi^2 = 0,662$ ; df 1; p = 0,416
СС	20 (83,4)	20 (66,7)	$\chi^2 = 1,929$ ; df 1; p = 0,165
Аллели	n = 26	n = 36	
Т	4 (15,4)	10 (27,8)	$\chi^2 = 1,326$ ; df 1; p = 0,250
С	22 (84,6)	27 (72,2)	

Согласно полученным данным, генотип СС лидирует в реализации эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей до 12 лет

( $\chi^2 = 3,822$ ;  $df1$ ;  $p = 0,051$ ), однако при детализации анализа отдельно по группам пациентов с ЯБДПК и ЭГД статистически значимых различий не выявлено. Следовательно, результаты трактуются в качестве тенденции (значимость не превышает 10%) (табл. 28).

Анализируя половые различия в реализации заболевания, согласно литературным данным, заметим, что ЯБДПК диагностируется у маленьких пациентов разных возрастных групп, начиная с 3-летнего возраста и достигая максимума у девочек к 12–13 годам, а у мальчиков – к 14–15 годам. До 4–8 лет половых различий не отмечается, в то же время с увеличением возраста больных зафиксирована тенденция к превалированию количества лиц мужского пола, страдающих ЯБДПК, над количеством девочек. Мы проанализировали гендерные различия в ассоциации с различными аллельными вариантами полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  как в основной группе, так и изолированно у пациентов с ЯБДПК и ЭГД (табл. 31, 32, 33).

Таблица 31 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей у детей основной группы по полиморфизму С+3953Т гена IL-1 $\beta$  с учетом гендерного признака

Генотипы	Основная группа, n = 100 (%)		$\chi^2$ (df); p
	муж.	жен.	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 1,893$ ; $df\ 2$ ; $p = 0,389$
ТТ	6 (6)	10 (10)	$\chi^2 = 0,415$ ; $df\ 1$ ; $p = 0,520$
СТ	8 (8)	12 (12)	$\chi^2 = 0,303$ ; $df\ 1$ ; $p = 0,583$
СС	34 (34)	30 (30)	$\chi^2 = 1,871$ ; $df\ 1$ ; $p = 0,172$
Аллели	n = 56	n = 64	
Т	14 (25,0)	22 (34,4)	$\chi^2 = 1,250$ ; $df\ 1$ ; $p = 0,264$
С	42 (75,0)	42 (65,6)	

Таблица 32 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  у детей с ЯБДПК с учетом гендерного признака

Генотипы	ЯБДПК, n = 46 (%)		$\chi^2$ (df); p
	муж.	жен.	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,937$ ; df 2; p = 0,626
ТТ	6 (13,0)	4 (8,7)	$\chi^2 = 0,092$ ; df 1; p = 0,623
СТ	6 (13,0)	6 (13,0)	$\chi^2 = 0,306$ ; df 1; p = 0,580
СС	16 (34,9)	8 (17,4)	$\chi^2 = 0,291$ ; df 1; p = 0,590
Аллели	n = 34	n = 24	
Т	12 (35,3)	10 (41,7)	$\chi^2 = 0,243$ ; df 1; p = 0,623
С	22 (64,7)	14 (58,3)	

Таблица 33 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  с учетом гендерного признака у детей с ЭГД

Генотипы	ЭГД, n = 54 (%)		$\chi^2$ (df); p
	муж.	жен.	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 5,114$ ; df 2; p = 0,078
ТТ	0 (0)	6 (11,1)	–
СТ	2 (3,7)	6 (11,1)	$\chi^2 = 0,135$ ; df 1; p = 0,714
СС	18 (33,3)	22 (40,8)	$\chi^2 = 4,195$ ; df 1; p = 0,041
Аллели	n = 22	n = 40	
Т	2 (9,1)	12 (30,0)	$\chi^2 = 3,550$ ; df 1; p = 0,060
С	20 (90,9)	28 (70,0)	

При статистическом анализе достоверных различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма +3953С/Т в гене IL-1 $\beta$  с учетом гендерных различий как в основной группе ( $\chi^2_{CC/CT/TT} = 1,893$ ; df 2; p = 0,389), так и в первой, второй подгруппах не выявлено ( $\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,937$ ; df 2; p = 0,626;  $\chi^2_{CC/CT/TT} = 5,114$ ; df 2; p = 0,078 соответственно).

Целью многих исследований стала оценка генетического риска полиморфизмов гена IL-1 $\beta$  для контаминации *H. pylori* при различных гастродуоденальных заболеваниях, в том числе и эрозивно-язвенных поражениях, у детей. При этом данные носят фрагментарный и противоречивый характер, чаще освещают взрослую когорту больных.

Нами была предпринята попытка изучения вариабельности полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в фокусе хеликобактерной инфекции у детей с ЯБДПК и ЭГД. Согласно полученным данным, несмотря на то, что *H. pylori* при ЯБДПК

чаще регистрировалась у носителей генотипов ТТ и СТ, достоверных различий с генотипом СС не выявлено ( $\chi^2 = 3,723$ ; df 2;  $p > 0,05$ ) (табл. 34).

Таблица 34 – Частота встречаемости *H. pylori* у детей основной группы с ЯБДПК и ЭГД с различными аллелями и генотипами полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Основная группа, (%)		Диагноз			
			ЯБДПК		ЭГД	
	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
ТТ	20,0	10,0	27,5	11,7	12,9	8,6
СТ	23,3	15,0	31,0	17,6	16,1	13,0
СС	56,7	75,0	41,4	70,7	71,0	78,4
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 3,594$ ; df 2; $p > 0,05$		$\chi^2 = 3,723$ ; df 2; $p > 0,05$		$\chi^2 = 0,390$ , df 2; $p > 0,05$	
Аллели	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
Т	43,3	21,7	44,7	25,0	23,6	21,7
С	56,7	73,8	55,3	75,0	76,4	78,3
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 2,424$ ; df 1; $p > 0,05$		$\chi^2 = 2,168$ ; df 1; $p > 0,05$		$\chi^2 = 0,336$ , df 1; $p > 0,05$	

Анализ вариантов симптомокомплексов (классический – атипичный), включающих в себя характеристику болевого, диспепсического и интоксикационного синдромов, в ассоциации с генотипами и аллелями по полиморфизму С+3953Т гена IL-1 $\beta$  свидетельствует об отсутствии достоверной статистической значимости как при ЯБДПК, так и при ЭГД у обследованных детей ( $\chi^2_{СС/СТ/ТТ} = 2,315$ , df 2;  $p = 0,315$  и  $\chi^2_{СС/СТ/ТТ} = 3,650$ ; df 2;  $p = 0,162$  соответственно) (табл. 35, 36).

Таблица 35 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных с ЯБДПК в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	ЯБДПК, n = 46 (%)		$\chi^2$ (df); p
	классич. (n = 15)	атипичный (n = 31)	
			$\chi^2_{СС/СТ/ТТ} = 2,315$ , df 2; $p = 0,315$
ТТ	3 (20,0)	7 (22,6)	$\chi^2 = 0,033$ ; df 1; $p = 0,856$
СТ	2 (13,3)	10 (32,2)	$\chi^2 = 1,878$ ; df 1; $p = 0,171$
СС	10 (66,7)	14 (45,2)	$\chi^2 = 1,111$ ; df 1; $p = 0,292$
Аллели	классич. (n = 17)	атипичный (n = 41)	
Т	5 (29,4)	17 (41,5)	$\chi^2 = 0,318$ ; df 1; $p = 0,573$
С	12 (70,6)	24 (58,5)	

Таблица 36 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных с ЭГД в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	ЭГД, n = 54 (%)		$\chi^2$ (df); p
	типичный (n = 23)	атипичный (n = 31)	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 1,242$ ; df 2; p = 0,538
ТТ	3 (13,0)	3 (9,7)	$\chi^2 = 0,151$ ; df 1; p = 0,698
СТ	2 (8,7)	6 (19,3)	$\chi^2 = 0,494$ ; df 1; p = 0,483
СС	18 (78,3)	22 (71,0)	$\chi^2 = 0,366$ ; df 1; p = 0,546
Аллели	типичный (n = 25)	атипичный (n = 37)	$\chi^2 = 0,008$ ; df 1; p = 0,929
Т	5 (20,0)	9 (24,3)	
С	20 (80,0)	28 (75,7)	

Коморбидность в виде сочетанного поражения органов гастродуоденальной зоны и гепатобилиарной системы, пищевода, кишечника является одной из отличительных особенностей течения заболеваний ЖКТ у детей, что требует тщательной диагностики и адекватной терапии указанных состояний. В данном исследовании статистический анализ не выявил достоверных различий между частотой встречаемости коморбидных состояний от полиморфных вариантов гена IL-1 $\beta$  С+3953Т у детей с ЯБДПК и ЭГД (табл. 37).

Таблица 37 – Частота коморбидной патологии в основной группе при различных генотипах и аллелях полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Диагноз, %					
	ГЭР		Дисфункция СО по билиарному типу		Дисфункция СО по панкреатическому типу	
	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
ТТ	33,0	9,5	16,5	12,5	12,9	8,6
СТ	14,3	21,9	16,5	37,5	16,1	13,0
СС	52,7	68,6	67,0	60,0	71,0	78,4
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 8,295$ ; df 2; p < 0,05; OR = 0,497, ДИ 0,278–0,890		$\chi^2 = 3,643$ ; df 2; p > 0,05		$\chi^2 = 0,198$ ; df 2; p > 0,05	
Аллели	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.	выявл.	не выявл.
Т	48,1	24,7	33,3	36,6	31,6	28,8
С	51,9	75,3	64,7	63,4	68,4	71,2
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 4,124$ ; df 1; p > 0,05; OR = 0,340, ДИ 0,186–0,623		$\chi^2 = 0,32$ ; df 1; p < 0,05		$\chi^2 = 0,032$ ; df 1; p > 0,05	

Установлено предрасполагающее действие генотипа ТТ ( $\chi^2 = 8,295$ ; df 2;  $p < 0,05$ ) и аллеля Т ( $\chi^2 = 4,124$ ; df 1;  $p > 0,05$ ) в основной группе на реализацию ГЭР.

Таким образом, установлено, что «мутантный» аллель Т и ассоциированный с ним гомозиготный генотип полиморфного локуса+3953 гена IL-1 $\beta$  повышают риск развития ЯБДПК у детей и подростков. В то же время у пациентов – носителей гомозиготного мажорного генотипа СС и С-аллеля риск передачи наследственной информации при ЯБДПК расценивается как «низкий».

Задачи представленного исследования обусловили проведение анализа генотипов полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы. При этом определено повышение уровня секреторного IL-1 $\beta$  при генотипе ТТ, однако уровень значимости находился в пределах тенденции ( $p = 0,078$ ) (рис. 8).

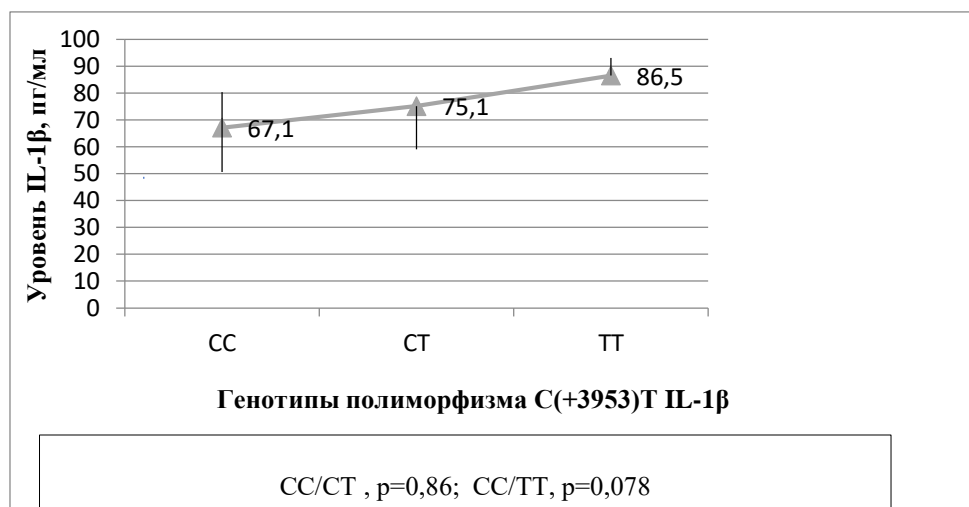


Рисунок 8 – Генотипы полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы

Таким образом, статистический анализ полученных данных свидетельствует о том, что аллельные варианты и генотипы полиморфизма С+3953Т гена IL-1 $\beta$  в детском и подростковом возрасте не обладают значимым фенотипассоциированными проявлениями. Возможно, их влияние становится



очевидным в более старшем возрасте, что требует длительного динамического наблюдения с привлечением взрослой когорты пациентов.

## 5.2. Влияние генетического полиморфизма IL-1 $\beta$ (-511 C/T) на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей

В базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) к настоящему времени идентифицировано и занесено несколько тысяч однонуклеотидных нарушений нуклеотидной последовательности для создания «карты» генетической вариабельности генома человека. В их число входит полиморфизм rs16944 (-511C/T) гена IL-1 $\beta$ , расположенный в промоторной зоне. Полиморфизм ассоциирован с возможностью модифицировать процесс транскрипции (основании молекулы ДНК, синтезировать молекулу РНК), что влияет в итоге на выраженность индукции цитокинов семейства ИЛ-1 и, как следствие, на степень активности воспалительного процесса, что, в свою очередь, приводит к трансформации клинической картины заболевания. Согласно данным метаанализов, биаллельный (C/T) полиморфизм в промоторной области (позиция-511) (rs16944) гена IL-1 $\beta$  способен оказывать модулирующее влияние на течение ряда заболеваний и может рассматриваться в качестве генетического предиктора риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

В ряде работ, реализованных во взрослой когорте пациентов с ЯБДПК, продемонстрированы ассоциации генотипов rs16944 полиморфизма гена IL-1 $\beta$  с фенотипом заболевания. Для решения цели и задач данного исследования проведен поиск ассоциаций rs16944 полиморфизма гена IL-1 $\beta$  в отношении риска развития ЯБДПК и ЭГД у детей (табл. 38, 39, 40).

Таблица 38 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  у детей основной и контрольной групп

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	основная, n = 100	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,226$ ; df2; p = 0,894
ТТ	12 (12,0)	10 (10,0)	$\chi^2 = 0,204$ ; df 1; p = 0,652
СТ	44 (44,0)	44 (44,0)	$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 1,000
СС	44 (44,0)	46 (46,0)	$\chi^2 = 0,081$ ; df 1; p = 0,777
Аллели	n = 144	n = 144	
Т	56 (38,9)	54 (37,5)	$\chi^2 = 0,059$ ; df 1; p = 0,809
С	88 (61,1)	90 (62,5)	

Таблица 39 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и контрольной группы по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	ЯБДПК, n = 46	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,846$ ; df2; p = 0,655
ТТ	12 (12,0)	8 (17,4)	$\chi^2 = 0,386$ ; df 1; p = 0,535
СТ	44 (44,0)	20 (43,5)	$\chi^2 = 0,003$ ; df 1; p = 0,953
СС	44 (44,0)	18 (39,1)	$\chi^2 = 0,306$ ; df 1; p = 0,581
Аллели	n = 144	n = 6	
Т	56 (38,9)	28 (42,4)	$\chi^2 = 0,236$ ; df 1; p = 0,628
С	88 (61,1)	38 (57,6)	

Таблица 40 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД и контрольной группы по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	ЭГД, n = 54	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 3,119$ ; df2; p = 0,211
ТТ	12 (12,0)	2 (3,7)	$\chi^2 = 2,920$ ; df 1; p = 0,088
СТ	44 (44,0)	24 (44,4)	$\chi^2 = 0,003$ ; df 1; p = 0,958
СС	44 (44,0)	28 (51,9)	$\chi^2 = 0,868$ ; df 1; p = 0,352
Аллели	n = 144	n = 78	
Т	56 (38,9)	26 (33,3)	$\chi^2 = 0,670$ ; df 1; p = 0,413
С	88 (61,1)	52 (66,7)	

Согласно статистическим данным, при анализе частот генотипов СС, СТ, ТТ, а также аллелей С и Т полиморфизма (-511 С/Т) гена IL-1 $\beta$  достоверных различий между контрольной и основной группами не выявлено

( $\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,226$ ;  $df_2$ ;  $p = 0,894$  и  $\chi^2 = 0,059$ ;  $df_1$ ;  $p = 0,809$  соответственно) (табл. 38). Генотипы и аллели встречались с тождественной частотой, а именно – в контрольной группе генотип ТТ идентифицирован у 12,0% пациентов, генотип СТ – у 44,0% обследованных, генотип СС – у 44,0% больных, в то время как в основной группе – у 10,0%, 44,0% и 46,0% пациентов соответственно. Таким образом, ассоциация генотипов СС, СТ, ТТ и аллелей С и Т полиморфизма (-511 С/Т) гена IL-1 $\beta$  с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ не выявлена.

Учитывая полученные после статистической обработки результатов данные, было определено, что по частоте встречаемости аллелей С, Т и генотипов СС, СТ, ТТ полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$  между пациентами с ЯБДПК и контрольной группой ( $\chi^2 = 0,236$ ;  $df_1$ ;  $p = 0,628$  и  $\chi^2_{CC/CT/TT} = 0,846$ ,  $df_2$ ;  $p = 0,655$  соответственно), а также между детьми с ЭГД и контрольной группой ( $\chi^2 = 0,670$ ;  $df_1$ ;  $p = 0,413$  и  $\chi^2_{CC/CT/TT} = 3,119$ ,  $df_2$ ;  $p = 0,211$  соответственно) статистически значимых различий не выявлено (табл. 39, 40).

В то же время при сравнительном анализе генотипов первой и второй подгруппы определено, что у больных с ЯБДПК значимо чаще выявляется генотип ТТ по сравнению с пациентами второй подгруппы ( $\chi^2 = 3,762$ ;  $df_1$ ;  $p = 0,053$ ; OR = 5,474 (ДИ 1,100–7,247)) (табл. 41).

Таблица 41 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  у детей с ЭГД и ЯБДПК

Генотипы	Диагноз, %		$\chi^2$ (df); p
	ЯБДПК, n = 46	ЭГД, n = 54	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 5,553$ ; $df_2$ ; $p = 0,063$
ТТ	8 (17,4)	2 (3,7)	$\chi^2 = 3,962$ ; $df_1$ ; $p = 0,047$
СТ	20 (43,5)	24 (44,4)	$\chi^2 = 0,009$ ; $df_1$ ; $p = 0,923$
СС	18 (39,1)	28 (51,9)	$\chi^2 = 1,618$ ; $df_1$ ; $p = 0,204$
Аллели	n = 66	n = 78	
Т	28 (42,4)	26 (33,3)	$\chi^2 = 1,261$ ; $df_1$ ; $p = 0,262$
С	38 (57,6)	52 (66,7)	

Таким образом, в популяции детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны гомозиготный мутантный генотип является пред-

располагающим к развитию ЯБДПК. Статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей С и Т полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$  в представленных группах не выявлено –  $\chi^2 = 1,261$ ; df 1; p = 0,262.

Анализ наследственной предрасположенности у обследованных пациентов с учетом влияния полиморфных вариантов rs16944 гена IL-1 $\beta$  свидетельствует о том, что при ЯБДПК при генотипе СС достоверно чаще выявляется скомпрометированный семейный анамнез по ЯБ, чем при генотипах ТТ + СТ ( $\chi^2 = 4,221$ ; df 1; p = 0,040; OR = 4,583 (ДИ 1,254–6,748)). Достоверных различий между аллелями у детей с ЯБДПК не выявлено ( $\chi^2 = 0,915$ ; df 1; p = 0,339) (табл. 42).

Таблица 42 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД и ЯБДПК по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию

Генотипы	Основная группа, n = 100 (%)		Диагноз, %			
			ЯБДПК, n = 46		ЭГД, n = 54	
	выявл., n = 32	не выявл., n = 68	выявл., n = 16	не выявл., n = 30	выявл., n = 16	не выявл., n = 38
СТ + ТТ	16 (50,0)	38 (55,9)	6 (37,5)	22 (73,3)	10 (62,5)	16 (42,1)
СС	16 (50,0)	30 (44,1)	10 (62,5)	8 (26,7)	6 (37,5)	22 (57,9)
$\chi^2$ (df)	$\chi^2 = 0,303$ ; df 1; p = 0,582		$\chi^2 = 4,221$ ; df 1; p = 0,040		$\chi^2 = 1,148$ ; df 1; p = 0,284	
Аллели	n = 48	n = 106	n = 22	n = 52	n = 26	n = 54
Т	16 (33,3)	38 (35,8)	6 (27,3)	22 (42,3)	10 (38,5)	16 (29,6)
С	32 (66,7)	68 (64,2)	16 (72,7)	30 (57,7)	16 (61,5)	38 (70,4)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,303$ ; df 1; p = 0,582		$\chi^2 = 0,915$ ; df 1; p = 0,339		$\chi^2 = 0,624$ ; df 1; p = 0,430	

Для того чтобы выявить ассоциации (-511 С/Т) гена IL-1 $\beta$  с возрастом манифестации заболевания, были изучены генотипы и аллели пациентов в возрастном аспекте (табл. 43, 44).

При анализе полученных данных установлены достоверные различия по частоте встречаемости генотипов между детьми младшего возраста (до 12 лет) и старшего школьного возраста (старше 12 лет). В соответствии с полученными результатами, генотип ТТ является «предрасполагающим» к раз-

виту ЯБДПК у детей младшего возраста (а именно – до 12 лет) по отношению к пациентам старшей возрастной группы ( $\chi^2 = 11,661$ ;  $p < 0,001$ ; OR = 18,000 (ДИ 2,468–6,290)). Возрастных различий между аллелями полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$  в исследуемой группе не обнаружено (табл. 44).

Таблица 43 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	до 12 лет, n = 24	старше 12 лет, n = 30	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 7,232$ ; df 2; p = 0,027
ТТ	2 (8,3)	0 (0)	-
СТ	14 (58,4)	10 (33,3)	$\chi^2 = 3,375$ ; df1; p = 0,067
СС	8 (33,3)	20 (66,7)	$\chi^2 = 4,674$ ; df1; p = 0,031
Аллели	n = 38	n = 40	
Т	16 (42,1)	10 (25,0)	$\chi^2 = 2,566$ ; df 1; p = 0,110
С	22 (57,9)	30 (75,0)	

Таблица 44 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	до 12 лет, n = 6	старше 12 лет, n = 40	
			$\chi^2_{CC/CT/TT} = 12,693$ ; df 2; p = 0,002 (p < 0,01)
ТТ	4 (66,7)	4 (10,0)	$\chi^2 = 11,661$ ; df 1; p < 0,001
СТ	0 (0)	20 (50,0)	-
СС	2 (33,3)	16 (40,0)	$\chi^2 = 0,097$ ; df 1; p = 0,756
Аллели	n = 6	n = 60	
Т	4 (66,7)	24 (40,0)	$\chi^2 = 1,588$ ; df 1; p = 0,208
С	2 (33,3)	36 (60,0)	

При ЭГД генотип ТТ определялся исключительно у детей до 12-летнего возраста, однако небольшое количество наблюдаемых с данным генотипом не позволило нам провести статистический анализ.

По вариабельности аллельных вариантов полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$ , как в общей популяции, так при изолированном анализе

пациентов с ЯБДПК и ХЭГД, с учетом гендерной принадлежности, статистически значимых различий не найдено ( $\chi^2 = 4,594$ ; df2;  $p = 0,101$ ;  $\chi^2 = 3,409$ ; df2;  $p = 0,182$  и  $\chi^2 = 5,298$ ; df2;  $p = 0,071$  соответственно) (табл. 45).

Таблица 45 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК, ЭГД, основной группы по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  в зависимости от гендерной принадлежности

Генотипы	Основная группа, n = 100		Диагноз, n (%)			
			ЯБДПК, n = 46		ЭГД, n = 54	
	муж., n = 48	жен., n = 52	муж., n = 28	жен., n = 18	муж., n = 20	жен., n = 34
ТТ	8 (16,6)	2 (3,8)	6 (21,4)	2 (11,1)	2 (10,0)	0 (0)
СТ	20 (41,7)	24 (46,2)	14 (50,0)	6 (33,3)	6 (30,0)	18 (53,0)
СС	20 (41,7)	26 (50,0)	8 (28,6)	10 (55,6)	12 (60,0)	16 (47,0)
$\chi^2$ df; p	$\chi^2 = 4,594$ ; df2; $p = 0,101$		$\chi^2 = 3,409$ ; df2; $p = 0,182$		$\chi^2 = 5,298$ ; df2; $p = 0,071$	
Аллели	n = 68	n = 76	n = 42	n = 24	n = 26	n = 52
Т	28 (41,2)	26 (34,2)	20 (47,6)	8 (33,3)	8 (30,8)	18 (34,6)
С	40 (58,8)	50 (65,8)	22 (52,4)	16 (66,7)	18 (69,2)	34 (65,4)
$\chi^2$ df; p	$\chi^2 = 0,743$ ; df 1; $p = 0,389$		$\chi^2 = 0,758$ ; df 1; $p = 0,384$		$\chi^2 = 0,007$ ; df 1; $p = 0,933$	

С учетом актуальности *H. pylori* в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны был проведен статистический поиск возможных ассоциаций инфекции с вариантными аллелями и генотипами у детей основной группы, а также изолировано у больных с ЯБДПК и ЭГД (табл. 46).

Результаты исследования позволили определить у детей основной группы статистически значимые различия между генотипами СС, СТ, ТТ по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  ( $\chi^2 = 7,653$ ; df 2;  $p = 0,022$ ), что послужило основанием для дальнейшего анализа в группах детей с ЯБ и ЭГД. Установлено, что у детей с ЯБ генотип ТТ является предрасполагающим в отношении *H. pylori* ( $\chi^2 = 20,583$ ; df 2;  $p < 0,001$ ; OR = 3,182 (ДИ 0,721–14,047)), в то время как СТ генотип ассоциирован протективным влиянием. Достоверных различий между генотипами и аллелями полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  в отношении *H. pylori* при ЭГД не выявлено ( $\chi^2 = 1,015$ , df 2;  $p = 0,602$  и  $\chi^2 = 0,068$ , df 1;  $p = 0,795$  соответственно).

Таблица 46 – Частота встречаемости *H. pylori* у детей с различными аллелями и генотипами по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  у детей основной группы, с ЯБДПК и ЭГД

Генотипы	Основная группа, n (%)		Диагноз, n (%)			
			ЯБДПК		ЭГД	
	выявл., n = 25	не выявл., n = 75	выявл., n = 9	не выявл., n = 37	выявл., n = 16	не выявл., n = 38
ТТ	6 (24,0)	4 (5,3)	6 (66,7)	2 (5,4)	0 (0)	2 (5,3)
СТ	8 (32,0)	36 (48,0)	0 (0)	20 (54,1)	8 (50,0)	16 (42,1)
СС	11 (44,0)	35 (50,7)	3 (33,3)	15 (40,5)	8 (50,0)	20 (52,6)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 7,653$ ; df 2; p = 0,022		$\chi^2 = 20,583$ ; df 2; p < 0,001		$\chi^2 = 1,015$ , df 2; p = 0,602	
Аллели	n = 33	n = 111	n = 9	n = 57	n = 24	n = 54
Т	14 (42,4)	40 (36,0)	6 (66,7)	22 (38,6)	8 (33,3)	18 (33,3)
С	19 (57,6)	71 (63,9)	3 (33,3)	35 (61,4)	16 (66,7)	36 (66,7)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,443$ ; df 1; p = 0,506		$\chi^2 = 1,490$ ; df 1; p = 0,223		$\chi^2 = 0,068$ , df 1; p = 0,795	

Мы проанализировали влияние генотипов и аллелей на фенотипические проявления заболевания в популяции детей первой и второй подгрупп (табл. 47, 48). Под типичным симптомокомплексом при ЯБДПК мы подразумевали особенности болевого синдрома (приступообразная, колющая, жгучая, возникающая натощак («ночная» и «голодная») или через 2–3 ч после приема пищи боль в эпигастральной и околопупочной области), характерные диспепсические проявления (снижение аппетита, изжога, отрыжка, рвота). При ЭГД в качестве типичной картины рассматривали язвенноподобный вариант развития заболевания. Под атипичным симптомокомплексом при ЯБДПК понимали преимущественно ноющий, давящий характер боли в эпигастральной области, возникающей независимо от приема пищи, или бессимптомный вариант с минимальным количеством жалоб.

При статистическом анализе установлено, что генотип СТ ассоциирован с реализацией типичного симптомокомплекса как у пациентов с ЯБДПК ( $\chi^2 = 4,870$ ; df 1; p = 0,028; OR = 4,200 (ДИ 1,132–15,587)), так и у детей с ЭГД ( $\chi^2 = 5,613$ ; df 1; p = 0,018)). В то же время при генотипе СС прослежена связь с атипичным фенотипом ЯБДПК, однако уровень значимости не превышал 10 % ( $\chi^2 = 3,520$ ; df 1; p = 0,060). Достоверных фенотипических раз-

личий между аллелями С, Т по особенностям клинической картины между больными с ЯБДПК ( $\chi^2 = 0,512$ ;  $p = 0,475$ ) и ЭГД ( $\chi^2 = 1,257$ ;  $p = 0,263$ ) не выявлено.

Таблица 47 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных с ЯБДПК в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	типичный, n = 15	атипичный, n = 31	
			$\chi^2 = 2,391$ ; df 2; p = 0,303
ТТ	2 (13,3)	6 (19,3)	$\chi^2 = 0,008$ ; df 1; p = 0,929
СТ	10 (66,7)	10 (32,3)	$\chi^2 = 4,870$ ; df 1; p = 0,028 OR = 4,200 (ДИ 1,132–15,587)
СС	3 (20,0)	15 (48,4)	$\chi^2 = 3,520$ ; df 1; p = 0,060
Аллели	n = 25	n = 41	
Т	12 (48,0)	16 (39,0)	$\chi^2 = 0,512$ ; df1; p = 0,475
С	13 (52,0)	25 (61,0)	

Таблица 48 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных с ЭГД в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	типичный, n = 15	атипичный, n = 31	
			$\chi^2$ СС/СТ/ТТ = 7,625, df 2; p = 0,023
СС	0 (0)	2 (6,5)	
СТ	15 (65,2)	9 (29,0)	$\chi^2 = 5,613$ ; df 1; p = 0,018
ТТ	8 (34,8)	20 (64,5)	$\chi^2 = 3,81$ ; df 1; p = 0,05
Аллели	n = 38	n = 40	OR = 4,583 (ДИ 1,442–14,571)
С	15 (39,5)	11 (27,5)	$\chi^2 = 3,561$ ; df 1; p = 0,060
Т	23 (60,5)	29 (72,5)	

Помимо диагностики монозаболеваний, в виде как ЯБДПК, так и ЭГД, все чаще определяется коморбидная патология, имеющая единый патогенетический механизм с основным заболеванием, что может усугублять его течение. В исследовании выявлено, что наиболее часто у обследуемых пациентов встречалась патология билиарной системы в виде дисфункции сфинктера Одди по билиарному и панкреатическому типу и ГЭР.



Мы проанализировали влияние rs16944 гена IL-1 $\beta$  на возможность реализации данных коморбидных состояний как в группе в целом, так и с учетом отдельных нозологических форм (табл. 49, 50, 51).

Таблица 49 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей основной группы по полиморфизму rs16944 гена IL-1 $\beta$  в зависимости от коморбидности

Генотипы	Диагноз, n (%)					
	Дисфункция СО по панкреатическому типу		Дисфункция СО по билиарному типу		ГЭР	
	выявл., n = 54	не выявл., n = 43	выявл., n = 20	не выявл., n = 80	выявл., n = 29	не выявл., n = 71
ТТ	7 (14,0)	2 (4,7)	5 (25,0)	5 (6,3)	1 (3,4)	9 (12,7)
СТ	25 (49,1)	16 (37,2)	9 (45,0)	35 (43,7)	11 (38,0)	33 (46,5)
СС	21 (36,9)	25 (58,1)	6 (30,0)	40 (50,0)	17 (58,6)	29 (40,8)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 5,366$ ; df 2; p = 0,069		$\chi^2 = 7,022$ ; df 2; p = 0,030		$\chi^2 = 3,510$ ; df 2; p = 0,173	
Аллели	n = 85	n = 59	n = 29	n = 115	n = 40	n = 103
Т	36 (42,4)	18 (30,5)	14 (48,3)	40 (34,8)	12 (30,0)	41 (39,8)
С	49 (57,6)	41 (69,5)	15 (51,7)	75 (65,2)	28 (70,0)	62 (60,2)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 2,085$ ; df 1; p = 0,149		$\chi^2 = 1,799$ ; df 1; p = 0,180		$\chi^2 = 1,188$ ; df 1; p = 0,276	

Таблица 50 – Частота коморбидной патологии у детей с ЯБДПК при различных генотипах и аллелях полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Дисфункция СО по билиарному типу		Дисфункция СО по панкреатическому типу		ГЭР	
	выявл., n = 26	не выявл., n = 20	выявл., n = 13	не выявл., n = 33	выявл., n = 19	не выявл., n = 27
ТТ	6 (23,0)	2 (10,0)	5 (38,5)	3 (9,1)	1 (5,3)	7 (26,0)
СТ	10 (38,5)	10 (50,0)	7 (53,8)	13 (39,4)	6 (31,6)	14 (51,8)
СС	10 (38,5)	8 (40,0)	1 (7,7)	17 (51,5)	12 (63,1)	6 (22,2)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 1,465$ ; df 2; p = 0,481		$\chi^2 = 9,651$ ; df 2; p = 0,009		$\chi^2 = 8,568$ ; df 2; p = 0,014	
Аллели	n = 36	n = 30	n = 20	n = 46	n = 25	n = 41
Т	16 (44,4)	12 (40,0)	12 (60,0)	16 (34,8)	7 (28,0)	21 (51,2)
С	20 (55,6)	18 (60,0)	8 (40,0)	30 (65,2)	18 (72,0)	20 (48,8)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,132$ ; df 1; p = 0,717		$\chi^2 = 2,670$ ; df 1; p = 0,103		$\chi^2 = 2,543$ ; df 1; p = 0,111	

Таблица 51 – Частота коморбидной патологии у детей с ЭГД при различных генотипах и аллелях полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$

Генотипы	Коморбидность n (%)					
	Дисфункция СО по панкреатическому типу		Дисфункция СО по билиарному типу		ГЭР	
	выявл., n = 31	не выявл., n = 23	выявл., n = 7	не выявл., n = 47	выявл., n = 10	не выявл., n = 44
ТТ	2 (6,4)	0 (0)	0 (0)	2 (4,3)	0 (0)	2 (4,5)
СТ	18 (58,1)	6 (26,1)	2 (28,6)	22 (46,8)	5 (50,0)	19 (43,2)
СС	11 (35,5)	17 (73,9)	5 (71,4)	23 (48,9)	5 (50,0)	23 (52,3)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 8,282$ ; df 2; p = 0,016		$\chi^2 = 1,348$ , df 2; p = 0,510		$\chi^2 = 0,548$ ; df 2; p = 0,761	
Аллели	n = 49	n = 29	n = 9	n = 69	n = 15	n = 63
Т	20 (40,8)	6 (20,7)	2 (22,2)	24 (34,8)	5 (33,3)	21 (33,3)
С	29 (59,2)	23 (79,3)	7 (77,8)	45 (65,2)	10 (66,7)	42 (66,7)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 2,477$ ; df 1; p = 0,116		$\chi^2 = 0,141$ , df 1; p = 0,707		$\chi^2 = 0,093$ ; df 1; p = 0,761	

Данные литературы говорят о том, что у больных острым панкреатитом наблюдается повышение уровня сывороточного IL-1 $\beta$ . Определено, что тяжесть панкреатита ассоциирована с присутствием усиливающего экспрессию гена функционального полиморфизма rs16944 (-511С/Т). При этом прослеживается прямая корреляционная связь повышения экспрессии данного гена с активностью воспалительного процесса в поджелудочной железе и, следовательно, тяжестью обострения. При этом отмечена вариабельность степени влияния генотипов на клинико-лабораторные характеристики заболевания у представителей различных этнических групп.

Определены достоверные различия по частоте встречаемости генотипов полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  в реализации дисфункции СО в основной группе ( $\chi^2 = 7,022$ ; df 2; p = 0,030) и у пациентов с ЯБДПК ( $\chi^2 = 9,651$ , df 2; p = 0,009) (табл. 50). При этом доказано, что генотип ТТ является «предрасполагающим» к дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу в первой подгруппе ( $\chi^2 = 3,842$ ; df 1; p = 0,049; OR = 6,250 (ДИ 1,224–11,901) соответственно)).

Детализированный статистический анализ генетических ассоциаций в нозологических группах больных свидетельствует о предрасполагающем вли-

янии генотипа СС полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  в нарушении моторики в виде дуоденогастрального и/или гастроэзофагального рефлюкса при ЯБДПК ( $\chi^2 = 6,221$ ; df 1; p = 0,013; OR = 6,000 (ДИ 1,634–22,034) (табл. 50) и протективном – в отношении реализации дисфункции СО по панкреатическому типу по при ЭГД  $\chi^2 = 6,347$ ; df 1; p = 0,012; OR = 0,194 (ДИ 0,059–0,636) (табл. 51).

Задачи исследования обусловили проведение анализа генотипов полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы (рис. 9). При этом достоверных различий не выявлено.

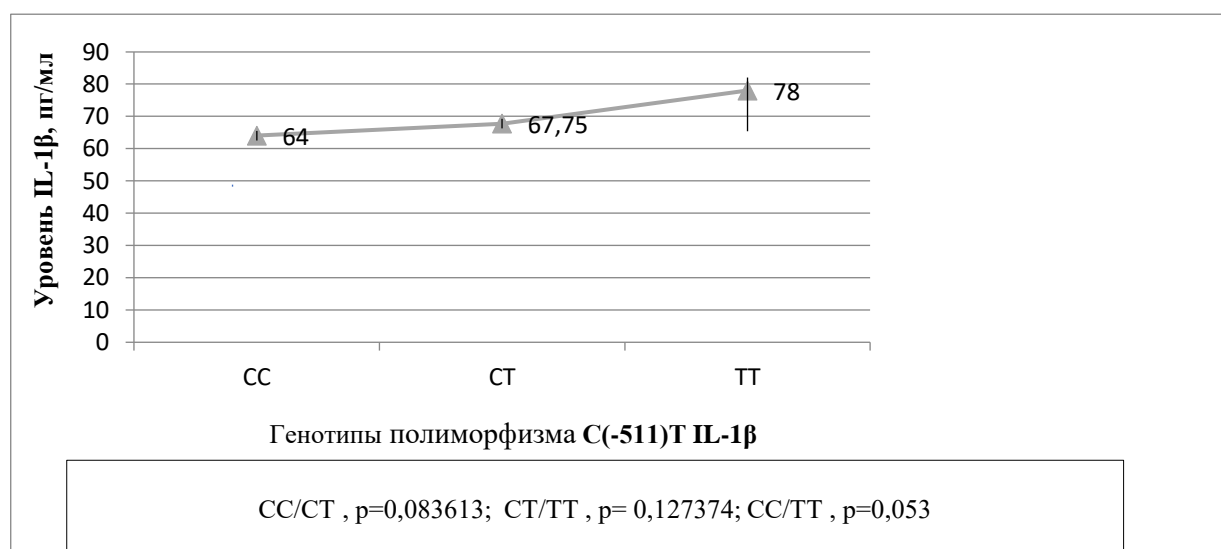


Рисунок 9 – Генотипы полиморфизма C(-511)T IL-1 $\beta$  в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что полиморфизм rs16944 гена IL-1 $\beta$  оказывает влияние на клиническую картину ЯБДПК и ХЭГД у детей.

Генотип СС: ассоциирован с скомпрометированным семейным анамнезом по ЯБ и является предрасполагающим в отношении нарушения моторики и реализации дуоденогастрального и/или гастродуоденального рефлюкса при ЯБДПК.

Генотип СТ: ассоциирован с реализацией типичного симптомокомплекса у детей как с ЯБДПК, так и с ЭГД.

Генотип ТТ: является «предрасполагающим» к развитию ЯБДПК у детей младшего возраста (а именно – до 12 лет) по отношению к пациентам старшей возрастной группы, *H. pylori*-инфекции и развитию дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу в качестве коморбидной патологии при ЯБДПК.

Выявленные особенности влияния полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  на фенотип изучаемых нозологических форм, видимо, связаны с модификацией продукции спонтанного и стимулированного уровня IL-1 $\beta$  при замене цитозина на тимин в 511 положении. Согласно данным литературы, у носителей аллеля Т полиморфизма rs16944 в гетеро- или гомозиготном состоянии наблюдается повышение уровня концентрации интерлейкина 1 $\beta$ .

Таким образом, принимая во внимание результаты статистического анализа по влиянию полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  на риск развития и особенности фенотипических характеристик ЯБДПК и ЭГД, фенотип, определение разновидности генотипа полиморфизма С(-511)Т IL-1 $\beta$ , можно признать сказанное полезным для создания персонифицированного прогноза заболевания. Кроме того, указанные сведения можно использовать для формирования представлений о патогенетических основах формирования ЯБ у детей.

### 5.3. Влияние генетического полиморфизма IL1RN VNTR

на развитие и течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки  
и эрозивного гастродуоденита у детей

Данные литературы говорят о том, что кластер из нескольких генов, кодирующих белки семейства 1 интерлейкинов, имеет общую протяженность около 400 т.п.н. и расположен на длинном плече хромосомы 2 человека (2q14.1). Ген IL1RN (interleukin 1 receptor antagonist, NCBI Gene ID: 3557) состоит из 11 экзонов и имеет общую протяженность около 35 т.п.н. В генетике

приняты и другие обозначения этого гена, а именно: IL1RA, MVCD4, IL1RN, IL-1ra, IL-1ra3, rs2234663. В результате альтернативного сплайсинга образуются разные изоформы антагониста, внутриклеточные и секретируемые (icIL-1Ra и sIL-1Ra, соответственно; [Redlitz et al., 2004]). [161].

Полиморфный минисателлит IL1RN-VNTR расположен в интроне 2 гена IL1RN и состоит из tandemных повторов размером 86 п.н. Область повторов содержит белоксвязывающие регуляторные участки, поэтому число повторов имеет функциональное значение, регулирующее уровень экспрессии этого гена [Tarlow et al., 178].

Механизмы такой регуляции окончательно неясны, была предложена и экспериментально обоснована модель аллель-специфического накопления соответствующей мРНК [Redlitz et al., 161]. В литературе наблюдаются существенные различия при обозначении аллелей минисателлита IL1RVNTR. Обозначения 1 и 2 были присвоены наиболее частым аллелям данного полиморфизма (с четырьмя и двумя повторами, соответственно). Необходимо отметить, что варианты этого гена, содержащие 3, 5 и 6 повторов, встречаются редко [3; 52].

Учитывая единичные генотипы тремя и пятью повторами у пациентов в исследуемых когортах основной и контрольных групп, а также, согласно данным медицинской литературы, идентичность влияния на экспрессию генов с генотипами с двумя повторами, было решено объединить пациентов с данными генотипами в одну группу для корректной статистической обработки полученных результатов.

Как показало исследование, наиболее частым, как в контрольной, так и в основной группах, являлись генотипы и аллели с четырьмя повторами (аллель 1 и генотипы 1/1), а именно – 70,1 и 71,2% для аллели 1; 60,0 и 62,0% для генотипа 1/1 соответственно по группам. Второй по встречаемости в обеих выборках был аллель 2 и ассоциированные с ним генотипы. Аллели с иным количеством повторов (3 и 5) были единичными, но выявленными в обеих выборках. При этом статистический анализ контрольной и основной

групп показал, что достоверных различий по частоте встречаемости генотипов 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3,5 и аллелей 1 и 2+3,5 полиморфизма rs2234663 гена IL1Ra между группами не выявлено ( $\chi^2 = 0,093$ ,  $p = 0,955$ ,  $df = 2$  и  $\chi^2 = 0,036$ ;  $p = 0,850$ ,  $df = 2$ ) (табл. 52).

Таблица 52 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей основной и контрольной групп по полиморфизму VNTR гена IL1RN

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная, n = 100	основная, n = 100	
			$\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 0,093$ ; $df=2$ ; $p = 0,955$
1/1	60 (60,0)	62 (62,0)	$\chi^2 = 0,084$ ; $df 1$ ; $p = 0,772$
1/2	34 (34,0)	32 (32,0)	$\chi^2 = 0,090$ ; $df 1$ ; $p = 0,764$
2/2 + 2/3,5	6 (6,0)	6 (6,0)	$\chi^2 = 0,000$ ; $df 1$ ; $p = 1,000$
Аллели	n = 134	n = 132	
1	94 (70,1)	94 (71,2)	$\chi^2 = 0,036$ ; $df 1$ ; $p = 0,850$
2 +3,5	40 (29,9)	38 (28,8)	

Сравнительная характеристика распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs2234663 гена IL1RN в процентном отношении и абсолютных значениях между пациентами основных подгрупп и контрольной группой представлена в таблицах 53, 54.

Таблица 53 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и контрольной группы по полиморфизму rs2234663 гена IL1RN

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная группа, n = 100	ЯБДПК, n = 46	
			$\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 2,532$ ; $df 2$ ; $p = 0,282$
1/1	60 (60,0)	28 (60,9)	$\chi^2 = 0,010$ ; $df 1$ ; $p = 0,921$
1/2	34 (34,0)	12 (26,1)	$\chi^2 = 0,914$ ; $df 1$ ; $p = 0,340$
2/2 +2/3,5	6 (6,0)	6 (13,0)	$\chi^2 = 1,244$ ; $df 1$ ; $p = 0,265$
Аллели	n = 134	n = 58	
1	94 (70,1)	40 (69,0)	$\chi^2 = 0,027$ ; $df 1$ ; $p = 0,870$
2, 3, 5	40 (29,9)	18 (31,0)	

Таблица 54 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД и контрольной группы по полиморфизму rs2234663 гена IL1RN

Генотипы	Группы, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	контрольная группа, n = 100	ЭГД, n = 54	
			$\chi^2_{1/1/2/2/2+2/3} = 3,383$ ; df 2; p = 0,185
1/1	60 (60,0)	34 (63,0)	$\chi^2 = 0,129$ ; df 1; p = 0,720
1/2	34 (34,0)	20 (37,0)	$\chi^2 = 0,142$ ; df 1; p = 0,707
2/2 +2/3,5	6 (6,0)	0 (0,0)	–
Аллели	n = 134	n = 74	
1	94 (70,1)	54 (73,0)	$\chi^2 = 0,185$ ; df 1; p = 0,667
2,3,5	40 (29,9)	20 (27,0)	

При статистическом анализе данных у детей контрольной группы, пациентов первой и второй подгрупп установлено, что частота встречаемости детей с генотипом 1/1 во всех группах преобладала и составила 60,0%; 60,9% и 63,0% соответственно. Определены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов между ЯБДПК и ХЭГД ( $\chi^2 = 7,992$ ; p = 0,019; df 2). Гомозиготы 2/2 и гетерозиготный генотип 2/3 и 2/5 определялись только в группе пациентов с ЯБДПК (13,0%), в то время как у пациентов с ЭГД выявлены не были (табл. 55).

Таблица 55 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и ЭГД по полиморфизму rs2234663 гена IL1RN

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	ЯБДПК, n = 46	ЭГД, n = 54	
			$\chi^2_{1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$ ; df 2; p = 0,019
1/1	28 (60,9)	34 (63,0)	$\chi^2 = 0,046$ ; df 1; p = 0,830
1/2	12 (26,1)	20 (37,0)	$\chi^2 = 1,369$ ; df 1; p = 0,243
2/2+2/3,5	6 (13,0)	0 (0,0)	
Аллели	n = 58	n = 74	
1	40 (69,0)	54 (73,0)	$\chi^2 = 0,255$ ; df 1; p = 0,614
2,3,5	18 (31,0)	20 (27,0)	

Анализ наследственной предрасположенности у обследованных пациентов показал, что при гомозиготный генотип 1/1 и аллель с четырьмя повторами полиморфизма rs2234663 гена IL1RN протективны в отношении скромпрометированного семейного анамнеза при ЭГД ( $\chi^2 = 11,834$ ; df 1; p < 0,001;

OR = 0,089 (ДИ 0,022–0,351) и  $\chi^2 = 4,505$ ; df 1; p = 0,034, OR = 0,281 (ДИ 0,096–0,817) соответственно), в то время как при полиморфизмах, несущих аллель 2, наследственная предрасположенность определялась статистически значимо чаще.

При ЯБ статистическая значимость изучаемого полиморфизма в реализации наследственной предрасположенности не выявлена ( $\chi^2 = 0,023$ ; df 1; p = 0,88) (табл. 56).

Таблица 56 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и ЭГД по полиморфизму rs2234663 гена IL1RN с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию

Генотипы	Диагноз, n (%)			
	ЯБДПК		ЭГД	
	выявл., n = 16	не выявл., n = 30	выявл., n = 16	не выявл., n = 38
1/1	10 (62,5)	18 (60,0)	4 (25,0)	30 (79,0)
1/2 +2/2 +2/3	6 (37,5)	12 (40,0)	12 (75,0)	8 (21,0)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,023$ ; df 1; p = 0,88		$\chi^2 = 11,834$ ; df 1; p < 0,001 OR = 0,089 (ДИ 0,022–0,351)	
Аллели	n = 2/2	n = 42	n = 28	n = 46
1	16 (72,7)	30 (71,4)	16 (57,1)	38 (82,6)
2 +3	6 (27,3)	12 (28,6)	12 (42,9)	8 (17,4)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,033$ ; df 1; p = 0,86		$\chi^2 = 4,505$ ; df 1; p = 0,034 OR = 0,281 (ДИ 0,096–0,817)	

С целью выявления влияния полиморфизма rs223466 гена IL1RN на вариабельность возраста манифестации заболевания больных разделили на подгруппы: в первую вошли дети, у которых заболевание дебютировало до 12-летнего возраста (дети дошкольного (3–7 лет) и младшего школьного возраста (7–11 лет)), и во вторую – старше 12 лет (старшие школьники (12–14,5 лет) и подростки (14,5–17 лет)). Полученные результаты представлены в таблицах 57, 58, 59.

В ходе проведения анализа возраста реализации ЯБДПК у обследованных в фокусе полиморфизма rs2234663 гена IL1RN были выявлены статистически значимые различия между носителями различных аллелей ( $\chi^2 = 6,168$ ; df 1; p = 0,014) и генотипов ( $\chi^2 = 19,550$ ; df 2; p < 0,01) (табл. 57).



Таблица 57 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК и ЭГД по полиморфизму rs2234663 гена IL1RN в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 30	12–17 лет, n = 70	
			$\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 4,250$ ; df 2; p = 0,120
1/1	18 (60,0)	44 (62,9)	$\chi^2 = 0,073$ ; df 1; p = 0,788
½	8 (26,7)	24 (34,3)	$\chi^2 = 0,265$ ; df 1; p = 0,607
2/2+2/3,5	4 (13,3)	2 (2,8)	$\chi^2 = 5,704$ ; df 1; p = 0,017 p < 0,05 OR = 5,231 (ДИ 0,903–30,299)
Аллели	n = 38	n = 94	
1	26 (68,4)	68 (72,3)	$\chi^2 = 0,203$ ; df 1; p = 0,653
2,3,5	12 (31,6)	26 (27,7)	

Доказано, что генотипы с аллелями, состоящими из двух, трех или пяти повторов (2, 3, 5), в гомозиготном или гетерозиготном состоянии являются предрасполагающим фактором к реализации ЯБДПК у детей в дошкольном и младшем школьном возрасте ( $\chi^2 = 17,493$ ; df 1; p < 0,001 и  $\chi^2 = 6,168$ ; df 1; p = 0,014, OR = 9,500 соответственно) (табл. 58).

Таблица 58 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЯБДПК полиморфизма rs2234663 гена IL1RN в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 6	12–17 лет, n = 40	
			$\chi^2 = 19,550$ ; df 2; p < 0,01
1/1	0 (0,0)	28 (70,0)	
½	2 (33,3)	10 (25,0)	$\chi^2 = 0,188$ ; df 1; p = 0,665 p > 0,05
2/2+2/3,5	4 (66,7)	2 (5,0)	$\chi^2 = 17,493$ ; df 1; p < 0,001 OR = 38,000 (ДИ 4,151 – 347,888)
Аллели	n = 8	n = 50	
1	2 (25,0)	38 (76,0)	$\chi^2 = 6,168$ ; df 1; p = 0,014 OR = 9,500 (ДИ 1,689–53,422)
2,3,5	6 (75,0)	12 (24,0)	

Статистически значимых различий в возрасте манифестации ЭГД у детей при различных полиморфизмах и аллельных вариантах IL1RN-VNTR в исследовании не выявлено ( $\chi^2 = 1,835$ ; df 2; p = 0,176 и  $\chi^2 = 0,735$ ; df 1; p = 0,392 соответственно).

Необходимо отметить, что у детей с ЭГД как в младшей, так и в старшей возрастной группе генотипы 2/2 и 2/3 не были выявлены ни у одного пациента (табл. 59).

Таблица 59 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей с ЭГД полиморфизма rs2234663 гена IL1RN в зависимости от возраста постановки диагноза

Генотипы	Возраст, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	3–11 лет, n = 24	12–17 лет, n = 30	
1/1	18 (75,0)	16 (53,3)	$\chi^2 = 1,835$ ; df 2; p = 0,176
½	6 (25,0)	14 (46,7)	
2/2+2/3,5	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Аллели	n = 30	n = 44	
1	24 (80,0)	30 (68,2)	$\chi^2 = 0,735$ ; df 1; p = 0,392
2,3,5	6 (20,0)	14 (31,8)	

По данным современной литературы, у мальчиков ЯБ встречается чаще, чем у девочек. В процессе исследования мы рассмотрели вероятность ассоциации влияния данного полиморфизма на гендерную принадлежность при реализации эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей (табл. 60, 61, 62).

Таблица 60 – Частота встречаемости аллелей и генотипов у детей основной группы полиморфизма rs2234663 гена IL1RN по гендерному признаку

Генотипы	Основная группа, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	муж., n = 48	жен., n = 52	
			$\chi^2_{1/1/2/2/2} = 2,575$ ; df 2; p = 0,276
1/1	32 (66,7)	30 (57,7)	$\chi^2 = 0,853$ ; df 1; p = 0,356
½	12 (25,0)	20 (38,5)	$\chi^2 = 2,079$ ; df 1; p = 0,150
2/2 + 2/3,5	4 (8,3)	2 (3,8)	$\chi^2 = 0,891$ ; df 1; p = 0,346, p > 0,05
Аллели	n = 60	n = 72	
1	44 (73,3)	50 (69,4)	$\chi^2 = 0,241$ ; df 1; p = 0,624
2,3,5	16 (26,7)	22 (30,6)	

Таблица 61 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2234663 гена IL1RN у мальчиков с ЭГД и ЯБДПК

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	ЯБДПК, n = 28	ЭГД, n = 20	
1/1	20 (71,4)	12 (60,0)	$\chi^2 = 0,686$ ; df 1; p = 0,356; p = 0,408
½	4 (14,3)	8 (40,0)	$\chi^2 = 2,857$ ; df 1; p = 0,091
2/2 +2/3,5	4 (14,3)	0 (0)	–
Аллели	n = 32	n = 28	
1	24 (75,0)	20 (71,4)	$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 0,985

Таблица 62 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2234663 гена IL1RN у девочек с ЭГД и ЯБДПК

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	ЯБДПК, n = 18	ЭГД, n = 34	
			$\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 4,871$ ; (df2); p = 0,088
1/1	8 (44,4)	22 (40,8)	$\chi^2 = 1,236$ ; df 1; p = 0,267
½	8 (44,4)	12 (22,2)	$\chi^2 = 0,119$ df1; p = 0,730
2/2 +2/3	2 (11,2)	0	–
Аллели	n = 26	n = 46	
1	16 (61,5)	34 (73,9)	$\chi^2 = 1,199$ ; df1; p = 0,274
2,3,5	10 (38,5)	12 (26,1)	

Статистический анализ показателей у пациентов основной группы, первой и второй подгрупп в фокусе полиморфизма rs223466 гена IL1RN по гендерному признаку не обнаружил статистически значимых различий между группами ( $\chi^2 = 2,575$ ; df 2; p = 0,276).

Вопрос исследования хеликобактериоза был предметом изучения для многих ученых. В самом начале его обсуждения вероятная патогенная роль *H. pylori* еще вызывала споры в научном сообществе, сегодня она не подвергается сомнению. Исследователи доказательно аргументировали роль данной инфекции в формировании гастродуоденальных заболеваний, прежде всего, хронического гастрита и ЯБ. Мы проанализировали ассоциацию полиморфизма rs223466 гена IL1RN с возможностью реализации *H. pylori* у детей с ЯБДПК и ЭГД. Результаты статистического анализа представлены в таблице 63.

У пациентов основной группы определено влияние генотипов и аллелей полиморфизма rs223466 гена IL1RN на частоту инфицирования *H. pylori* ( $\chi^2 = 9,702$ ; df 2; p = 0,008 и  $\chi^2 = 4,701$ ; df 1; p = 0,031 соответственно). Доказа-

но, что генотип, включающий в себя мутантный аллель 2, является «предрасполагающим» ( $\chi^2 = 7,158$ ; df 1;  $p = 0,008$ ; OR = 3,800 (ДИ 1,496–9,655)), в то время как гомозиготный генотип 1/1 является маркером устойчивости к *H. pylori* как у пациентов основной группы, так и в подгруппе больных с ЭГД ( $\chi^2 = 9,560$ ; df 1;  $p = 0,002$ ; OR = 0,258 (ДИ 0,107–0,622) и  $\chi^2 = 4,765$ , df 1;  $p = 0,030$ ; OR = 0,234 (ДИ 0,071–0,766)). Определено статистически значимое протективное действие аллеля 1 на реализацию хеликобактерной инфекции у детей в основной группе ( $\chi^2 = 4,701$ ; df 1;  $p = 0,031$ ).

Таблица 63 – Частота встречаемости *H. pylori* у детей с различными аллелями и генотипами по полиморфизму rs223466 гена IL-1

Генотипы	Основная группа, n (%)		ЯБДПК, n (%)		ЭГД, n (%)	
	выявл. n = 54	не выявл. n = 46	выявл. n = 28	не выявл. n = 18	выявл. n = 26	не выявл. n = 28
1/1	26 (48,2)	36 (78,3)	14 (50,0)	14 (77,8)	12 (46,2)	22 (78,6)
1/2	24 (44,4)	8 (17,4)	10 (35,7)	2 (11,1)	14 (53,8)	6 (21,4)
2/2, 2/3,5	4 (7,4)	2 (4,3)	4 (14,3)	2 (11,1)	0	0
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 9,702$ ; df 2; $p = 0,008$		$\chi^2 = 4,016$ ; df 2; $p = 0,135$		$\chi^2 = 4,765$ , df 1; $p = 0,030$	
Аллели	n = 78	n = 54	n = 38	n = 20	n = 40	n = 34
1	50 (64,1)	44 (81,5)	24 (63,2)	16 (80,0)	26 (65,0)	28 (82,4)
2,3	28 (35,9)	10 (18,5)	14 (36,8)	4 (20,0)	14 (35,0)	6 (17,6)
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 4,701$ ; df 1; $p = 0,031$		$\chi^2 = 1,737$ ; df 1; $p = 0,188$		$\chi^2 = 1,995$ , df 1; $p = 0,158$	

При ЯБДПК гетерозиготный генотип 1/2 превалирует у пациентов с диагностированным инфекционным агентом *H. pylori* (35,7 и 11,1% соответственно). В то же время степень достоверности на уровне тенденции не превышает 10% ( $\chi^2 = 4,016$ ; df 2;  $p = 0,135$ ). На наш взгляд, это связано с недостаточным количеством наблюдений в выборке. В случае их увеличения, возможно, степень достоверности была бы значимой.

В основе ulcerogenesis лежит нарушение весов Sheu: повреждение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, ассоциированное с преобладанием факторов агрессии (*H. pylori*, кислотопептический фактор, нарушение дуоденальной моторики, травматизация слизистой) и факторов защиты (хо-

рошая регенерация и кровоснабжение слизистой с адекватным уровнем выработки простагландинов и бикарбонатных ионов в слизистом секрете).

Сегодня типичное клиническое течение как ЯБДПК, так и ЭГД (выраженный болевой синдром и диспепсические жалобы) встречается только у половины детей, что и было подтверждено в данном исследовании. Мы проанализировали возможность ассоциации клинических проявлений вариантами полиморфизма rs223466 гена IL1RN с особенностями фенотипов заболеваний у детей исследуемой когорты (табл. 64, 65).

Таблица 64 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных с ЯБДПК в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма rs223466 гена IL1RN

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	типичный, n = 15	атипичный, n = 31	
			$\chi^2 = 2,391$ ; df 2; p = 0,303
1/1	7 (46,7)	21 (67,7)	$\chi^2 = 1,104$ ; df 1; p = 0,294
½	6 (40,0)	6 (19,3)	$\chi^2 = 1,292$ ; df 1; p = 0,256
2/2 + 2/3,5	2 (13,3)	4 (13,0)	$\chi^2 = 0,002$ ; df 1; p = 0,968
Аллели	n = 21	n = 37	
1	13 (62,0)	27 (73,0)	$\chi^2 = 0,337$ ; df 1; p = 0,562
2,3,5	8 (38,0)	10 (27,0)	

Таблица 65 – Варианты клинического симптомокомплекса у больных при ЭГД в зависимости от генотипов и аллелей полиморфизма rs223466 гена IL1RN

Генотипы	Диагноз, n (%)		$\chi^2$ (df); p
	типичный, n = 23	атипичный, n = 31	
			$\chi^2 = 0,713$ ; df 1; p = 0,399
1/1	13 (56,5)	21 (67,7)	
1/2+2/2,3,5	10 (43,5)	10 (32,3)	
Аллели	n = 33	n = 41	
1	23 (69,7)	31 (75,6)	$\chi^2 = 0,324$ ; df 1; p = 0,570
2,3,5	10 (30,3)	10 (24,4)	

Согласно проведенному анализу, статистически значимых различий по вариантам клинического течения при ЯБДПК и ЭГД при различных генотипах и аллельных вариантах полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не выявлено.

Как ЭГД, так и ЯБДПК весьма редко диагностируется у детей как монозаболевание. Наиболее часто среди сопутствующей патологии у обследо-

ванных детей была диагностирована билиарная дисфункция сфинктера Одди и ГЭР.

В таблицах 66, 67 представлен статистический анализ коморбидной патологии у детей с ЯБДПК и ЭГД с учетом вариабельности по полиморфизму rs223466 гена IL1RN.

Таблица 66 – Частота коморбидной патологии при различных генотипах и аллелях полиморфизма rs223466 гена IL1RN у детей с ЯБДПК

Гено- типы	Диагноз, %					
	Дисфункция СО по билиарному типу		Дисфункция СО по панкреатическому типу		ГЭР	
	выявл., n = 26	не выявл., n = 20	выявл., n = 13	не выявл., n = 33	выявл., n = 19	не выявл., n = 27
1/1	61,5	60,0	61,5	60,6	73,7	51,9
½	23,1	30,0	30,8	24,2	21,1	29,6
2/2,3,	15,4	10,0	7,7	15,2	5,2	18,5
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,463$ ; df 2; p = 0,794		$\chi^2 = 0,551$ ; df 2; p = 0,760		$\chi^2 = 2,690$ ; df 2; p = 0,261	
Аллели	n = 32	n = 26	n = 17	n = 41	n = 23	n = 35
1	68,8	69,2	70,6	68,3	78,3	62,9
2,3,5	31,2	30,8	29,4	31,7	21,7	37,1
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 0,061$ ; df 1; p = 0,806		$\chi^2 = 0,020$ ; df 1; p = 0,889		$\chi^2 = 0,903$ ; df 1; p = 0,342	

Таблица 67 – Частота коморбидной патологии при различных генотипах и аллелях полиморфизма rs223466 гена IL1RN у детей с ЭГД

Генотипы	Диагноз, %					
	Дисфункция СО по панкреатическому типу		Дисфункция СО по билиарному типу		ГЭР	
	выявл., n = 31	не выявл., n = 23	выявл., n = 7	не выявл., n = 47	выявл., n = 10	не выявл., n = 44
1/1	48,4	82,6	85,7	59,6	60,0	63,6
1/2+2/2,3	51,6	17,4	14,3	40,4	40,0	36,4
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 6,631$ ; df 1; p = 0,011		$\chi^2 = 0,840$ ; df 1; p = 0,360		$\chi^2 = 0,022$ ; df 1; p = 0,883	
Аллели	n = 47	n = 27	n = 8	n = 66	n = 14	n = 60
1	66,0	85,2	87,5	71,2	71,4	73,3
2,3,5	34,0	14,8	12,5	28,8	28,6	26,7
$\chi^2$ (df); p	$\chi^2 = 3,251$ ; df 1; p = 0,073		$\chi^2 = 0,312$ ; df 1; p = 0,577		$\chi^2 = 0,021$ ; df 1; p = 0,886	

При изучении частоты сопутствующих заболеваний установлено, что среди детей с ЯБДПК достоверных различий по генотипам 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3,5 и аллельным вариантам полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не установлено. У больных с ЭГД выявлено влияние гетеро- и гомозиготных по мутантной аллели 2 генотипов на формирование коморбидной патологии в виде дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу ( $\chi^2 = 6,631$ ; df 1; p = 0,011; OR = 5,067 (ДИ 1,398–2,368)).

Задачи представленного исследования предполагали анализ генотипов полиморфизма rs223466 гена IL1RN в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы (рис. 9).

При анализе уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы в зависимости от генотипов полиморфизма rs223466 гена IL1RN статистически значимых различий не выявлено, однако определена тенденция к снижению уровня секреторного уровня IL-1 $\beta$  при генотипе 2/2+2/3 (рис. 10).

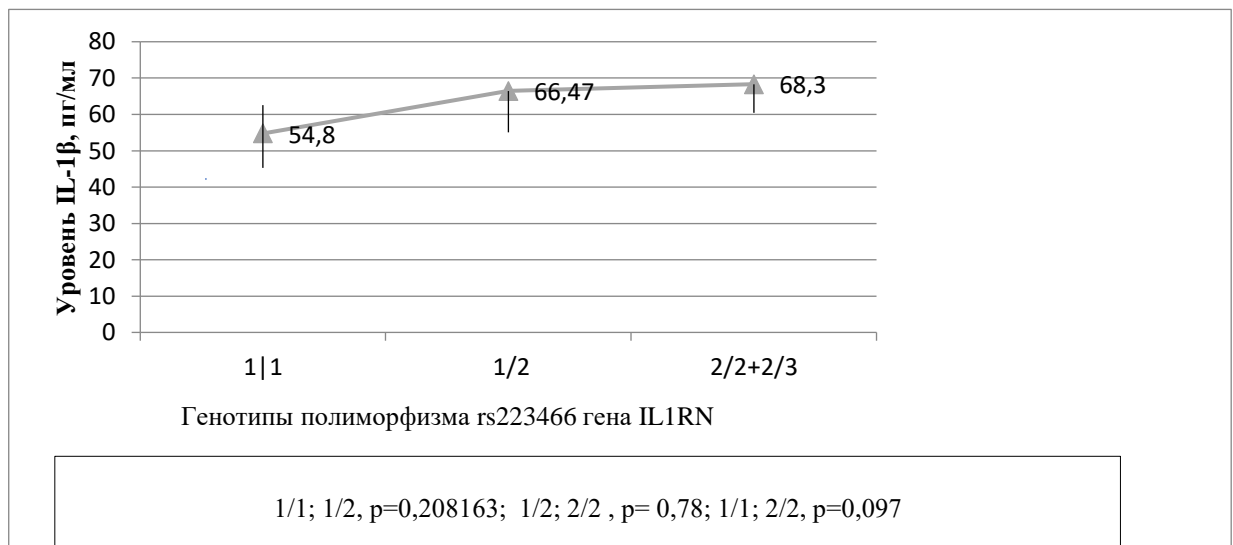


Рисунок 10 – Генотипы полиморфизма rs223466 гена IL1RN в зависимости от уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка у детей основной группы

Таким образом, доказано, что «мутантный» аллель 2 и ассоциированные с ним генотипы являются предрасполагающими к реализации ЯБДПК в дошкольном и раннем школьном возрасте, способствуют контаминации *H. pylori*-инфекцией, реализации наследственной предрасположенности, а

также ассоциированы с коморбидными заболеваниями билиарной системы у детей с ЭГД. В то же время определено протективное действие аллели 1 в реализации хеликобактерной инфекции у детей основной группы.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что полиморфизм rs223466 гена IL1RN, помимо факторов окружающей среды, может оказывать конкурирующее влияние на реализацию ЯБДПК в детском возрасте и *H. pylori*-инфекцию за счет модифицирующего влияния на местный воспалительный процесс.

Таким образом, полиморфизм rs223466 гена IL1RN может рассматриваться в качестве дополнительного генетического маркера предрасположенности и быть полезным для объективизации прогноза риска формирования ЯБДПК у детей с язвенно-эрозивными поражениями ЖКТ.



ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
ПОЛИМОРФИЗМОВ RS16944, C+3953T ГЕНА IL-1B  
И ПОЛИМОРФИЗМА RS223466 ГЕНА IL1RN  
У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ  
КИШКИ И ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

На следующем этапе исследования, согласно четвертой задаче, был проведен анализ межгенных взаимодействий в виде комбинаций генотипов с использованием статистического анализа. Были составлены комбинации вначале 2 генотипов, влияющих на уровень IL-1 $\beta$  (генотипов полиморфизмов +3953C/T, C+511T). Далее исследовано трехфакторное взаимодействие (сочетание полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  в коллаборации с генотипами полиморфизма rs223466 гена IL1RN как в основной и контрольной группах, так и в основных подгруппах.

Статистически значимым оказалось, как двух-, так и трехфакторное взаимодействие между генотипами в основной и контрольной группах (табл. 68, 69). Исследование свидетельствует о статистической значимости комбинации генотипов СТ + ТТ полиморфизмов C+511T и +3953C/T соответственно на риск формирования заболевания у детей основной группы ( $\chi^2 = 5,674$ ; df 1; p = 0,048 OR = 6,029 (ДИ 1,236–29,414)), в то время как СС + ТТ комбинация изучаемых полиморфизмов демонстрирует устойчивость к реализации эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей ( $\chi^2 = 5,181$ ; df 1; p = 0,023 OR = 0,211(ДИ 0,017–2,66)) (табл. 68).

Трехфакторное взаимодействие между генотипами ТТ(+3953C/T), СТ (C+511T) IL-1 $\beta$  и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) является предрасполагающим к реализации заболеваний у детей основной группы ( $\chi^2 5,701$ ; p = 0,017 OR = 9,647 (ДИ 1,149–81,018)), в то время как комбинация генотипов СС + ТТ + 1/2 ассоциирована со снижением риска реализации ЯБДПК И ЭГД у детей ( $\chi^2 = 6,664$ ; p = 0,010 OR = 0,121 (ДИ 0,017–0,867)).

Таблица 68 – Частота встречаемости гаплотипов полиморфизмов С+3953Т и С+511Т гена IL-1 $\beta$  у детей основной и контрольной групп

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(-511)Т							
Генотипы	Группы	СС		СТ		ТТ	
		Контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(+3953)Т	ТТ	$\chi^2 = 0,096$ ; df 1; p = 0,757		$\chi^2 = 5,674$ ; df 1; p = 0,048 OR = 6,029 (ДИ 1,236–29,414)		–	
	СТ	$\chi^2 = 758$ ; df 1; p = 0,385		$\chi^2 = 2,765$ ; df 1; p = 0,097		$\chi^2 = 0,338$ ; df 1; p = 0,561	
	СС	$\chi^2 = 0,439$ ; df 1; p = 0,508		$\chi^2 = 0,024$ ; df 1; p = 0,878		$\chi^2 = 5,181$ ; df 1; p = 0,023 OR = 0,211 (ДИ 0,017–2,66)	

Таблица 69 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов (С+3953Т), (С+511Т) гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN у детей основной и контрольной групп

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(-511)Т							
Генотипы	Группы	СС		СТ		ТТ	
		контроль	основная	контроль	основная	контроль	основная
Полиморфизмы генов IL-1 $\beta$ С(+3953)Т и IL1RN	ТТ+1/1	$\chi^2 = 0,687$ ; df 1; p = 0,408		$\chi^2 = 5,701$ ; df 1; p = 0,017 OR = 9,647 (ДИ 1,149–81,018)		–	
	ТТ+1/2	$\chi^2 = 1,846$ ; df 1; p = 0,175		$\chi^2 = 0,338$ ; df 1; p = 0,561		–	
	ТТ+2/2+2/3	–		–		–	
	СТ+1/1	$\chi^2 = 1,454$ ; df 1; p = 0,228		$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 1,000		–	
	СТ+1/2	$\chi^2 = 0,205$ ; df 1; p = 0,651		$\chi^2 = 2,909$ ; df 1; p = 0,089		–	
	СТ+2/2+2/3	–		–		–	
	СС+1/1	$\chi^2 = 0,866$ ; df 1; p = 0,353		$\chi^2 = 0,177$ ; df 1; p = 0,675		$\chi^2 = 0,687$ ; df 1; p = 0,408	
	СС+1/2	$\chi^2 = 2,083$ ; df 1; p = 0,149		$\chi^2 = 0,907$ ; df 1; p = 0,341		$\chi^2 = 6,664$ ; df 1; p = 0,01 OR = 0,121 (ДИ 0,017–0,867)	
	СС+2/2+2/3	–		–		$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 1,000	

Анализ комбинаций генотипов цитокинов IL-1 $\beta$  + IL-1RA (антагонист рецептора IL-1) с предрасположенностью/устойчивостью к ЯБДПК у детей основной группы показал статистическую значимость трехфакторных и входящих в него двухфакторных взаимодействий (табл. 70, 71).

Таблица 70 – Частота встречаемости гаплотипов полиморфизмов С+3953Т и С+511Т гена IL-1 $\beta$  у детей с ЯБДПК и ЭГД

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(-511)Т							
Генотипы	Группы	СС		СТ		ТТ	
		ЯБДПК	ЭГД	ЯБДПК	ЭГД	ЯБДПК	ЭГД
Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(+3953)Т	ТТ	$\chi^2 = 0,412$ ; df 1; p = 0,521		$\chi^2 = 5,171$ ; df 1; p = 0,023		–	
	СТ	$\chi^2 = 0,814$ ; df 1; p = 0,368		$\chi^2 = 0,027$ ; df 1; p = 0,870		$\chi^2 = 2,396$ ; df 1; p = 0,122	
	СС	$\chi^2 = 3,281$ ; df 1; p = 0,071		$\chi^2 = 2,768$ ; df 1; p = 0,097		$\chi^2 = 2,944$ ; df 1; p = 0,087	

Таблица 71 – Частота встречаемости генотипов полиморфизмов (С+3953Т), (С+511Т) гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN у детей с ЯБДПК и ЭГД

Полиморфизм гена IL-1 $\beta$ С(-511)Т							
Генотипы генов IL-1 $\beta$ С(+3953)Т и IL1RN	Группы	СС		СТ		ТТ	
		ЯБДПК	ЭГД	ЯБДПК	ЭГД	ЯБДПК	ЭГД
	ТТ+1/1	–		$\chi^2 = 2,083$ ; df 1; p = 0,149		–	
	ТТ+1/2	–		–		–	
	ТТ+2/2+2/3	–		–		–	
	СТ+1/1	$\chi^2 = 1,418$ ; df 1; p = 0,234					
	СТ+1/2	–		–		–	
	СТ+2/2+2/3	–		–		–	
	СС+1/1	$\chi^2 = 8,000$ ; df 1; p = 0,005 OR = 0,125 (ДИ 0,025–0,635)		$\chi^2 = 0,307$ ; df 1; p = 0,580		$\chi^2 = 0,000$ ; df 1; p = 1,000	
	СС+1/2	–		$\chi^2 = 2,680$ ; df 1; p = 0,234		–	
	СС+2/2+2/3	–		–		–	

Комбинированное наследование генотипов СТ+ТТ (полиморфизмов С(-511)Т, С(+3953)Т гена IL-1 $\beta$ ) статистически значимо чаще встречалось у

больных с ЯБДПК, чем у детей с ЭГД. Определено протективное влияние трехфакторного взаимодействия генотипов  $CC+CC+1/1$  ( $\chi^2 = 8,000$ ;  $df 1$ ;  $p = 0,005$ ;  $OR = 0,125$ ) на реализацию ЯБДПК у детей. Отсутствие иных ассоциаций в трехфазной модели, видимо, связано с недостаточно большой когортой пациентов.

Таким образом, исследуемые полиморфные гены, вероятнее всего, имеют триггерное значение в формировании и реализации ЯБ и ЭГД у детей. Все значимые комбинации несут генотипы гена  $IL-1\beta$ , ассоциированные, по данным литературы, со средним и высоким уровнем продукции  $IL-1\beta$  (генотип  $TT$  полиморфизма  $C(+3953)T$  и  $CT$  полиморфизма  $C(-511)T$ ) и низким или нормальным ответом антагониста  $IL1RN$  (генотипы  $1/1$ ,  $1/2$   $IL1RN$ ).

По нашему мнению, ведущее значение в реализации предрасположенности/устойчивости отводится генам  $IL-1\beta$ , однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

## ГЛАВА 7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ

Осуществлена попытка создания математической модели для расчета риска развития ЯБ у детей с поражением гастродуоденальной зоны, согласно цели и пятой задаче проводимого исследования. Для решения обозначенной задачи проведена оценка ряда наиболее значимых показателей с расчетом коэффициентов и уровня статистической значимости в целях решения вопроса о возможности включения их в прогностическую математическую модель.

Среди таких показателей оценивали возраст пациентов на момент старта заболевания, наличие или отсутствие наследственной предрасположенности к эрозивно-язвенным поражениям гастродуоденальной зоны, вариабельность клинического симптомокомплекса, лабораторно-инструментальные характеристики (показатели цитолиза гепатоцитов, холестаза и панкреатопатии, уреазного теста, рН-метрии желудочного секрета). Помимо этого, оценивали возможность включения в математическую модель прогноза заболевания показателей иммунологического обследования, таких как уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка.

Нами была осуществлена попытка оценить степень влияния биаллельных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (C3953T и C-511T) и IL1RN (VNTR) на риск формирования ЯБДПК у детей путем включения данных показателей в математическую модель.

Для создания математической модели с максимальной точностью предсказания риска формирования ЯБДПК у детей использована программа логистической регрессии.

В качестве независимых переменных рассматривались факторы, являющиеся возможными предикторами развития заболевания. На их основе в последующем была создана математическая модель.

Мы рассматривали два варианта исхода развития событий в предложенном алгоритме, а именно: вариант 1 – ЯБДПК диагностирована; вариант 2 – ЯБДПК не диагностирована.

Благодаря ранее проведенному анализу на первом этапе были отображены клинические, лабораторные и генетические показатели с доказательной статистической значимостью с целью включения в математическую модель прогноза риска развития ЯБДПК у детей. Признаки, вошедшие в математическую модель, а также соответствующие коэффициенты представлены в таблице 72.

Таблица 72 – Признаки-предикторы, включенные в модель прогноза вероятности развития ЯБДПК и ЭГД

Наименование признаков	Коэффициент	Значение «р»	Показатель О.Ш. (Д.И.)
<b>Клинические признаки</b>			
Болевой синдром (тип. – 1, атип. – 2)	-0,606	0,142	1,833 (0,816–4,118)
Диспепсический синдром (да – 1, нет – 2)	0,330	0,425	1,391 (0,618–3,133)
Астеноневротический синдром (да – 1, нет – 2)	-1,658	0,006	0,190 (0,059–0,615)
Возраст	-0,347	0,000	0,707 (0,592–0,844)
Пол (муж. – 1, жен. – 2)	0,972	0,019	0,378 (0,168–0,850)
Наследственность: 1 – не отягощена, 2 – отягощена	-0,236	0,582	0,789 (0,340–1,833)
<b>Лабораторные признаки</b>			
Белок крови	-0,078	0,021	0,925 (0,866–0,989)
Щелочная фосфатаза	0,001	0,480	1,001 (0,999–1,003)
$\alpha$ -амилаза крови	-0,007	0,121	1,007 (0,998–1,016)
Аланинаминотрансфераза	-0,026	0,199	0,975 (0,937–1,014)
<b>Функционально-диагностические признаки</b>			
УЗИ: 1 – есть изменения, 2 – нет изменений	-1,838	0,021	6,286 (1,327–29,779)
Уреазный тест	-0,298	0,459	0,742 (0,337–1,636)
pH-метрия желудочного секрета	0,456	0,231	4,578 (3,479–8,893)
<b>Иммунологические признаки</b>			
Сывороточный IL-1 $\beta$	-0,188	0,000	0,828 (0,771–0,890)
Секреторный IL-1 $\beta$	-0,315	0,000	0,730 (0,643–0,828)
Сывороточный IL-8	-0,016	0,697	0,984 (0,910–1,065)
<b>Генетические признаки</b>			
IL 1 $\beta$ C3953T	-0,626	0,025	1,870 (1,082–3,232)
IL-1 $\beta$ C-511T 1-CC	-0,628	0,048	0,534 (0,286–0,995)
IL1RN VNTR	-0,415	0,216	0,660 (0,342–1,275)

Основой для создания математической модели прогнозирования риска реализации ЯБДПК у детей стала комплексная оценка показателей возраста пациента, принадлежности пациента к мужскому полу, а также гомозиготный мутантный генотип полиморфизма С+3953Т и гетерозиготный генотип полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$ . Проверка значимости коэффициентов алгоритма приведена в таблице 73.

Таблица 73 – Переменные математической модели с коэффициентами значимости

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
IL-1 $\beta$ С 3953Т	-1,520	0,491	9,597	1	0,002	0,219	0,084	0,572
IL-1 $\beta$ С-511Т	0,634	0,353	3,561	1	0,043	1,884	0,943	3,764
пол	-1,793	0,584	9,440	1	0,002	0,166	0,053	0,522
возраст	-0,544	0,132	17,007	1	0,000	0,580	0,448	0,752
Constant	10,574	2,713	15,192	1	0,000	3,909E4		

Таким образом, математическая модель рассчитывается по формуле:

$$P = 1/1+e^{-z},$$

где: p – вероятность развития ЯБДПК у детей в долях единицы;

e – число Эйлера – константа, равная 2,72;

степень z рассчитывается по формуле:  $10,574 + B \times (-0,544) + P \times (-1,793) + П511 \times (0,634) + П3953 \times -1,520$ ,

где – 10,574 соответствует константе;

B – возраст пациентов в годах (первая переменная);

0,544 – коэффициент первой переменной (первая переменная – возраст пациента);

П – пол пациента (вторая переменная);

-1,793– коэффициент второй переменной (вторая переменная – пол пациента);

П 511 – полиморфизм С-511Т гена IL-1 $\beta$  (третья переменная);

0,634 – коэффициент третьей переменной (гетерозиготный генотип полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$ );

П 3953– полиморфизм С-3953Т гена IL-1 $\beta$  (четвертая переменная);

-1,520 – коэффициент четвертой переменной (также гомозиготный мутантный генотип полиморфизма С-3953Т гена IL-1 $\beta$ ).

Наиболее высокую точность предсказания имело уравнение логит-регрессии именно с данным сочетанием переменных. Оно было отобрано из десятка других, статистически менее значимых. Оценку значимости производили с использованием Omnibus Test ( $\chi^2 = 47,336$ ,  $df = 4$ ;  $p < 0,001$ ). Результаты представлены в таблице 74.

Таблица 74. Комплексные тесты модельных коэффициентов

		Chi-square	df	Sig.
	Step	47,336	4	0,000
	Block	47,336	4	0,000
	Model	47,336	4	0,000

Оценка реализации ЯБДПК у наблюдаемых пациентов (с возможностью двух вариантов исходов: 1 – ЯБ диагностирована, 2 – ЯБДПК не развилась) приведена в классификационной таблице 75.

Таблица 75 – Классификационная таблица

Результат наблюдения n=100	Прогноз		
	(1-ЯБДПК, 2-ЭГД)		% правильных прогнозов
	1	2	
1 ЯБДПК n=46	36 (78,3%)	10 (22,7%)	78,3
2 ХГД n=54	10 (18,5%)	44 (81,5%)	81,5
Суммарный процентный показатель			80,0



Принимая во внимание данные, представленные в таблице 75, можно утверждать, что истинно положительные результаты (ЯБДПК состоялась) определены у 36 из 46 больных, что соответствует 78,3%. Отсутствие прогноза при состоявшемся заболевании было определено у 10 детей. Таким образом, ложноотрицательные результаты определены у 22,7%. Ложноположительные результаты: прогнозировалась ЯБДПК, но не состоялась – определены у 10 детей, что соответствует 18,5%. На долю истинно отрицательных результатов приходится 81,5% (у 44 пациентов ЯБДПК не прогнозировалась и не состоялась). Соответственно, из 100 случаев верно было распознано 80, что соответствует 80%.

Для проверки ограничений параметров разработанной математической модели использовали статистику Вальда. Значимость коэффициентов математической модели соответствовала следующим параметрам: диагностическая чувствительность составила 78,3%, специфичность – 81,5%, эффективность математической модели – 80,0%.

Порог отсечения был принят равным 0,5. Соответственно, при получении вероятности  $p \geq 0,5$  пациента можно отнести в группу с «высоким» риском формирования ЯБДПК, при  $p < 0,5$  – прогноз риска развития заболевания рассматривался как «низкий».

Оценку качества разработанного алгоритма проводили при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой. Площадь под кривой составила  $0,799 \pm 0,17$  (95% ДИ 0,707; 0,03), что указывало на хорошее качество разработанного алгоритма (рис. 11).

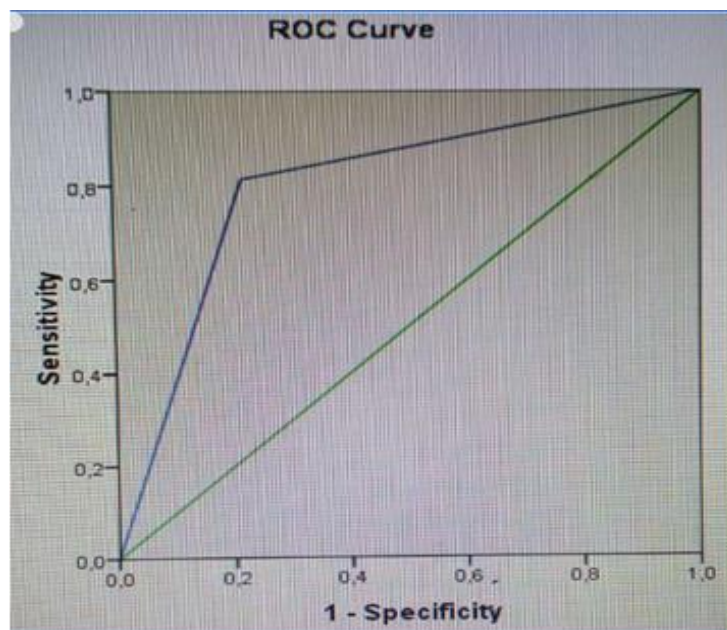


Рисунок 11 – Визуализация площади под ROC-кривой для оценки качества разработанной модели

Разработанная нами математическая модель позволяет прогнозировать риск развития ЯБДПК у детей с поражением гастродуоденальной зоны. Была установлена «точка разделения» (cut off) порогового значения возраста с помощью ROC-анализа для прогноза развития ЯБДПК у детей с поражениями верхнего отдела ЖКТ. Пороговое значение возраста составило 9,5 лет. При построении графика, позволяющего оценить качество бинарной классификации, площадь под кривой составила  $0,729 \pm 0,049$  [0,633–0,826] ( $p = 0,001$ ). Чувствительность для данного порогового значения – 66,7%, специфичность – 95,7% (рис. 12).

Попытка включения других анализируемых параметров (наличие или отсутствие инфекционного агента (хеликобактерной инфекции), вариабельность клинического течения и коморбидной патологии, показатели уровня цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8) в сыворотке крови и/или секрете желудка, иные генетические полиморфизмы и /или аллели, в том числе и IL1RN VNTR, а также их комбинация), несмотря на статистическую значимость того или иного показателя, не увеличивала прогностической значимости математиче-

ской модели, а в некоторых случаях снижала и была признана нецелесообразной.

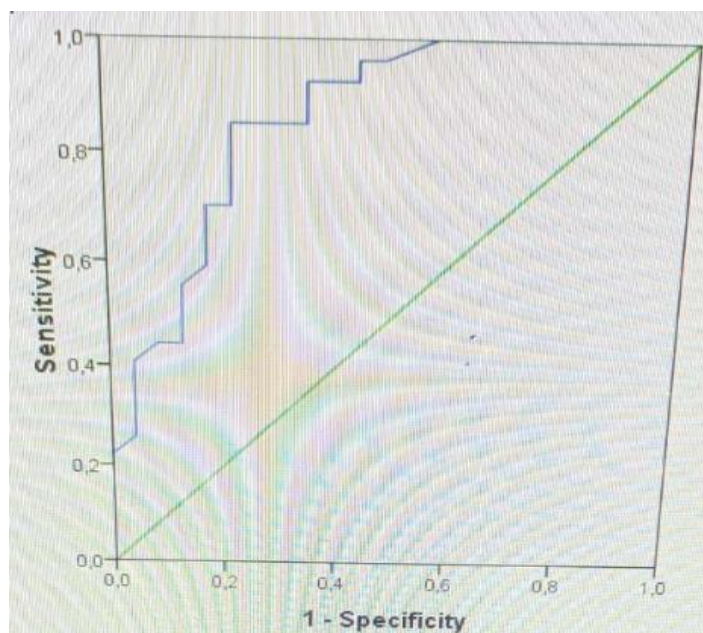


Рисунок 12 – Визуализация площади под ROC-кривой для оценки качества разработанной модели

Разработанная нами математическая модель характеризуется хорошей специфичностью и чувствительностью, что позволяет рассматривать ее в качестве эффективного инструмента для прогнозирования риска развития ЯБДПК у детей при гастроинтестинальной патологии. Использование данной математической модели как на поликлиническом, так и на стационарном уровне будет, с одной стороны, способствовать своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с целью предупреждения развития ЯБДПК, с другой стороны, позволит своевременно модифицировать тактику диспансерного наблюдения за больным. На наш взгляд, эти мероприятия дадут возможность повысить качество жизни пациентов, а также снизить заболеваемость данной нозологической формой.

Клинические примеры по реализации прогностического алгоритма представлены в Приложениях 2–3.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поражения органов гастродуоденальной зоны представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, формирование которых происходит в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов. Сегодня ХГД и ЯБ занимают лидирующие позиции в педиатрической гастроэнтерологии вследствие неуклонного роста распространенности, дебюта в раннем детском возрасте, рецидивирующего течения, вероятности развития осложнений и коморбидных состояний, влияния на психологическое, эмоциональное и физическое здоровье ребенка со снижением качества жизни [5; 7; 12; 14; 21; 47; 82; 95].

Есть предположение, что ЯБДПК имеет стадийность в развитии, беря начало с реализации функциональных расстройств, в дальнейшем формируя гастродуоденит и завершая процесс язвенным поражением.

Причины возникновения, механизмы реализации физиологических поломок во многом идентичны как при ХГД, так и при ЯБ у детей. Дискутабельно положение о том, что больные с ХГД являются угрожаемыми по риску развития ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, поскольку их объединяет общность этиопатогенетических механизмов, абдоминальные проявления с секреторными и моторными нарушениями. В то же время, согласно современным медицинским обзорам, девиация в сторону реализации ЯБ или ЭГД, при несомненной общности патогенетических механизмов, во многом ассоциирована с генетически предопределенными особенностями реагирования (выраженности цитокинового ответа, уровня кислотности и бикарбонатов слизистой желудка) стенкой желудка и двенадцатиперстной кишки на этиологические факторы. В этой связи представляется актуальным исследование роли факторов иммунного реагирования в вероятности развития ЭГД и ЯБДПК у детей.

В литературе имеется ряд исследований, посвященных изучению ассо-

циаций полиморфных вариантов отдельных групп генов-кандидатов с развитием эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей. Активным участником воспалительного процесса, предопределяющим его исход, является семейство интерлейкинов, концентрация и активность которых определяется множеством генетических полиморфизмов. Обобщая данные литературы, сведения о влиянии генетических полиморфизмов генов семейства интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) на реализацию и течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей, следует признать данное направление наиболее актуальным.

Отсутствие на амбулаторном и госпитальном этапах методов прогнозирования риска ЯБ у потенциального пациента вызывает ряд вопросов по усовершенствованию лабораторно-инструментального обследования. Поэтому создание простого информативного алгоритма, основанного на достоверных клинических, иммунологических и генетических маркерах, будет способствовать повышению качества лечения больных, усовершенствованию методов диспансерного учета и персонализированной тактики ведения детей группы высокого риска как на первом, так и на втором этапах оказания медицинской помощи.

Целью работы стало повышение эффективности прогнозирования развития ЯБДПК и ЭГД у детей на основе интегративного анализа клиническо-анамнестических, иммуно-биохимических и молекулярно-генетических детерминант.

Для реализации поставленной цели были обозначены следующие задачи исследования:

1. Уточнить этиологические факторы и изучить особенности клинической картины у детей с ЯБДПК и ЭГД.
2. Определить клиническую значимость изменения уровней IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД.
3. Изучить полиморфизмы C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR IL1RN во взаимосвязи с клинико-анамнестическими особенностями и показа-

телями лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с ЯБДПК и ЭГД.

4. Изучить влияние межгенных взаимосвязей полиморфизмов C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 $\beta$  и VNTR полиморфизма гена IL1RN на вероятность возникновения ЯБДПК и ЭГД.

5. Создать математическую модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей на основании комплексной оценки выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов.

Диссертационное исследование было проведено на базе кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации (заведующая – доктор медицинских наук, профессор О.А. Башкина).

Для решения поставленной цели проведено комплексное обследование 100 (основная группа) детей с установленными диагнозами ЯБДПК и ХЭГД в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней (средний возраст составил  $11,3 \pm 0,9$  лет), медиана возраста – 11,1 [7,9; 16,0] лет. Из них мальчиков 48 (48%) человек, девочек – 52 (52,0%). Дети проходили обследование и лечение на базе ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой (г. Астрахань). Длительность заболевания составляла: в течение года – 23,0%, от 1 до 3 лет – у 57,0%, свыше 3 лет – у 20,0% от общего числа обследованных больных.

Согласно дизайну исследования, пациенты основной группы были разделены на две подгруппы.

Первую составили дети в возрасте от 3 лет до 17 лет ( $M \pm m = 13,78 \pm 0,31$  лет, медиана возраста - 12,1 [8,2; 16,3] лет)) с диагнозом «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки» МКБ – K26.9 (n = 46). В представленной когорте были пациенты как с впервые выявленной болезнью, так и с рецидивирующим течением ЯБДПК.

Вторая группа была представлена детьми в возрасте с 3 до 17 лет ( $M \pm m = 10,89 \pm 0,49$  лет, медиана возраста - 10,7 [7,1; 14,9] лет)) с установ-

ленным эндоскопически диагнозом «хронический эрозивный гастродуоденит» МКБ – K29.9 (n = 54). Все пациенты госпитализировались в период обострения. В каждой группе осуществлен катamnестический анализ с глубиной поиска 3 года. Все пациенты поступали в стационар в период (фазу) обострения и после завершения терапии были выписаны для амбулаторного этапа терапии и диспансерного наблюдения в стадии неполной ремиссии.

Все пациенты при поступлении в стационар имели клиническую картину, характерную для стадии/фазы обострения, и после стационарного лечения были выписаны для амбулаторной терапии в стадии неполной ремиссии.

Контрольная группа для проведения дополнительного биохимического исследования (определение уровня IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови) и генетического типирования была представлена 100 условно-здоровыми детьми, сопоставимыми по возрасту ( $M \pm m = 11,43 \pm 0,34$  года) и полу с основной группой.

В соответствии с хельсинской декларацией были соблюдены все этические принципы при взятии образцов крови. От родителей каждого исследуемого ребенка до начала обследования было получено добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования предполагал следующие этапы:

- клинический блок – сбор клинико-анамнестических данных, анкетирование с помощью специально разработанной анкеты-опросника, сбор данных физикальных методов обследования. С учетом соответствующей нозологии проведение стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования. Первый этап работы сопровождался заполнением на каждого ребенка разработанной с учетом поставленных целей и задач индивидуальной анкеты-опросника, включающей в себя учитываемые сведения: возраст, пол, клинико-анамнестические данные, сведения о наличии сопутствующей соматической патологии у ребенка, число перенесенных острых заболеваний, обострений, генеалогический анамнез;

- серологический блок – исследование уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 в секрете желудка и сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Техсистемс» (Россия);
- молекулярно-генетический блок – генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов IL-1 $\beta$  (C(+3953)T, C(-511)T) и VNTR полиморфизма гена IL1RN с помощью ПЦР и ПДРФ-анализа. Биологическим материалом стали образцы цельной периферической крови;
- проведение статистического анализа и создание математической модели вероятности развития ЯБДПК у детей с помощью методов логистической регрессии.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16. В зависимости от правильности и неправильности распределения признака использованы параметрические или непараметрические методы. Для определения возможности прогнозирования некоторой целевой переменной на основе нескольких независимых переменных (факторов) применяли метод множественного регрессионного анализа.

При решении первой задачи было установлено:

1. ЯБДПК статистически значимо чаще встречается у детей старшего возраста, проживающих в городе, и не имеет четкой взаимосвязи с алиментарными факторами.
2. ЯБДПК и ЭГД имеют общность клинических проявлений с преимущественно атипичным абдоминальным болевым синдромом, желудочной диспепсией и умеренным астено-невротическим синдромом.
3. На сегодняшний день как ЭГД, так и ЯБДПК не встречаются в виде монозаболеваний, а характеризуются коморбидностью.
4. Помимо эрозивно-язвенных дефектов желудка и/или двенадцатиперстной кишки, преобладающей эндоскопической формой изменения слизистой является распространенный поверхностный гастрит с повышенной кислотообразующей функцией.



5. *H. pylori* с одинаковой частотой определялась в группе детей как с ЭГД, так и с ЯБДПК, но со статистически значимым превосходством в группе пациентов старшего возраста.

6. Проведенный катамнестический анализ свидетельствует о низкой вероятности временной трансформации ЭГД в ЯБ.

Результаты представленного исследования сопоставимы с итогами проведенной в 2018 г. Т.М. Григорьяном работы, согласно которой ЭГД чаще встречается в подростковом возрасте, а проявления типичного клинического течения наблюдаются лишь у 52% обследованных пациентов, при этом эндоскопическая картина ЭГД характеризуется преимущественно эрозивными поражениями антрального отдела желудка [24].

Наши данные также совпадают с результатами, полученными в 2017 г. М.Н. Репецкой и О.М. Бурдиной [72], и в 2020 г. И.А. Телегиной [82]. Исследователи установили, что ХГД крайне редко встречается в виде изолированного заболевания, а характеризуется коморбидностью. В патологический процесс вовлекается весь ЖКТ с проявлением билиарных дисфункций, реактивных изменений поджелудочной железы, нарушением моторики пищеварительного тракта. Высокий уровень коморбидности, в частности изменения со стороны поджелудочной железы, при деструктивно-воспалительных заболеваниях верхних отделов ЖКТ ассоциированы с единой системой лимфотока. При формировании деструктивного процесса в слизистой оболочке желудка и/или двенадцатиперстной кишки система провоспалительных цитокинов способна воздействовать на паренхиму поджелудочной железы, вызывая при этом асептическое воспаление с повышением показателя альфа-амилазы в сыворотке крови и моче (Можейко Л.А., 2017) [56].

Помимо этого, в работах неоднократно подчеркивалось преобладание изжоги в кишечной диспепсии при ЯБДПК и склонности к диарее при ХГД, что также совпадает с данными, полученными в ходе нашего исследования. Однако, по данным И.А. Телегиной [82] (2020), ХГД, в частности эрозивный, лишь в 34% случаев ассоциирован с *H. pylori*, что значительно ниже показателя

телей обсемененности *H. pylori*, выявленных в нашем исследовании (56,5% при ЯБДПК и 51,8% при ЭГД).

Результаты, отличные от полученных нами, по уровню контаминации *H. pylori* среди больных ЯБДПК и ЭГД были описаны в 2022 г. Д.В. Харитновым [87]. Проведенные обследования на *H. pylori* путем гистологической верификации биопсийного материала из стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, доказали крайне высокую степень выявления *H. pylori* у детей в стадии обострения (до 94,4% всех обследованных), с другой стороны, подтвердили при применении различных методов определения *H. pylori*, что хеликобактер-ассоциированная форма ХГД у детей-астеников (97,3%) выявлялась статистически достоверно чаще, чем у детей-гиперстеников (90%) и нормостеников (85,7%). Возможно, столь высокий процент выявляемости микробного агента связан с выбором обследуемой когорты как в возрастном аспекте (с 12 до 18 лет), так и по гендерной принадлежности (превалировали пациенты мужского пола).

По данным В.Г. Сапожникова (2022) [73], трансформация ХГД в ЯБ у детей колеблется от 5 до 13,5%, что совпадает с полученными в ходе нашего исследования результатами (у 11,1% детей с ЭГД наблюдалась трансформация заболевания в ЯБДПК). Проведенный анализ свидетельствует о том, что при единстве и близости патогенетического влияния ряда факторов, которые относят к триггерам ЯБ и ЭГД, нецелесообразно говорить о трансформации одной нозологической формы в другую у большинства пациентов. В детской популяции, на наш взгляд, запуск ульцерогенеза в одних случаях или развития воспаления в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки без деструктивного компонента – в других, во многом продиктовано особенностями генетически predeterminedного реагирования с различной степенью и профилем иммунного воспаления.

Нам представляется актуальным исследование генетических предпосылок развития ХГД и ЯБ у детей, влиянию которых сегодня отводится до 50% значимости в формировании риска ЯБ (З.С. Камалов и соавторы, 2021) [40].

В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается не в констатации факта повышения или понижения их концентрации у конкретного больного, а в определении развития патологии в динамике для уточнения патогенетического значения и дальнейшего прогнозирования заболевания.

Для решения второй задачи (определить клиническую значимость изменения уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД) определяли уровни сывороточного и секреторного цитокина – ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 дважды: в период обострения и на фоне окончания противовоспалительной терапии, т.е. в период/фазу неполной клинической ремиссии.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что изменение показателей сывороточного и секреторного уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 свидетельствует о превалировании местного воспалительного ответа, который носит хронический характер и сохраняет свою активность и в периоде ремиссии. В то же время на фоне проводимой противовоспалительной терапии наблюдается снижение уровня как ИЛ-1 $\beta$ , так и ИЛ-8 до нормативных значений в сыворотке крови. Выявлена ассоциация между сывороточным уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 и фазой воспалительного процесса при ЯБДПК и периодом заболевания при ЭГД, что позволяет рассматривать их как дополнительные маркеры обострения, а это весьма актуально при атипичной клинической картине заболевания.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными Т.Б. Касохова и Е.В. Абдулиной [1; 43], которые подчеркивали вербальность показателей ансамбля про- и противовоспалительных цитокинов и их корреляционную связь с фазой заболевания при ЯБДПК у детей.

Актуальность мониторинга маркеров воспалительного процесса подтверждается исследованиями, проведенными Б.З. Туробовой в 2019 г. [85]. Согласно им, несмотря на положительную клиническую динамику, полная эндоскопическая ремиссия была определена всего у половины больных после комплексного лечения, а в 7,6% случаев динамики не наблюдалось.

Это говорит о необходимости пролонгирования и совершенствования терапии ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков с комплексным подходом к каждому патогенетическому звену данной патологии и контролем достоверных маркеров локального воспалительного процесса.

Известно, что равновесие между продукцией, экспрессией и ингибцией синтеза белков семейства IL-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции и исходе воспалительного процесса [3; 34; 39; 109; 110; 115]. В настоящее время доказано – приводить к дисбалансу биологического действия IL-1 может функциональный полиморфизм генов, кодирующих белки семейства IL-1 $\beta$  [153; 160; 162; 173]. Сегодня наиболее дискуссионными с точки зрения риска формирования ульцерогенеза являются следующие полиморфизмы: 3953 С/Т, -511 С/Т гена IL-1 $\beta$ , rs223466 гена IL1RN. Их изучение на предмет риска возникновения и клинических особенностей течения ЯБДПК и ЭГД стало третьей задачей нашего исследования [9; 11; 25; 29; 176; 178; 185].

Замена в участке последовательности нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) гена IL-1 $\beta$  азотистого основания цитозина (С) на тимин (Т) в положении +3849 рассматривается как нарушение нуклеотидной последовательности и обозначается - С(+3953)Т (rs1143634). При воздействии эндонуклеазой рестрикции Taq I, гидролиз амплификации фрагмента гена IL-1 $\beta$  приводит к формированию 3 фрагментов различных длин: 550 п.н., 146 п.н. и 404 п.н. Мутантный аллель Т полиморфизма С(+3953) Т гена IL-1 $\beta$  соответствует фрагменту 550 п.н. не подвергнувшемуся гидролизу. Аллель С ассоциирован с двумя фрагментами (146 п.н. и 404 п.н.), которые формируются при разрезании апликона. Данный аллель обозначается как аллель «дикого типа» [4; 52].

В ходе работы было установлено, что «мутантный» аллель Т и ассоциированный с ним гомозиготный генотип полиморфного локуса+3953 гена IL-1 $\beta$  повышают риск развития ЯБДПК у детей и подростков. В то же время у пациентов – носителей гомозиготного мажорного генотипа СС и С-аллеля

риск передачи наследственной информации при ЯБДПК расценивается как «низкий».

Статистически значимых ассоциаций с этиологическими факторами, клиническим течением заболевания, гендерной принадлежностью и др. не определено. Таким образом, статистический анализ полученных данных свидетельствует о том, что аллельные варианты и генотипы полиморфизма C+3953T гена IL-1 $\beta$  в детском и подростковом возрасте не обладают значимыми фенотипассоциированными проявлениями. Возможно, их влияние становится очевидным в более старшем возрасте, что требует длительного динамического наблюдения с привлечением взрослой когорты пациентов.

Детализированный статистический анализ ассоциаций полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  с развитием и особенностями течения ЯБДПК и ЭГД выявил, что:

Генотип СС: ассоциирован с скомпрометированным семейным анамнезом по ЯБ и является предрасполагающим в отношении нарушения моторики и реализации дуоденогастрального и/или гастродуоденального рефлюкса при ЯБДПК.

Генотип СТ: ассоциирован с реализацией типичного симптомокомплекса у детей как с ЯБДПК, так и с ЭГД.

Генотип ТТ: является «предрасполагающим» к развитию ЯБДПК у детей младшего возраста (а именно – до 12 лет) по отношению к пациентам старшей возрастной группы, *H. pylori*-инфекции и развитию дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу в качестве коморбидной патологии при ЯБДПК.

В базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) к настоящему времени идентифицировано и занесено несколько тысяч однонуклеотидных нарушений нуклеотидной последовательности для создания «карты» генетической вариабельности генома человека [35]. В их число входит полиморфизм rs16944 (-511C/T) гена IL-1 $\beta$ , расположенный в промоторной зоне [78]. Полиморфизм ассоциирован с возможностью моди-

фицировать процесс транскрипции (основании молекулы ДНК, синтезировать молекулу РНК), что влияет в итоге на выраженность индукции цитокинов семейства IL-1 и, как следствие, на степень активности воспалительного процесса, что, свою очередь, приводит к трансформации клинической картины заболевания [34; 78]. Согласно данным метаанализов, биаллельный (С/Т) полиморфизм в промоторной области (позиция-511) (rs16944) гена IL-1 $\beta$  способен оказывать модулирующее влияние на течение ряда заболеваний, а также он рассматривается в качестве генетического предиктора риска формирования [90;105]. Выявленные особенности влияния полиморфизма rs16944 гена IL-1 $\beta$  на фенотип изучаемых нозологических форм связаны с модификацией продукции спонтанного и стимулированного уровня IL-1 $\beta$  при замене цитозина на тимин в 511 положении: носительство мутантного аллеля Т в гомо- или гетерозиготном состоянии характеризуется усилением экспрессии гена IL-1 $\beta$ , что приводит к увеличению концентрации цитокина и утяжелению воспалительного процесса [52; 110; 152; 162].

В ходе проведенного нами исследования доказано, что генотипы, ассоциированные с «мутантным» аллелем 2 полиморфизма VNTR гена IL1RN, а также сам мутантный аллель являются предрасполагающими к развитию ЯБДПК в дошкольном и раннем школьном возрасте, способствуют контаминации *H. pylori*-инфекцией, наследственной предрасположенности и повышению уровня IL-1 $\beta$  в секрете желудка при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны у детей. В то же время определено протективное действие аллеля 1 в отношении хеликобактерной инфекции у детей основной группы. Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что полиморфизм rs223466 гена IL1RN может оказывать конкурирующее влияние на риск формирования ЯБДПК в детском возрасте и *H. pylori*-инфекцию за счет модифицирующего влияния на местный воспалительный процесс.

В литературе имеется ряд исследований, посвященных изучению ассоциаций полиморфных вариантов отдельных групп генов-кандидатов с развитием ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, в частности IL-1 $\beta$

(3953C>T, rs1143634), IL1RN (VNTR, rs71941886). Большой интерес представляет исследование, освещенное в литературном обзоре О.В. Рашиной, М.Т. Чурносковым (2021) [70]. Выборку составили различные этнические группы: башкиры, русские и татары; 254 взрослых больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. В качестве контроля были обследованы 277 здоровых индивидуумов. В ходе исследования была выявлена связь повышенного риска развития ЯБ только в отношении аллеля С и генотипа СС полиморфного варианта rs1143634 (+3953C>T) гена IL-1 $\beta$  исключительно в группе башкир. Аллель Т (rs1143634) напротив играл протективную роль. При этом статистически значимых различий для других этнических групп выявлено не было. Таким образом, исследование демонстрирует значимость этнической принадлежности при анализе генетических ассоциаций с учетом заболевания. Видимо, расхождение данных, полученных нами в ходе исследования, с результатами описанного наблюдения обусловлено разностью национального состава и возрастом исследуемой когорты.

Подтверждение важности национального состава при изучении влияния генетических полиморфизмов на риск развития и фенотип ЯБДПК демонстрируют данные, полученные В.П. Ивановым и соавторами (2006) [34]. При изучении полиморфизма -511C/T (rs16944) в области промотора гена IL-1 $\beta$  у русских Центрального Черноземья выявлено, что аллель С полиморфного варианта -511C/T (rs16944) связан с повышенным риском развития ЯБДПК и влиянием на фенотип заболевания. Результаты достоверны как для гомозигот по аллелю С (генотип СС), так и для гетерозигот (генотип СТ). Наши результаты частично совпадают, что обусловлено этнической общностью (82% детей – русские) исследуемой нами когорты больных и представленных в исследованиях В.П. Иванова.

В настоящее время рассматривается не только влияние отделенных биаллельных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ , но и их взаимодействие с построением двухлокусных, трехлокусных и четырехлокусных моделей [31].

В ходе решения четвертой задачи исследования был исследован гаплотип полиморфизмов +3953С/Т, С+511Т), а далее – трехфакторное взаимодействие (сочетание полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  в коллаборации с генотипами полиморфизма rs223466 гена IL1RN) как в основной и контрольной группе, так и в подгруппах.

Статистически значимым оказалось как двухфакторное, так и трехфакторное взаимодействие между генотипами в основной группе. Анализ гаплотипов свидетельствует о статистической значимости комбинации генотипов СТ + ТТ полиморфизмов С+511Т и +3953С/Т на формирование ЯБДПК и ЭГД у детей основной группы, в то время как СС+ТТ комбинация изучаемых полиморфизмов ассоциирована со снижением риска формирования эрозивно-язвенных заболеваний верхних отделов ЖКТ у детей ( $\chi^2 = 5,181$ ; df 1;  $p = 0,023$  OR = 0,211 (ДИ 0,017–2,66)).

Трехфакторное взаимодействие между генотипами ТТ(+3953С/Т), СТ (С+511Т) IL-1 $\beta$  и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) является предрасполагающим к реализации заболеваний у детей основной группы, в то время как комбинация генотипов СС+ ТТ+ 1/2 протективна в отношении риска формирования ЯБДПК и ЭГД у детей ( $\chi^2 = 6,664$ ;  $p = 0,010$  OR = 0,121 (ДИ 0,017–0,867)).

Комбинированное наследование генотипов СТ+ТТ (полиморфизмов С(-511)Т, С(+3953)Т гена IL-1 $\beta$ ) статистически значимо чаще встречалось у больных с ЯБДПК, чем у детей с ЭГД. Определено протективное влияние трехфакторного взаимодействия генотипов СС+СС+1/1 на риск формирования ЯБДПК у детей.

Согласно данным, приведенным З.С. Камаловым с соавторами (2021) [40], полиморфные варианты гена IL-1 $\beta$  при ЯБ являются высоко продуцирующими. У лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующим аллелям IL-1 $\beta$ , усиливается синтез данного цитокина в 2–4 раза, чем у носителей диких аллелей в гомозиготном состоянии [45], что согласуется с нашими результатами по вероятности риска развития заболевания в присутствии изученных гаплотипов гена IL-1 $\beta$ .



Из множества полиморфных генов цитокинов в развитии воспаления важное значение имеет антагонист рецептора IL-1 (IL-1RA). Доказано, что у носителей мутантных аллелей, ассоциированных с генетическим перевесом выработки IL-1RA, воспалительный ответ пролонгирован и может приводить к хронизации воспалительного процесса [52]. Известно, что содержание IL-1RA в плазме крови зависит и совместно регулируется генами IL-1 $\beta$  и IL1RN, а носительство IL1RN\*2 вызывает повышенный уровень как циркулирующего IL-1RA, так и IL-1 $\beta$ , активизация последнего является следствием сверхвыработки IL-1RA [А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев, 2015] [25]. Согласно этой версии, при возникновении воспалительного ответа у носителей мутантных аллелей происходит избыточное повышение для адекватного воспаления уровня цитокина, что вызывает компенсаторное усиление синтеза IL-1 $\beta$ . В ответ на это вырабатывается еще большее количество IL-1RA. Согласно полученным в ходе исследования результатам, выявленное сочетание гаплотипов и трехфакторных комбинаций генов IL-1 $\beta$  и IL1RN, определяющих увеличение выработки как IL-1 $\beta$ , так и IL-1RA, может способствовать ulcerogенезу у детей. Можно предположить, что высокие показатели провоспалительных цитокинов выгодны для макроорганизма. Однако при наличии полиморфного варианта IL-1 $\beta$  выработка кислоты более ингибируется, *H. pylori* колонизирует желудок и воспаление прогрессирует [З.С. Камалов, 2021] [40]. Сопоставить результаты нашего исследования с проведенными ранее не представляется возможным, так как в доступных литературных источниках не было найдено работ по совместному влиянию изучаемых полиморфизмов в детской когорте у детей с ЯБДПК и ЭГД.

Нами осуществлена попытка создания математической модели для расчета риска развития ЯБ у детей с поражением гастродуоденальной зоны. Была проведена оценка ряда наиболее значимых показателей с расчетом коэффициентов и уровня статистической значимости для решения вопроса о возможности их включения в прогностическую математическую модель. Среди таких показателей оценивали возраст пациентов на момент старта заболева-

ния, наличие или отсутствие наследственной предрасположенности к эрозивно-язвенным поражениям гастродуоденальной зоны, вариабельность клинического симптомокомплекса, лабораторно-инструментальные характеристики (показатели цитолиза гепатоцитов, холестаза и панкреатопатии, уреазного теста, рН-метрии желудочного секрета). Помимо этого, оценивали возможность включения в математическую модель прогноза заболевания показателей иммунологического обследования, таких как уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка, а также биааллельных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (С3953Т и С-511Т) и IL1RN (VNTR).

Основой создания математической модели для прогнозирования риска формирования ЯБДПК у детей стала комплексная оценка показателей возраста пациента, гендерная принадлежность больного к мужскому полу, а также гомозиготный мутантный генотип полиморфизма С-3953Т и гетерозиготный генотип полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$ .

Математическая модель рассчитывается по формуле:

$$P = 1/1+e^{-z},$$

где:  $p$  – вероятность развития ЯБДПК у детей в долях единицы;

$e$  – число Эйлера – константа, равная 2,72;

степень  $z$  рассчитывается по формуле:  $10,574 + B \times (-0,544) + P \times (-1,793) + P_{511} \times (0,634) + P_{3953} \times -1,520$ ,

где – 10,574 соответствует константе;

$B$  – возраст пациентов в годах (первая переменная); 0,544 – коэффициент первой переменной (первая переменная – возраст пациента);

$P$  – пол пациента (вторая переменная); -1,793– коэффициент второй переменной (вторая переменная – пол пациента);

$P_{511}$  – полиморфизм С-511Т гена IL-1 $\beta$  (третья переменная); 0,634 – коэффициент третьей переменной (гетерозиготный генотип полиморфизма С-511Т гена IL-1 $\beta$ );

П 3953 – полиморфизм С-3953Т гена IL-1 $\beta$  (четвертая переменная); -1,520 – коэффициент четвертой переменной (также гомозиготный мутантный генотип полиморфизма С-3953Т гена IL-1 $\beta$ ).

Наиболее высокую точность предсказания имело уравнение логит-регрессии именно с данным сочетанием переменных. Оно было отобрано из десятка других, статистически менее значимых. Оценку значимости осуществляли с использованием Omnibus Test ( $\chi^2 = 47,336$ ,  $df = 4$ ;  $p < 0,001$ ).

Для проверки ограничений параметров разработанной математической модели использована статистика Вальда. Значимость коэффициентов математической модели соответствовала следующим параметрам: диагностическая чувствительность – 78,3%, специфичность – 81,5%, эффективность математической модели – 80,0%.

Порог отсечения был принят равным 0,5. Соответственно, при получении вероятности  $p \geq 0,5$  пациента можно отнести в группу с «высоким» риском формирования ЯБДПК, при  $p < 0,5$  – прогноз риска развития заболевания рассматривался как «низкий».

Оценку качества разработанного алгоритма проводили при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой. Площадь под кривой составила  $0,799 \pm 0,17$  (95% ДИ 0,707; 0,03), что указывало на хорошее качество разработанного алгоритма.

Созданная нами математическая модель позволяет прогнозировать риск развития ЯБДПК у детей с поражением гастродуоденальной зоны. Была установлена «точка разделения» (cut off) порогового значения возраста с помощью ROC-анализа для прогноза развития ЯБДПК у детей с поражениями верхнего отдела ЖКТ. Пороговое значение возраста составило 9,5 лет. При построении графика, позволяющего оценить качество бинарной классификации, площадь под кривой составила  $0,729 \pm 0,049$  [0,633–0,826] ( $p = 0,001$ ). Чувствительность для данного порогового значения – 66,7%, специфичность – 95,7%.

Попытка включения других анализируемых параметров (наличие или отсутствие инфекционного агента (хеликобактерной инфекции), вариабельность клинического течения и коморбидной патологии, показатели уровня цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8) в сыворотке крови и/или секрете желудка, иные генетические полиморфизмы и /или аллели, в том числе и IL1RN VNTR, а также их комбинация), несмотря на статистическую значимость того или иного показателя, не увеличивала прогностической значимости математической модели, а в некоторых случаях снижала и была признана нецелесообразной.

Модель, разработанная в ходе исследования, основывается на генетических показателях иммунного реагирования, являющихся предопределяющими в реализации ЯБ. Согласно современным медицинским обзорам, вариабельность формирования нозологических форм поражения верхних отделов ЖКТ, во многом продиктована генетически предопределенными особенностями реагирования стенкой желудка и двенадцатиперстной кишки на этиологические факторы, при этом, по различным данным, вклад генетических предикторов в этиопатогенезе ЯБДПК составляет от 10,5 до 50%, что делает нашу модель генетически обоснованной [71; 187].

Ранее предложенные модели также имели хорошие прогностические показатели, при этом основывались на вариабельности сывороточной концентрации sIgA в коллаборации с концентрацией PG-II [Матвеева Л.В., 2017] [52], величине содержания пептидов в секрете желудка [Михалик Д.С., 2006] [55], что требует проведения инвазивных диагностических методик, а это более применимо во взрослой когорте пациентов. Наша модель основывается на генетических предикторах, для определения которых необходим только забор венозной крови.

Таким образом, разработанная математическая модель характеризуется хорошей специфичностью и чувствительностью, что позволяет рассматривать ее в качестве эффективного инструмента для прогнозирования риска развития ЯБДПК у детей при гастроинтестинальной патологии. Использование данной математической модели как на поликлиническом, так и на стаци-

онарном уровне будет, с одной стороны, способствовать своевременному проведению лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с целью предупреждения развития ЯБДПК, с другой стороны, позволит своевременно модифицировать тактику диспансерного наблюдения за больным. На наш взгляд, эти мероприятия дадут возможность повысить качество жизни пациентов, а также снизить заболеваемость данной нозологической формой.

## ВЫВОДЫ

1. Определено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и эрозивный гастродуоденит у детей ассоциированы *H. pylori* в 54,0% случаев (56,4% и 51,5% соответственно), имеют общность клинических проявлений с преимущественно атипичным абдоминальным болевым синдромом, желудочной диспепсией и умеренным астено-невротическим синдромом (67,4% и 57,4% соответственно), характеризуются высокой степенью вовлеченности сопряженных органов (86,9% и 79,6%) и низкой вероятностью трансформации нозологических форм (11,1% случаев).

2. Обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического эрозивного гастродуоденита у детей сопровождается однонаправленным статистически значимым повышением уровней секреторного и сывороточного ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 относительно контрольных значений ( $p < 0,001$ ). В периоде неполной ремиссии происходит статистически значимое снижение показателей уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8: в сыворотке крови до контрольных значений ( $p = 0,23$  и  $p = 0,56$  соответственно) в секрете желудка – с сохранением повышенных уровней (24,6 и 27,4 пг/мл соответственно), что указывает на сохранение активности локального воспалительного процесса.

3. Определено, что «мутантные» аллели T и ассоциированные с ним гомозиготные генотипы TT полиморфизма C(-511)T и полиморфного локуса+3953 гена ИЛ-1 $\beta$ , являются предрасполагающими к развитию ЯБДПК у детей и подростков, *H. pylori* инфекции и поражению сопряженных органов (дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу). Гомозиготный мажорный генотип CC и C-аллель полиморфизма C(-511)T, является упреждающим в реализации наследственной предрасположенности по ЯБ, в то время как генотип CC полиморфизма C(+3953)T - предрасполагающим.

4. Доказано, что «мутантный» аллель 2 полиморфизма rs223466 гена IL1RN и ассоциированные с ним генотипы являются триггерными для реали-

зации наследственной предрасположенности и формирования ЯБДПК в дошкольном и раннем школьном возрасте, повышают риск инфицирования *H. pylori*, а также ассоциированы с сопряженными заболеваниями билиарной системы у детей при ХЭГД.

5. Установлено, что трехфакторное взаимодействие между генотипами ТТ (+3953С/Т), СТ (С+511Т) IL-1 $\beta$  и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) является предрасполагающим к возникновению заболеваний у детей основной группы, в то время как комбинация генотипов СС+ТТ+1/2 ассоциирована со снижением риска язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей. Гаплотип СТ+ТТ (полиморфизмов С(-511)Т, С(+3953)Т гена IL-1 $\beta$ ) является предрасполагающим, а трехфакторная модель СС+СС+1/1 протективной в отношении риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

6. Предложенная математическая модель, созданная на основе анализа фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов, включающая мужской пол, возраст >9,5 лет и мутантные генотипы полиморфизмов С(-511)Т и С(+3953)Т гена IL-1 $\beta$  в уравнении логит-регрессии, позволяет прогнозировать риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей с функциональными и воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обращении детей с воспалительными и функциональными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется использование математической модели, включающей в себя клинико-анамнестические и молекулярно-генетические предикторы для выделения группы риска по реализации язвенной болезни двенадцатиперстной кишки среди детей с поражением гастродуоденальной зоны для формирования персонализированного подхода к терапии и диспансерного наблюдения.

Математическая модель:  $P = 1/1+e^{-z}$ ,

где:  $p$  – вероятность развития ЯБДПК у детей в долях единицы;

$e$  – число Эйлера – константа, равная 2,72;

степень  $z$  рассчитывается по формуле:  $10,574 + B \times (-0,544) + P \times (-1,793) + P511 \times (0,634) + P3953 \times -1,520$ ,

где – 10,574 соответствует константе;

$B$  – возраст пациентов в годах;

$P$  – пол пациента;

$P 511$  – полиморфизм С-511Т гена IL-1 $\beta$ ;

$P 3953$  – полиморфизм С-3953Т гена IL-1 $\beta$ .

При получении вероятности  $p \geq 0,5$  пациента можно отнести в группу с «высоким» риском формирования ЯБДПК, при  $p < 0,5$  – прогноз риска развития заболевания рассматривать как «низкий».

2. В комплексной оценке состояния больного с гастродуоденальными заболеваниями в качестве дополнительных информативных маркеров активности воспалительного процесса, являющимися малоинвазивными рекомендуется использовать определение уровня IL-1 $\beta$  и IL-8 в сыворотке крови.

3. Полученные данные по распределению генотипов и полиморфизмов TT(+3953С/Т), СТ (С-511Т) гена IL-1 $\beta$  и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) **в группе условно здоровых детей** и подростков в Астраханской области могут быть рекомендованы как опорные для дальнейших эпидемиологических генетических исследований.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

ВНС – вегетативная нервная система

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГЭР – Гастроэзофагеальный рефлюкс

ДГР – Дуоденогастральный рефлюкс

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1 $\beta$

IL-8 – интерлейкин 8

IL1RA - антагонист рецептора IL-1

IL1RN – ген антагониста рецептора IL-1

VNTR – переменное количество tandemных повторов

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СО – сфинктер Одди

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХГД – хронический гастродуоденит

ХЭГД – хронический эрозивный гастродуоденит

ЭГД – эрозивный гастродуоденит

ЭДТА – этилендиамидтетраацетат Na

ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

ЯБ – язвенная болезнь

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина, Е. В. Генетические особенности *Helicobacter pylori* и полиморфизм генов IL1B и IL10 в прогнозе хронической гастродуоденальной патологии у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Абдуллина. Казань, 2013. – 24 с.
2. Агеева, Е. С. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни [Текст] / Е. С. Агеева // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 5–8.
3. Акбиева, Д. С. Цитокиновый профиль в активной фазе хронического гастрита, язвенной болезни и после курсовой медикаментозной терапии [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Д. С. Акбиева. – Махачкала, 2018. – 23 с.
4. Алдиярова, М. А. Распространенность и особенности проявления инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*, у коренного населения южного региона Казахстана [Текст] / М. А. Алдиярова // Эпидемиология и инфекционные болезни актуальные вопросы. – 2011. – № 1. – С. 24–27.
5. Андреев, А. А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / А. А. Андреев, Н. С. Колосов, Р. Р. Атаян // Молодежь, наука, медицина : тезисы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием (Тверь, 20–21 апреля 2022 г.) / редколл. : Л. В. Чичановская и др. – Тверь: Тверской гос. мед. ун-т, 2022. – С. 37–38.
6. Андреев, Д. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации : метаанализ исследований за последние 10 лет [Текст] / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Терапевтический архив. – 2020. – № 92 (11). – С. 24–30.
7. Андреева, А. С., Особенности язвенной болезни детского возраста (клинический случай) [Текст] / А. С. Андреева, М. А. Воложанина, С. Р. Раи-

мова // SCIENCE. IN. UA «Актуальные научные исследования в современном мире». Ижевск. - 2020. - Выпуск 10(66). - Ч. 2. - С. 31-35.

8. Бакулин, И. Г. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка [Текст] / И. Г. Бакулин, С. С. Пирогов, Н. В. Бакулина, Е. А. Стадник, Н. Н. Голубев // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – № 2. – С. 44–58.

9. Барановский, А. Ю. Сравнение местной продукции ЦК у больных язвенной болезнью и хроническим *HP*-ассоциированным гастритом [Текст] / А. Ю. Барановский, Н. М. Калинина, Э. А. Давыдова, Э. А. Кондрашина // Гастробюллетень. – 2001. – № 2–3. – С. 13.

10. Баранская, Е. К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* [Текст] / Е. К. Баранская // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 8–14.

11. Белковец, А. В. Полиморфизм генов воспалительных цитокинов IL6 и IL1В у пациентов с раком желудка в клиническом исследовании «случай-контроль» [Текст] / А. В. Белковец, С. А. Курилович, В. Н. Максимов, Ю. И. Рагино, Л. В. Щербакова, О. В. Черемисина, Н. В. Чердынцева, Н. А. Андрюшина, М. И. Воевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Вып. 152, № 4. – С. 11–17.

12. Белоусов, Ю. В. Гастродуоденальная патология у детей : проблемы и перспективы (ХМАПО) г. Харьков [Электронный ресурс] / Ю. В. Белоусов. – Режим доступа : <http://www.gastroscan.ru>. – Дата обращения: 09.01.2023.

13. Бельмер, С. В. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у детей : рекомендации общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов. Редакция от 15.10.2021 г. [Текст] / С. В. Бельмер, Е. А. Корниенко, Г. В. Волынец, М. М. Гурова, А. А. Звягин, А. А. Камалова, Н. Е. Луппова, А. А. Нижевич, В. П. Новикова, Д. В. Печкуров, В. Ф. Приворотский, В. У. Сатаев, А. А. Тяжева, Р. А. Файзуллина, А. И. Хавкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 193 (9). – С. 119–127. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-119-127

14. Бельмер, С. В. Общие представления о функциональных расстройствах

ствах органов пищеварения у детей [Текст] / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров // Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 6–19.

15. Блохина, И. И. Современные методы диагностики *Helicobacter pylori* [Текст] / И. И. Блохина, И. С. Серов, В. Н. Шангина // Молодой ученый. – 2020. – № 37 (327). – С. 33–34.

16. Богданова, Е. Ю. Анализ смертности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на секционном материале [Текст] / Е. Ю. Богданова, А. И. Гнутова // 69-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета : сборник мат-лов / ред. : Г. Ш. Голубев, Н. П. Дорофеева, В. В. Карташов, А. Ф. Михельсон, Д. Г. Пасечник, Л. П. Сизякина, Я. А. Хананашвили; отв. ред. Н. И. Волкова. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского гос. мед. ун-та, 2017. – С. 47–48.

17. Бораева, Т. Т. Динамика заболеваемости детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта [Текст] / Т. Т. Бораева, О. В. Ремизов // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. - № 21. – С. 12 – 16.

18. Бордин, Д. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике [Текст] / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. В. Колбасников, Ю. В. Эмбутниекс // Терапевтический архив. – 2018. – № 12. – С. 133–139.

19. Василенко, В. Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы) [Текст] / В. Х. Василенко // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – М., 1970. Вып. 3. – С. 3–17.

20. Велигоцкий, Н. Н. Современная концепция этиопатогенеза язвенной болезни и хирургические методы лечения осложненных гастродуоденальных язв [Электронный ресурс] / Н. Н. Велигоцкий. – Режим доступа : <http://health-ua.com>. – Дата обращения: 20.03.2022.

21. Волевач, Л. В. Язвенная болезнь. Факторы, влияющие на качество жизни [Текст] : монография / Л. В. Волевач, А. Ш. Нафикова, Л. В. Габбасо-

ва, А. С. Сарсенбаева. – Тамбов : Консалтинговая компания Юком, 2019. – 100 с.

22. Габбасова, Л. В. Клинико-генетическое исследование язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] : автореф. ... канд. мед. наук Л. В. Габбасова. – Ижевск, 2013. – 25 с.

23. Газаев, В. А. Диагностика и контроль эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и ассоциированные с ней заболевания гастродуоденальной зоны [Текст: непосредственный] / В. А. Газаев, М. Н. Двуреченская, М. К. Пагиева // Молодой ученый. — 2023. — № 32 (479). — С. 23-24.

24. Григорян, Т. М. Эрозивный гастродуоденит у подростков [Текст] / Т. М. Григорян // Научный диалог : Вопросы медицины : сборник научных трудов, по материалам международной научно-практической конференции (15 апреля 2018 г.). – СПб. : Изд. ЦНК МОАН, 2018. – С. 17–21.

25. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека [Текст] / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2015. – № 2. – С. 24–35.

26. Детская гастроэнтерология : руководство для врачей [Текст] / под ред. проф. Н. П. Шабалова. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 792 с.

27. Дзюбич, Л. И. Неинвазивные методы диагностики хронического гастродуоденита у детей и подростков [Текст] / Л. И. Дзюбич, Т. И. Раздолькина, Г. П. Ермолаева, А. И. Мишина // VII-е Апрельские чтения : мат-лы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. М. В. Пиккель (Архангельск, 3–4 апреля 2018 г.) / под ред. проф. В. И. Макаровой. – Архангельск : Северный государственный медицинский университет, 2018. – С. 76–80.

28. Дьяченко, В. Г. Персонализированная медицина и задачи высшей медицинской школы Дальнего востока России по совершенствованию подготовки современного врача (обзор литературы) [Текст] / В. Г. Дьяченко, Ю. В. Кирик // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 79–87.

29. Жебрун, А. Б. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ас-

социированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией [Текст] : пособие для врачей / А. Б. Жебрун, В. А. Александрова, Л. Б. Гончарова, Е. И. Ткаченко. – СПб. : Издат. дом СПб-МАПО, 2002. – 32 с.

30. Жизневская, И. И. Частота встречаемости сопутствующей патологии при хронических гастродуоденитах, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией у детей [Текст] / И. И. Жизневская, Т. А. Миненкова, Н. С. Разинькова, М. Г. Анфилова, П. П. Востриков // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 1.

31. Жиллина, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : клинико-генетические особенности, критерии прогнозирования, подходы к лечению [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.18 / А. А. Жиллина. – Чита, 2022. – 200 с.

32. Захарова, И. Н. Инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практике педиатра и детского гастроэнтеролога [Текст] / И. Н. Захарова, И. М. Османов, М. И. Пыков, Л. Л. Степурина, И. В. Бережная, Н. Г. Сугян, Г. Е. Зайденварг, Л. И. Елезова, И. Д. Майкова, Е. Р. Радченко // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2018. – № 1. – С. 79–89.

33. Звягин, А. А. Индивидуализация антихеликобактерной терапии при функциональной диспепсии у детей и подростков [Текст] / А. А. Звягин, П. Л. Щербаков, А. В. Почивалов, В. В. Кашников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 22–27.

34. Иванов, В. П. Связь полиморфизма -511С/Т в промоторной области гена интерлейкина-1В с предрасположенностью к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и особенностями ее течения [Текст] / В. П. Иванов, А. В. Полоников, М. А. Солодилова, М. А. Кожухов, Д. А. Белугин, И. О. Колчанова, М. П. Туточкина, И. В. Хорошая // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 1. – С. 42–46.

35. Иванов, Л. Н. Нейрогенно-генетические факторы и механизмы развития язвенной болезни [Текст] / Л. Н. Иванов, М. Л. Колотилова // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 1. – С. 19–28.

36. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита [Текст] / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, Е. Д. Федоров, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов, А. В. Кононов, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. А. Алексеенко, Д. Н. Андреев, Е. К. Баранская, Н. И. Дехнич, И. Л. Кляритская, Р. С. Козлов, Е. А. Коган, М. П. Королев, Н. В. Корочанская, С. А. Курилович, М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко, П. В. Павлов, С. С. Пирогов, А. С. Сарсенбаева, В. И. Симаненков, А. С. Тертычный, А. В. Ткачев, Ю. П. Успенский, И. Б. Хлынов, В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – № 31 (4). – С. 70–99.

37. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии [Текст] / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – № 4. – С. 4–13.

38. Ираклионова, Н. С. Особенности цитокинового статуса у пациентов с НР-негативным хроническим гастритом [Текст] / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан, С. В. Туркина, Е. М. Никифорова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – № 199 (3). – С. 57–67.

39. Исамуллаева, А. З. Анализ ассоциации вариантных аллелей гена ИЛ-1b (511 с/т) на патогенез заболеваний пародонта у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / А. З. Исамуллаева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 37.

40. Камалов, З. Роль генов-медиаторов иммунного воспаления в деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной области у детей [Текст] / З. Камалов, З. Абдужабарова, М. Шодиева // Вестник врача. – 2021. – № 2 (99). – С. 141–153.

41. Камалова, А. А. Международные рекомендации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* инфекции у детей и подростков (рекомендации ESPGHAN / NASPGHAN, пересмотр 2016 г.) [Текст] / А. А. Камалова, И. М. Уразманова, А. А. Хафизова, И. И. Фаттахова // Практическая медици-

на. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 219–227.

42. Карзакова, Л. М. Динамика уровней цитокинов в десневой жидкости у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне комплексной терапии, включающей сульфат цинка [Текст] / Л. М. Карзакова., В. В. Захарова, С. И. Кудряшов, Н. А. Комелягина, Т. С. Луткова, О. В. Пыркина, М. А. Верендеева // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28741> (дата обращения: 04.06.2020).

43. Касохов, Т. Б. Значение показателей цитокинов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей [Электронный ресурс] / Т. Б. Касохов, З. С. Мерденова, Л. К. Цораева, З. А. Цораева, И. В. Хубаева, В. В. Касохова, Ф. С. Дзебисова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23131>. – Дата обращения : 06.12.2023.

44. Кильдиарова, Р. Р. Особенности клинических проявлений язвенной болезни у детей на современном этапе [Текст] / Р. Р. Кильдиарова, М. Г. Захарова // Актуальные проблемы в абдоминальной патологии у детей : мат-лы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России (Москва, 13–15 марта 2007 г.) / под ред. В. А. Таболина. – М. : ИД Медпрактика-М, 2007. – С. 154–155.

45. Кожоназарова, Г. К. Показатели цитокинового профиля у детей с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / Г. К. Кожоназарова // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 9. – №1. – С. 200-205.

46. Кононов, А. В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при *Helicobacter pylori*-инфекции [Текст] / А. В. Кононов // Архив патологии. – 2019. – № 71 (5). – С. 57–63.

47. Курамшина, О. А. Современный взгляд на генетические аспекты развития язвенной болезни [Текст] / О. А. Курамшина, К. В. Батракова, Л. С. Тувалева, Л. Г. Шуваева, Р. Х. Нигматуллин, З. З. Кутуев, Я. Е. Самсонова // Вестник современной клинической медицины. – 2023 – Т. 16, вып. 5. –



С. 59–64.

48. Ливзан, М. А. Подводные камни антихеликобактерной терапии [Текст] / М. А. Ливзан // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (8). – С. 141–147.

49. Маев, И. В. Кислотозависимые заболевания [Текст] / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева. – М. : Ремедиум, 2020. – 88 с.

50. Маев, И. В. Язвенная болезнь : современное состояние проблемы [Текст] / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, А. А. Самсонов, А. С. Черемушкина // Медицинский совет. – 2022. – № 16 (6). – С. 100–108.

51. Манякина, О. М. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита, ассоциированного с различными генотипами *Helicobacter pylori*, у подростков и лиц молодого возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 [Текст] / О. М. Манякина. – Ярославль, 2020. – 107 с.

52. Матвеева, Л. В. Диагностическая значимость цитокинов при хроническом гастрите [Текст] / Л. В. Матвеева // Новости Вектор-бест. – 2017. – № 4 (86). – С. 7–9.

53. Мельникова, И. Ю. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / И. Ю. Мельникова, В. П. Новикова // Детская гастроэнтерология: практическое руководство / под ред. И. Ю. Мельниковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 221–233.

54. Минушкин, О. Н. Современный взгляд на проблему эрадикации *Helicobacter pylori* [Текст] / О. Н. Минушкин, О. В. Аронова // Практикующий врач. – 2012. – № 1. – С. 52–54.

55. Михалик, Д. С. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на состояние обменно-трофических процессов в слизистой оболочке желудка и клиническое течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Д. С. Михалик. – Смоленск, 2006. – 238 с.

56. Можейко, Л. А. Особенности циркуляции ферментов поджелудочной железы [Текст] / Л. А. Можейко // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2017. – № 4. – С. 102–110.

57. Москалев, А. В. Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами [Текст] / А. В. Москалев, Б. Ю. Гумилевский, А. В. Апчел, В. Н. Цыган // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 1, № 65. – С. 199–205.

58. Москалев, А. В. Гетерогенность цитокинов в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани [Текст] / А. В. Москалев, А. С. Рудой, В. Я. Апчел // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 101–110.

59. Музалева, Ю. А. Характеристика клинической картины заболеваний органов пищеварения у детей Курской области / Ю. А. Музалева, Е. В. Матвиенко, И. А. Телегина, Н. С. Разинькова, И. И. Жизневская, Г. Э. Горбань // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. С. 52–58.

60. Наркевич, А. Н. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов [Текст] / А. Н. Наркевич, К. А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2019. – № 65 (4). – С. 4–19.

61. Нижевич А.А. Антихеликобактерная терапия у детей с хронической гастродуоденальной патологией: сравнение последовательной и «Классической» схем лечения [Текст] / А.А.Нижевич, Э.Н.Ахмадеева, Е.С.Кучина, В.У.Сатаев // Практическая медицина. – 2014. – 1 (77). – С.65-67.

62. Новиков, В. В. Особенности иммунного ответа человека на инфицирование *Helicobacter pylori* [Текст] / В. В. Новиков, В. А. Лапин, Д. А. Мелентьев, Е. В. Мохорова // Медиаль. – 2019. – № 2 (24). – С. 55–69.

63. Новикова, В. П. Алгоритм первичной диагностики и тактики лечения при хроническом гастрите у детей [Текст] / В. П. Новикова // VII-е Апрельские чтения : мат-лы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. М. В. Пиккель (Архангельск, 3–4 апреля 2018 г.) / под ред. проф. В. И. Макаровой. – Архан-

гельск : Северный государственный медицинский университет, 2018. – С. 159–164.

64. Осадчук, М. А. Клинико-эндоскопические и морфофункциональные показатели в оценке развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных возрастных группах [Текст] / М. А. Осадчук, А. М. Золотовицкая, Н. В. Киреева, С. Н. Николенко, И. М. Кветной // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 30–36.

65. Павлов, О. Н. Цитокиновый статус при инфекции *Helicobacter pylori* [Текст] / О. Н. Павлов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 24–28.

66. Парменова, Л. П. Состояние верхних отделов органов пищеварения у детей с рецидивирующей абдоминальной болью и диспепсическими расстройствами [Текст] / Л. П. Парменова // Материалы XXVI конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 26–28 марта 2019 г.). – М. : ИД «Медпрактика-М», 2019. – С. 145–146.

67. Печкуров Д.В. Функциональная диспепсия у подростков: особенности этиологии, преморбидного фона, комплексный подход к лечению [Текст] / Д. В. Печкуров, А.А.Романова // Альманах клинической медицины. – 2017. – 45 (1). – С.48-55.

68. Петров, В. И. Базовые статистические знания, необходимые для интерпретации современных данных клинических исследований [Текст] / В. И. Петров, А. Ю. Рязанова // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 1 (81). – С. 3–11.

69. Приворотский, В. Ф. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение) [Текст] : учебное пособие / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 107 с.

70. Рашина, О. В. Генетические факторы риска развития *H. pylori*-положительной язвенной болезни желудка [Текст] / О. В. Рашина, М. И. Чурно-

сов // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (1). – С. 14–20.

71. Рашина, О. В. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Текст] / О. В. Рашина, М. И. Чурносков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 192 (8). – С. 154–159 (6).

72. Репецкая, М. Н. Современные особенности течения хронического гастродуоденита у детей [Текст] / М. Н. Репецкая, О. М. Бурдина // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. XXXIV, № 3. – С. 19–24.

73. Сапожников, В. Г. Взгляд на этиопатогенез хронического гастродуоденита и язвенной болезни у детей (краткий обзор литературы) [Текст] / В. Г. Сапожников // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 23–26.

74. Сапожников, В. Г. Избранные главы детской гастроэнтерологии [Текст] : монография / В. Г. Сапожников, О. В. Тарасова, Д. В. Харитонов; под общ. ред. д-ра мед. наук, проф. В. Г. Сапожникова. – Тула : Изд-во Тульского гос. ун-та, 2023. – 210 с.

75. Саранчина, Ю. В. Роль полиморфизма генов *IL1b* (+3953)C/T и *IL8* (-251)A/T в развитии *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита [Текст] / Ю. В. Саранчина, Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, В. М. Иптышев // Медицинская генетика. – 2016. – № 15 (5). – С. 28–31.

76. Свистунов, А. А. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака органов пищеварения [Текст] / А. А. Свистунов, М. А. Осадчук, Е. Д. Мирнова, Е. С. Огибенина // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24 (11). – С. 105–111.

77. Сикорский, А. В. Особенности вегетативной регуляции и эндотелиальной функции у детей с хронической гастродуоденальной патологией [Текст] / А. В. Сикорский, И. И. Саванович, В. А. Переверзев // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 31 – 41.

78. Симбирцев, А. С. Иммунофармакологические аспекты системы цито-

кинов [Текст] / А. С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (1). – С. 84–95.

79. Совцов, С. А. Роль внутрибольничных протоколов в диагностике и лечении язвенного гастродуоденального кровотечения [Текст] / С. А. Совцов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 8. – С. 56–60.

80. Сулейманов, С. Иммунокорректирующая терапия больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс] / С. Сулейманов, Ш. Нуриллоева, Г. Сафарова // Журнал вестник врача. – 2019. – № 1 (4). – С. 119–121. – Режим доступа : [https://inlibrary.uz/index.php/doctors\\_herald/article/view/2658](https://inlibrary.uz/index.php/doctors_herald/article/view/2658). – Дата обращения : 12.12.2023.

81. Талаев, В. Ю. Иммунный ответ на *Helicobacter pylori* [Текст] / В. Ю. Талаев, Е. В. Воронина, И. Е. Заиченко, О. Н. Бабайкина // Иммунология. – 2021. – № 42 (6). – С. 697–705.

82. Телегина, И. А. Особенности клинических проявлений и коморбидная патология при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / И. А. Телегина, Ю. А. Музалева, Е. В. Матвиенко // Innova. – 2020. – № 2 (19). – С. 16–20.

83. Ткачук, Е. А. Роль генетики в современной медицине [Текст] / Е. А. Ткачук, И. Ж. Семинский // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (1). – С. 81–88.

84. Турдиева, Ш. Т. Особенности эндоскопической картины гастродуоденальных заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*, у детей [Текст] / Ш. Т. Турдиева, Э. А. Шамансурова // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 543–550.

85. Туробова, Б. Язвенная болезнь у детей и подростков : особенности течения на современном этапе [Текст] / Б. Туробова // Вестник врача. – 2022. – № 1 (1). – С. 112–114.

86. Фомина, Л. А. Коморбидное течение гастродуоденальных язв в аспекте кальциевого дисбаланса и блокаторы медленных кальциевых каналов в их

лечения [Текст] / Л. А. Фомина // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 2. – С. 28–34.

87. Харитонов, Д. В. Конституционные особенности хронического эрозивного гастродуоденита у детей [Текст] / Д. В. Харитонов // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 4. – С. 62–64.

88. Хомерики, С. Г. *Helicobacter pylori* - индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка : традиционные представления и новые данные [Текст] / С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2006. - №1.- С. 37 - 46.

89. Хорошая, И. В. Клинико-генетические аспекты модифицирующей роли основных белков мембран эритроцитов в этиопатогенезе язвенной болезни желудка [Текст] : автореф. ... дис. канд. мед. наук / И. В. Хорошая. – М., 2006. – 25 с.

90. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии [Текст] / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М. : Анархис, 2003. – 96 с.

91. Цветкова, Л. Н. Решенные и нерешенные вопросы язвенной болезни у детей [Текст] / Л. Н. Цветкова, О. А. Горячева, П. М. Цветков, Ю. А. Лысиков // Лечение и профилактика. – 2013. – № 1 (5). – С. 61–66.

92. Циммерман, Я. С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии [Текст] / Я. С. Циммерман. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.

93. Циммерман, Я. С. Язвенная болезнь : критический анализ современного состояния проблемы [Текст] / Я. С. Циммерман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № (1). – Р. 80–89.

94. Цуканов, В. В. Характеристика гастродуоденальной патологии у детей с отягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни [Текст] / В. В. Цуканов, Ю. Л. Тонких, А. В. Васютин // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 28. – С. 28–31.

95. Цуканов, В. Распространенность и факторы риска язвенной болезни [Текст] / В. Цуканов, А. Васютин, Ю. Тонких, О. Перетяцько // Врач. – 2018.

– Т. 29, № 12. – С. 63–65.

96. Чечулин, Е. С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте [Текст] / Е. С. Чечулин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 1 (91). Часть 1. – С. 83–86.

97. Шаймарданова, Э. Х. Роль аллельных генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в развитии язвенной болезни [Текст] / Э. Х. Шаймарданова, А. К. Нургалиева, И. М. Хидиятова, Л. В. Габбасова, О. А. Курамшина, А. Я. Крюкова, Р. Б. Сагитов, Ф. Р. Мунасипов, Е. Х. Хуснутдинова // Генетика. – 2016. – № 52 (3). – С. 364–375.

98. Шиндина, Т. С. Язвенная болезнь, не ассоциированная с *H. pylori*-инфекцией : особенности течения, лечения [Текст] : автореф. дис. канд. ... мед. наук / Т. С. Шиндина. – М., 2011. – 23 с.

99. Шодиева, М. С. Характеристика *Helicobacter pylori* и вопросы эпидемиологии инфекции (обзор литературы) [Текст] / М. С. Шодиева // Биология и интегративная медицина : электронный научный журнал. – 2021. – № 5 (52). – С. 42–57.

100. Шуваева, Л. Г. Влияние социальных факторов и психологических особенностей на приверженность к лечению у пациентов ЯБДПК сочетанной с эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны [Текст] / Л. Г. Шуваева, Г. М. Биккинина, Р. Н. Кильдебекова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2023. – № 11. – С. 211–213

101. Щербаков П.Л. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе [Текст] / Корсунский А.А., Исаков В.А. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224с.: ил. ISBN 978-5-8948-1893-1.

102. Эседов, Э. М. Провоспалительные цитокины в желудочном соке при кислотозависимых заболеваниях до и после стандартной терапии [Текст] / Э. М. Эседов, Д. С. Акбиева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64 (8). – С. 484–489.

103. Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки : клинические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776269/>. – Дата обращения : 12.08.23.

104. Яковенко, Э. П. Практические подходы к лечению хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* [Текст] / Э. П. Яковенко, Н. Н. Васильев, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. Н. Иванов, А. В. Ковтун, И. П. Солуянова, М. А. Алдиярова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5. – С. 154–160.

105. Янович, О. О. Полиморфизм генов факторов естественного иммунитета при хеликобактериозе [Текст] / О. О. Янович, Л. П. Титов // Здравоохранение. – 2016. – № 11. – С. 47–54.

106. Abdul, N.S. The Association of *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity With Dental Caries in Patients With and Without Gastric Infection: A Systematic Review [Text] / N.S. Abdul, A. Khalid Alkhelaiwi, A. Awadh Alenazi, R. Fehaid Alrashidi, R. Ghaleb Salma // Cureus. – 2023. – May 1. – Vol.15(5): e 38398.

107. Aguilera Matos I. *Helicobacter pylori* infection in children [Text] / Matos I. Aguilera, Oliva S.E. Diaz, A.A. Escobedo, O.M. Villa Jiménez, Y.D.C. Velazco Villaurrutia // BMJ paediatrics open. – 2020. – Aug 3. – Vol. 4(1). – e 000679.

108. Ansari, S *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity [Text] / Ansari, S Y. // Yamaoka International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – 7430 p.

109. Behzadi, P. The Interleukin-1 (IL-1) Superfamily Cytokines and Their Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) [Text] / P. Behzadi, A.S. Sameer, S. Nissar, M.Z. Banday, M. Gajdács, H.A. García Perdomo, K. Akhtar, M. Pinheiro, P. Magnusson, M. Sarshar, C. Ambrosi // Journal of Immunology Research. – 2022. – Mar 26. – Vol.2022. – Article ID 2054431, 25 pages.

110. Barboza, MMO Contribution of genetic polymorphisms of interleukins



1B-511 C/T, IL1RN VNTR, IL6-174 G/C, and IL8-251 A/T in gastric lesions: gender and *Helicobacter pylori* genes matter [Text] / M.M.O. Barboza, F.C. Barbosa, A.P.S. do Carmo, F.C. Barroso, S.H.B. Rabenhorst // Archives of microbiology. – 2021. – Aug. – № 203(6). – P. 3467-3472.

111. Blalock, J. E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system [Text] / J. E. Blalock // Physiological Reviews. – 1989. – Vol. 69. – P. 1–32.

112. Boyanova, L. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmannii* in untreated Bulgarian children over a period of 10 years [Text] / L. Boyanova, E. Lazarova, C. Jelev, G. Gergova, I. Mitov // Journal of Medical Microbiology. – 2018. – Vol. 56 (Pt 8). – P. 1081–1085.

113. Borka Balas, R. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children [Text] / R. Borka Balas, L.E. Meliț, C.O.Mărginean // Children (Basel). – 2022. – Sep 6. – № 9(9)– P. 1359

114. Brown, K. Incidence of peptic ulcer bleeding in the US pediatric population [Text] / K. Brown, P. Lundborg, J. Levinson, H. Yang // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2012. – Vol. 54, no. 6. – P. 733–736.

115. Camargo, M. C. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer : a meta-analysis [Text] / M. C. Camargo, R. Mera, P. Correa, R. M. Peek Jr, El. T. H. Fontham, K. J. Goodman, M. B. Piazuelo, L. Sicinschi, J. Zabaleta, B. G. Schneider // Cancer Epidemiol. Bio-markers Prevention. – 2006. – Vol. 15. – P. 1674–1687.

116. Chakravorty, M. Association of specific haplotype of TNF with *Helicobacter pylori*-mediated duodenal ulcer in eastern Indian population [Text] / M. Chakravorty, D. Datta De, A. Choudhury, A. Santra, S. Roychoudhury // Journal of Genetics. – 2018. – Vol. 87, № 3. – P. 299–304.

117. Chang, Y. W. Non-*Helicobacter pylori*, Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Peptic Ulcer Disease [Text] / Y. W. Chang // The Korean Journal of Gastroenterology. – 2016. – Jun 25. – № 67 (6). – P. 313–317.

118. Chen, B. R. Fucoidan from *Sargassum hemiphyllum* inhibits infection and

inflammation of *Helicobacter pylori* [Text] / B. R. Chen, W. M. Li, T. L. Li, Y. L. Chan, C. J. Wu // Scientific Reports. – 2022. – Jan 10. – № 12 (1). – P. 429.

119. Crowe, S. E. *Helicobacter pylori* infection [Text] / S. E. Crowe // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380. – P. 1158–1165.

120. de Brito, B. B. Role of polymorphisms in genes that encode cytokines and *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis [Text] / B. B. de Brito, F. A. da Silva, F. F. de Melo // World Journal of Clinical Oncology. – 2018. – № 9 (5). P. 83–89.

121. Dincă, A. L. Old and New Aspects of *H. pylori*-Associated Inflammation and Gastric Cancer [Text] / A. L. Dincă, L. E. Meliț, C. O. Mărginean // Children (Basel). – 2022. – Jul 20. – № 9 (7). – P. 1083. doi: 10.3390/children 9071083.

122. Domșa, A. T. Particular Morphological Features in the Diagnosis of Pediatric *Helicobacter pylori* Gastritis: A Morphometry-Based Study [Text] / A. T. Domșa, D. Gheban, C. Lazăr, B. Pop, C. M. Borzan // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Nov 12. – № 9 (11). – P. 3639.

123. Egbaria, R. Peptic ulcers and erosions are common in Israeli children undergoing upper endoscopy [Text] / R. Egbaria, A. Levine, A. Tamir, R. Shaoul // Helicobacter. – 2011. – Vol. 13, no. 1. – P. 62–68.

124. El Filaly, H. IL-1 Polymorphism and *Helicobacter pylori* Infection Features: Highlighting VNTR's Potential in Predicting the Susceptibility to Infection-Associated Disease Development [Text] / El H. Filaly, A. Outlioua, C. Desterke, Z. Echariki, W. Badre, M. Rabhi, M. Riyad, D. Arnoult, A. Khalil, K. Akarid // Microorganisms. – 2023. – Jan 31. – № 11 (2). – P. 353.

125. El Mouzan, M. I. Peptic ulcer disease in children and adolescents [Text] / El M. I. Mouzan, A. M. Abdullah // Journal of Tropical Pediatrics. – 2012. – Vol. 50, no. 6. – P. 328–330.

126. El-Omar, E. M. Proinflammatory genotypes of IL-1beta, TNF-alpha and IL-10 increase risk of distal gastric cancer but not of cardia or oesophageal adenocarcinoma [Text] / E. M. El-Omar, W. H. Chow, M. Gammon, T. Vaughan, H. Risch, Jr, Joseph // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, № 5 (suppl. 1). – P. 86.

127. Figueiredo, C. A. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection : friend or foe? [Text] / C. A. Figueiredo, C. R. Marques, S. Costa Rdos, H. B. da Silva, N. M. Alcantara-Neves // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – May. – № 14–20 (18). – P. 5235–5243.

128. Fischbach, W. *Helicobacter Pylori* Infection [Text] / W. Fischbach, P. Malfertheiner // Deutsches Ärzteblatt International. – 2018. – Jun 22. – № 115 (25). P. 429–436. [PMC free article] [PubMed].

129. Forgerini, M. Genetic polymorphisms associated with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review [Text] / M. Forgerini, R. C. Lucchetta, G. Urbano, T. R. de Nadai, P. de Carvalho Mastroianni // The Pharmacogenomics Journal. – 2021. – Feb 21 (1). –P. 20–36.

130. Graham, D. Y. H. Pylori and cag A : relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications [Text] / D. Y. Graham, Y. Yamaoka // Helicobacter. – 1998. – Sep. – № 3 (3). – P. 145–151.

131. Guevara, B. *Helicobacter pylori* : A Review of Current Diagnostic and Management Strategies [Text] / B. Guevara, A. G. Cogdill // Digestive diseases and sciences. – 2020. – Jul. – № 65 (7). – P. 1917–1931. doi: 10.1007/s10620-020-06193-7.

132. Hong, J. R. Association between IL-1B gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis [Text] / J. R. Hong, L. S. Wen, Y. H. Geng, J. B. Huang, J. F. Liu, D. Y. Shen, J. R. Meng // Microbial Pathogenesis. – 2019. – December. – Vol. 137. – P. 103769.

133. Hooi, J. K. Y. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis [Text] / J. K. Y. Hooi, W. Y. Lai, W. K. Ng, M. M. Y. Suen, F. E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D. Y. Graham, V. W. S. Wong, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung, G. G. Kaplan, S. C. Ng // Gastroenterology. – 2017. – № 153 (0016–5085). – P. 420–429.

134. Huang, J. G. Paediatric gastrointestinal endoscopy in the Asian-Pacific region : Recent advances in diagnostic and therapeutic techniques [Text] / J. G. Huang, P. Tanpowpong // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – May 14. –

№ 29 (18). – P. 2717–2732.

135. Ieni, A. Morphological and Cellular Features of Innate Immune Reaction in *Helicobacter pylori* Gastritis : A Brief Review [Text] / A. Ieni, V. Barresi, L. Rigoli, F. Fedele, G. Tuccari, R. A. Caruso // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17. – P. 109.

136. Kalach, N. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study [Text] / N. Kalach, P. Bontems, S. Koletzko, P. Mourad-Baars, P. Shcherbakov, D. Celinska-Cedro, B. Iwanczak, F. Gottrand, M. J. Martinez-Gomez, E. Pehlivanoglu, G. Oderda, P. Urruzuno, T. Casswall, T. Lamireau, J. Sykora, E. Roma-Giannikou, G. Veres, V. Wewer, S. Chong, M. L. Charkaluk, F. Mégraud, S. Cadranet // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 22, no. 10. – P. 1174–1181.

137. Kang, D. Diagnostic usefulness of deep learning methods for *Helicobacter pylori* infection using esophagogastroduodenoscopy images [Text] / D. Kang, K. Lee, J. Kim // JGH Open : an open access journal of gastroenterology and hepatology. – 2023. – Nov 13. – № 7 (12). – P. 875–883.

138. Katelaris, P. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline [Text] / P. Katelaris, R. Hunt, F. Bazzoli, H. Cohen, K. M. Fock, M. Gemilyan, P. Malfertheiner, F. Mégraud, A. Piscocoya, D. Quach, N. Vakil, L. G. Vaz Coelho, A. LeMair, J. Melberg // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2023. – Feb 1. – № 57 (2). – P. 111–126.

139. Kim, H. N. Altered Gastric Microbiota and Inflammatory Cytokine Responses in Patients with *Helicobacter pylori*-Negative Gastric Cancer [Text] / H. N. Kim, M. J. Kim, J. P. Jacobs, H. J. Yang // Nutrients. – 2022. – Nov 23. – № 14 (23). – P. 4981. doi: 10.3390/nu14234981.

140. Knorr, J. Classification of *Helicobacter pylori* virulence factors : is CagA a Toxin or not? [Text] / J. Knorr, V. Ricci, M. Hatakeyama, S. Backert // Trends in Microbiology. – 2019. – Vol. 27. – P. 731–738.

141. Koga, Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastro-

duodenal diseases [Text] / Y. Koga // World Journal Gastroenterology. – 2022. – Dec 21. – № 28 (47). – P. 6702–6715.

142. Kotilea, K. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection [Text] / K. Kotilea, P. Bontems, E. Touati // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2019. – № 1149. – P. 17–33.

143. Kpoghomou, M. A. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk : a meta-analysis [Text] / M. A. Kpoghomou, J. Wang, T. Wang, G. Jin // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 465.

144. Kumar, S. Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis [Text] / S. Kumar, M. Dhiman // Microb Pathog. – 2018. – № 125. – P. 468–474.

145. Laine, L. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside [Text] / L. Laine, K. Takeuchi, A. Tarnawski // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 35, № 1. – P. 41–60.

146. Lehours, P. Review : *Helicobacter*: Inflammation, immunology and vaccines [Text] / P. Lehours, R. L. Ferrero // Helicobacter. – 2019. – 24 Suppl 1. – e12644.

147. Li, Y. SOCS3 in immune regulation of inflammatory bowel disease and inflammatory bowel diseaserelated cancer [Text] / Y. Li, de C. Haar, M. P. Peppelenbosch, van der C. J. Woude // Cytokine Growth Factor Rev. – 2012. – № 23. – P. 127–138.

148. Ma, J. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection and *Helicobacter pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease : A meta-analysis [Text] / J. Ma, D. Wu, X. Hu, J. Li, M. Cao, W. Dong // PLoS One. – 2017. – Apr. – № 28–12 (4). – e0176463.

149. Malfertheiner, P. *Helicobacter pylori* Infection: New Facts in Clinical Management [Text] / P. Malfertheiner, M. Venerito, C. Schulz // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2018. – № 16 (4). – P. 605–615.

150. Mărginean, C. D. *Helicobacter pylori*-Related Extraintestinal Manifestations-Myth or Reality [Text] / C. D. Mărginean, C. O. Mărginean, L. E. Meliț //

Children (Basel, Switzerland). – 2022. – Sep 4. – № 9 (9). – P. 1352.

151. Mihaescu, R. Incremental value of rare genetic variants for the prediction of multifactorial diseases [Text] / R. Mihaescu, M. J. Pencina, A. Alonso, K. L. Lunetta, S. R. Heckbert, E. J. Benjamin & A. C. J. W Janssens // *Genome Medicine*. – 2013. – Article 76 from. – Vol. 5, № 8. – P. 76-76/

152. Mirkamandar, E. Association of a single nucleotide polymorphism in the TLR2 gene (rs3804099), but not in the TLR4 gene (rs4986790), with *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer [Text] / E. Mirkamandar, M. Nemati, M. M. Hayatbakhsh, A. Bassagh, A. Khosravimashizi, A. Jafarzadeh // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2018. – № 29 (3). – P. 283–291.

153. Motamedi Rad, N. Association of IL-1B+3954 and IL-1RN Polymorphisms in Chronic Gastritis and Peptic Ulcer [Text] / N. Motamedi Rad, M. Rezaeishahmirzadi, S. Shakeri, M. R. Abbaszadegan, M. Shekari // *Iran Journal of Public Health*. – 2018. – Sep. – № 47 (9). – P. 1364–1370.

154. Narayanan, M. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* infection [Text] / M. Narayanan, K. M. Reddy, E. Marsicano // *Missouri Medicine*. – 2018. – May-Jun. – № 115 (3). – P. 219–224.

155. Nezamzadeh, F. Association of specific haplotype of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  polymorphisms with *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinogenesis [Text] / F. Nezamzadeh, M. Asadyun, A. Anbiyaiee, M. Sedighi, A. Z. Bialvaei, Y. Khalili, H. E. Leylabadlo, A. Esmailkhani // *Germs*. – 2021. – Dec 29. – № 11 (4). – P. 554–561.

156. Nguyen, T. C. *Helicobacter pylori* Infection and Peptic Ulcer Disease in Symptomatic Children in Southern Vietnam: A Prospective Multicenter Study [Text] / T. C. Nguyen, N. L. C. Tang, G. K. N. Le, V. T. Nguyen, K. H. G. Nguyen, T. H. Che, V. T. T. Phan, N. M. Nguyen, D. Q. Truong, X. M. Ngo, H. T. Nguyen, A. Robert, P. Bontems, P. N. V. Nguyen // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Jun 5. – № 11 (11). – P. 1658. doi: 10.3390 / healthcare11111658.

157. Novak, I. Gastrointestinal Bleeding in Children: Current Management, Controversies, and Advances [Text] / I. Novak, L. M. Bass // *Gastrointestinal En-*

doscopy Clinics of North America. – 2023. – Apr. – № 33 (2). – P. 401–421. doi: 10.1016/j.giec.2022.11.003.

158. Outlioua, A. Gastric IL-1 $\beta$ , IL-8, and IL-17A expression in Moroccan patients infected with *Helicobacter pylori* may be a predictive signature of severe pathological stages [Text] / A. Outlioua, W. Badre, C. Desterke, Z. Echarki, El N. Hammani, M. Rabhi, M. Riyad, M. Karkouri, D. Arnoult, A. Khalil, K. Akarid // Cytokine. – 2020. – Feb. – № 126. – P. 154893.

159. Plavnik, R. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia [Text] / R. Plavnik, V. Nevmerzhitskiy, Yu. Embutniex, I. Voynovan, E. Kondrasheva, M. Abdulova, D. Bordin // *Helicobacter*. – 2018. – Vol. 23 (S1). – P. 24.

160. Pyrillou, K. Alternative Pathways of IL-1 Activation, and Its Role in Health and Disease [Text] / K. Pyrillou, L. C. Burzynski, M. C. H. Clarke // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – V. 11 – P. 613170

161. Redlitz, K. H. Differential contribution of IL-1Ra isoforms to allelespecific IL-1Ra mRNA accumulation [Text] / K. H. Redlitz, V. F. Yamshchikov, F. Cominelli // *Journal Interferon of Cytokine Research*. – 2004. – № 24 (4). – P. 253–260.

162. Ren, Hong-Yue Association between IL-1B gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis [Text] / Ren Hong-Yue, Wen Lu-Sheng, Geng Yue-Hua, Huang Jiang-Bin, Liu Jin-Fa, Shen Dong-Yan, Meng Jia-Rong // *Microbial Pathogenesis*. – 2019. – V. 137. – P. 103769

163. Reyes, V. E. *Helicobacter pylori* Immune Response in Children Versus Adults [Text] / V. E. Reyes // *Medical Research Archives*. – 2022. – Dec. – № 10 (12). – P. 3370. doi: 10.18103/mra.v10i12.3370. Epub 2022 Nov 30.

164. Rizzato, C. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection [Text] / C. Rizzato, J. Torres, E. Kasamatsu // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 846.

165. Romano, M. Members of SIGE; Members of SIED National Council. Management of *Helicobacter pylori* infection: Guidelines of the Italian Society of Gas-

troenterology (SIGE) and the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED) [Text] / M. Romano, A. G. Gravina, L. H. Eusebi, R. Pellegrino, G. Palladino, L. Frazzoni, E. Dajti, A. Gasbarrini, Di F. Mario, R. M. Zagari // Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2022. – Sep. – № 54 (9). – P. 1153–1161. doi: 10.1016/j.dld.2022.06.019. Epub 2022 Jul 10.

166. Rudnicka, K. Curr Top Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer : Risks and Clinical Consequences [Text] / K. Rudnicka, S. Backert, M. Chmiela // Current topics in Microbiology Immunology. – 2019. – № 421. – P. 53–76.

167. Sanaei, M. J. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 Expression is Associated with the Risk of Gastritis and Peptic Ulcer Disease in *Helicobacter Pylori* infection [Text] / M. J. Sanaei, H. Shirzad, A. Soltani, M. Abdollahpour-Alitappeh, M. H. Shafigh, G. Rahimian, Y. Mirzaei, N. Bagheri // The American Journal of the Medical Sciences. – 2021. – № 361 (1). – P. 43–54.

168. Saperas E., Yang H., Rivier C. et al. Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats // Gastroenterology. – 1990. – Vol. 99. – P. 1599–1606.

169. Schepp W, Dehne K, Herrmuth H, Pfeffer K, Prinz C. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells // The American journal of physiology 1998. Vol. 275. P. 1094–1105.

170. Shah, S. C. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection : Expert Review [Text] / S. C. Shah, P. G. Iyer, S. F. Moss // Gastroenterology. – 2021. – Apr. – № 160 (5). – P. 1831–1841. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.059. Epub 2021 Jan 29 PMID: 33524402

171. Shakhathreh, M. A. K. The Influence of IL-1B Gene Polymorphisms on *H. pylori* Infection and Triple Treatment Response Among Jordanian Population [Text] / M. A. K. Shakhathreh, O. F. Khabour, K. H. Alzoubi, M. N. BaniHani, A. Abu-Siniyeh, N. A. Bashir, S. H. Sabi, M. Mahafdah // The Application of Clinical Genetics. – 2020. – Jul 2. – № 13. – P. 139–145.



172. Sharma, P. Crosstalk between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota in various gastroduodenal diseases-A systematic review. 3 [Text] / P. Sharma, S. M. Phatak, P. Warikoo, A. Mathur, S. Mahant, K. Das, R. Das // Biotech. – 2023. – Sep. – № 13 (9). – P. 303.

173. Sheshukova, O. V. The balance of IL-1beta, IL-10 and the level of IKBalpha expression in children with chronic catarrhal gingivitis and gastroduodenitis [Text] / O. V. Sheshukova, S. S. Bauman, D. S. Avetikov, S. O. Stavitskiy // Wiadomosci Lekarskie. – 2021. – № 74 (1). – P. 90–93.

174. Shi, X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis [Text] / X. Shi, J. Zhang, L. Mo, J. Shi, M. Qin, X. Huang // Medicine (Baltimore). – 2019. – № 98 (15). – e15180.

175. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management [Text] / edited by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. – 11th ed., Elsevier, 2020. – 2488 P.

176. Song, X. Association between interleukin gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in the Qinghai population. [Text] / X. Song, D. Wang, B. Ben, C. Xiao, L. Bai, H. Xiao, W. Zhang, W. Li, J. Jia, Y. Qi // The Journal of International Medical Research. – 2021. – May. – 49 (5). – P. 1–14.

177. Šterbenc, A. *Helicobacter pylori* virulence genes [Text] / A. Šterbenc, E. Jarc, M. Poljak, M. Homan // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 7, № 25 (33). – P. 4870–4884.

178. Tarlow, J. K. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat [Text] / J. K. Tarlow, A. I. Blakemore, A. Lennard, R. Solari, H. N. Hughes, A. Steinkasserer, G. W. Duff // Hum Genet. – 1993. – № 91 (4). – P. 403–404.

179. Teresa, F. *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr Virus Infection in Gastric Diseases : Correlation with IL-10 and IL1RN Polymorphism [Text] / F. Teresa, N. Serra, G. Capra, C. Mascarella, C. Gagliardi, Di P. Carlo, S. Cannella, M. R. Simone, D. Lipari, M. Sciortino, L. Scola, A. Giammanco // Journal Oncology. – 2019. – Dec 6. – P. 1785132. doi: 10.1155/2019/1785132. eCollection 2019.

180. Tytgat, G. N. J. Treatment of peptic ulcer [Text] / G. N. J. Tytgat // Digestion. – 1998. – № 59 (5). – P. 446–452.
181. Uğraş, M. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcerin eastern Turkish children : is it more common than known? [Text] / M. Uğraş, E. Pehlivanoğlu // Turkish Journal of Pediatrics. – 2011. – Vol. 53, no. 6. – P. 632–637.
182. Venerito, M. Gastric cancer : epidemiology, prevention, and therapy [Text] / M. Venerito, R. Vasapolli, T. Rokkas, P. Malfertheiner // Helicobacter. – 2018. – № 23. – e12518.
183. Wang, E.H. [Upper gastrointestinal ulcer in children: a clinical analysis of 173 cases] [Text] / E.H. Wang, M. Sun // Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. – 2022. – Apr 15. – №24 (4). – P. 372-376
184. Waskito, L. A. The role of non-*Helicobacter pylori* bacteria in the pathogenesis of gastroduodenal diseases. [Text] / L. A. Waskito, Y. A. A. Rezkitha, R. K. Vilaichone, T. Sugihartono, S. Mustika, I. Dewa Nyoman Wibawa, Y. Yamaoka, M. Miftahussurur // Gut Pathog. – 2022. – May 23. – №14 (1). – P. 19.
185. Whitmire, J. M. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development [Text] / J. M. Whitmire, D. S. Merrell // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2019. – Vol. 1149. – P. 173–194.
186. Yuan, C. The Global Prevalence of and Factors Associated with *Helicobacter Pylori* Infection in Children : A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / C. Yuan, D. Adeloje, T. T. Luk, L. Huang, Y. He, Y. Xu, X. Ye, Q. Yi, P. Song, I. Rudan // Lancet Child Adolesc. Health. – 2022. – № 6. – P. 185–194. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00400-4.
187. Zeyauallah, M. Association of *Helicobacter pylori* Infection and Host Cytokine Gene Polymorphism with Gastric Cancer [Text] / M. Zeyauallah, A. M. Al-Shahrani, I. Ahmad // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – May 28. – P. 8810620.

## Анкета обследуемого ребенка

ФИО ребенка:

---

Возраст: \_\_\_\_\_

Пол: \_\_\_\_\_

Перечислите заболевания в семье:

---

---

Заболевания во время беременности: анемия, нефропатия, отеки, гипертония, угроза выкидыша, трихомониаз, уреоплазмоз, хламидиоз, аллергия, ОРВИ  
(*подчеркните, нужное впишите*):

---

Какая по счету беременность: \_\_\_\_\_

Какие по счету роды: \_\_\_\_\_

До какого возраста ребенок находился на грудном вскармливании:

---

Заболевания на первом году жизни: анемия, ОРЗ, ФРЖКТ, атопический дерматит и др. заболевания (*подчеркните, нужное впишите*):

---

---

Заболевания после года:

---

---

---

Аллергические реакции на пищевые продукты, медикаменты, пыльцу растений, бытовую химию, пищевая аллергия (*да, нет, при положительном ответе подчеркнуть, на что именно*) и др.:

---

---

Сопровождается ли заболевание: тошнотой, рвотой, нарушением стула, диспепсией, головной болью, головокружением, общей слабостью, изменением аппетита (*подчеркните, нужное впишите*):

---

---

Когда впервые выявлены симптомы указанные (возраст): \_\_\_\_\_  
Что больше всего беспокоит при заболевании: *боль в животе (локализация), диспепсия, головная боль, общая слабость, утомляемость*

---

---

Как часто отмечаются признаки абдоминального синдрома (*боль в животе, диспепсия*):

---

---

Характеристика симптомов абдоминального синдрома (по интенсивности, характеру, продолжительности)

---

---

Чем снимаются боли в животе:

---

---

Принимал ли ребенок НПВС:

---

---

Вредные привычки пациента:

---

---

Наследственность:

---

---

Сопутствующая патология:

---

---

С чем связывает возникновение признаков абдоминального синдрома:

---

---

У какого специалиста стоит на учете:

---

---

Как часто ребенок болеет ФРЖКТ:

- 
- 1) редко (1–2 раза в год);
  - 2) не часто (3–4 раза в год);
  - 3) часто (5–6 раз в год и более, или практически ежемесячно).
- 

Продолжительность заболевания:

- в течение 1 года
- от 1 года до 3 лет
- свыше 3 лет
- впервые выявленное

## Клинический случай 1

*Возраст и пол пациента:* пациентка М., 12 лет.

*Период нахождения в клинике:* с 13.01.2018 г. по 23.01.2018 г.

*Диагноз при поступлении:* Хронический гастродуоденит (поверхностный гастродуоденит, острые эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки), *H. pylori*-позитивный, с нормальной кислотообразующей функцией желудка, фаза обострения. При поступлении пациент предъявлял жалобы на периодическую боль в эпигастрии и околопупочной области, умеренной интенсивности, давящего характера, возникающую независимо от приема пищи, без тошноты и рвоты, снижение аппетита, отрыжку, обложенность языка.

*Из анамнеза:* боль в животе беспокоит с 2013 г. Вначале боль в животе возникала через 1–1,5 ч после приема пищи, купировалась самостоятельно. В том же году получил курс стационарного лечения в отделении гастроэнтерологии, выписан с улучшением. Ухудшение в самочувствии отмечает после грубой погрешности в питании (фастфуд, газированные напитки), обратился к педиатру по месту жительства. Направлен на госпитализацию. Вредные привычки исключает.

*Семейный анамнез:* у бабушки язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

*При осмотре:* правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Полость рта санирована. Язык влажный, обложен серым налетом у корня. Живот правильной конфигурации, не вздут, мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии, околопупочной области, положительный симптом Менделя, симптом покалачивания отрицательный. Печень по краю реберной дуги, чувствительность в точке Кера. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, без патологических включений, 1 раз в день, мочеиспускание не нарушено.

*Результаты выполненного обследования:*

- Общий анализ крови: эритроциты  $5,24 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 156 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $5,8 \times 10^9/л$ , э-3, п-0, с-39, л-53, м-5, тромбоциты  $269 \times 10^9/л$ , СОЭ 21 мм/час.
- Исследование крови: глюкоза 4,6 ммоль/л, Щ.Ф.485,2 ед/л, ГГТП 11,8ед/л, билирубин 11,6 мкмоль/л, АЛТ 14ед/л, АСТ 27ед/л.
- УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, структура зернистая, эхогенность нормальная, перегиб тела желчного пузыря, стенки его не уплотнены, поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, эхогенность нормальная, селезенка – без патологии.
- Дыхательный (уреазный) тест отрицательный.
- ФГДС: поверхностный гастродуоденит. ДГР. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, без стеноза. Дыхательный (уреазный) тест отрицательный.

*Результаты специальных лабораторных исследований:*

- IL-1 $\beta$  С 3953Т – 1;
- IL-1 $\beta$  С-511Т – 1;
- Пол – мужской;
- Возраст – 12 лет.

*Вероятность прогноза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки:*

для прогнозирования вероятности ЯБДПК был использован математический алгоритм с расчетом коэффициента вероятности развития заболевания: где:  $p$  – вероятность развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки;  $e$  – число Эйлера (константа), равное

$$10,574 + 12 (-0,544) + (-1,520) + 1 (0,634) + 1 (-1,793) = -0,153$$

$$1/1 + 2,72^{-0,153} = 0,706 (70,6\%).$$

Вероятность ЯБДПК – высокая.

*Итог:* вероятность прогноза ЯБДПК у данной пациентки составила 70,6 %, что было подтверждено при инструментальном обследовании.

## Клинический случай 2

*Возраст и пол пациента:* пациент У., 13 лет.

*Период нахождения в ОДКБ им. Н.Н.Силищевой:* с 23.03.2019 г. по 07.04.2019 г.

*Диагноз при поступлении:* Хронический гастродуоденит (поверхностный гастродуоденит, эрозивный гастрит), *H. pylori*-позитивный, с нормальной кислотообразующей функцией желудка, фаза обострения.

*Сопутствующие диагнозы:* ДЖВП, гипомоторный тип. Реактивные изменения поджелудочной железы. Астено-невротический синдром. При поступлении жалобы на периодическую боль в эпигастрии и околопупочной области, умеренной интенсивности, давящего характера, возникающую независимо от приема пищи, без тошноты и рвоты, снижение аппетита, отрыжку, обложенность языка.

*Из анамнеза:* наблюдается у гастроэнтеролога с диагнозом ХГД с 10 лет. Два раза в год получает курсы противорецидивного лечения. Ухудшение в самочувствии связывает с нерегулярным питанием, стрессом. Амбулаторно консультирован гастроэнтерологом рекомендована госпитализация в отделение гастроэнтерологии. Вредные привычки исключает.

*Семейный анамнез:* спокоен (язвенная болезнь не выявлялась).

*При осмотре:* правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Полость рта санирована. Язык влажный, обложен серым налетом у корня. Живот правильной конфигурации, не вздут, мягкий, болезненный в эпигастрии, околопупочной области, положительный симптом Менделя, симптом покалачивания отрицательный. Печень по краю реберной дуги, точка Керра отрицательная. Селезенка не пальпируется. Стул оформлен, без патологических включений, 1 раз в день, мочеиспускание не нарушено.



*Результаты выполненного обследования:*

- Общий анализ крови: эритроциты  $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 143 г/л, ЦП 0,8, лейкоциты  $5,8 \times 10^9/\text{л}$ , э-3, п-0, с-70, л-213, м-6, тромбоциты  $285 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 2 мм/час.
- Исследование крови: о. белок 73г/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, Щ.Ф.181ед/л, @амилаза 181 ед/л, ГГТП 11,8ед/л, билирубин 15 мкмоль/л, АЛТ 16ед/л, АСТ 24 ед/л.
- УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, структура однородная, эхогенность нормальная, перегиб шейки желчного пузыря, стенки желчного пузыря не уплотнены, просвет гомогенен, поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, эхогенность нормальная, селезенка без патологии.
- Согласно ФГДС: поверхностный гастродуоденит. катаральный эзофагит, эрозивный гастрит, поверхностные эрозии. Дыхательный (уреазный) тест положительный.

*Результаты специальных лабораторных исследований:*

- IL-1 $\beta$  C 3953T – 1;
- IL-1 $\beta$  C-511T – 2;
- Пол – женский;
- Возраст – 13 лет.

*Вероятность прогноза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки:*

$$10,574 + 13 (-0,544) + 2 (-1,520) + 1 (0,634) + 2 (-1,793) = - 2,49$$

$$1/1 + 2,72^{-2,49} = 0,237 (23,7\%).$$

*Итог:* риск язвенной болезни низкий.

При катамнестическом наблюдении в течение трех лет ожидаемый прогноз подтвержден: ЯБДПК не развилась.