

На правах рукописи

ИХСАНОВ САБИТ ДАУТОВИЧ

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

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой

Панова Ирина Витальевна, доктор медицинских наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Защита состоится « ____ » сентября 2024 г. в ____ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день хронические гастродуодениты (ХГД) и язвенная болезнь (ЯБ) занимают лидирующие позиции в педиатрической гастроэнтерологии [Андреев А.А., 2022; Бельмер С.В, 2020].

Причины возникновения, механизмы реализации физиологических поломок у детей во многом идентичны как при ХГД, так и при ЯБ [Белоусов Ю.В., 2023; Шабалов Н.П., 2019; Waskito L.A., 2022]. 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 стеной желудка и двенадцатиперстной кишки на этиологические факторы, при этом, по различным данным, вклад генетических предикторов в этиопатогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) составляет от 10,5 до 50% [Симбирцев А.С., 2021; Ткачук Е.А., 2022; Ираклионова Н.С., 2022; Кожоназарова Г.К., 2022]. Активными участниками воспалительного процесса, предопределяющими его исход, являются представители семейства интерлейкинов, концентрация и активность которых обусловлена степенью экспрессии множества генов [Акбиева Д.С., 2018; Ираклионова Н.С., 2022; Кожоназарова Г.К., 2022]. Обобщая сведения о влиянии изменения нуклеотидной последовательности генов семейства интерлейкина 1 β (IL-1 β) на риск формирования и течение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей, следует признать данное направление наиболее актуальным [Белковец А.В., 2018; Камалов З., 2021; Эседов Э.М., 2019; Ansari S., 2020; Behzadi P., 2022; El Filaly, 2023].

Однако, проведенный анализ медицинской литературы свидетельствует, что количество исследований по изучению значимости полиморфизмов генов-кандидатов в реализации язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ограничено, большинство из них проведено за рубежом, результаты отличаются в зависимости от этнических характеристик обследуемых групп и иногда являются противоречивыми. В то же время, уточнение генетических предикторов риска разви-

тия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в коллаборации с особенностями клинической картины и вариабельностью иммунного реагирования может способствовать созданию персонафицированных алгоритмов прогноза риска развития заболевания и его осложнений.

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 персонафицированной тактики ведения детей группы высокого риска как на первом, так и на втором этапах оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы исследования

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные данные об особенностях течения ЯБ двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов с учетом влияния неблагоприятных факторов, таких как *Helicobacter pylori*, длительная погрешность в питании, психосоциальный стресс [Ираклионова Н.С., 2022; Маев И.В., 2022; Guevara B., 2020; Katelaris P, 2023; Reyes V.E., 2021; Shah S.C., 2021]. Также имеет место факт взаимосвязи изменений в локальной и системной цитокиновой регуляции с особенностями течения и дальнейшего прогноза заболеваний гастродуоденальной зоны как у детей, так и во взрослой когорте [Курамшина О.А., 2023, Nezamzadeh F., 2021; Sheshukova O., 2021]. Актуальным является вопрос изучения предикторного влияния генетических полиморфизмов медиаторов воспаления на риск формирования эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей [Shakhatreh M.A.K., 2021; Ryllou K., 2022; Курамшина О.А., 2023]. Противоречивость результатов и недостаточная изученность данной проблемы, а также актуальность разработки способов прогнозирования риска развития ЯБДПК и ЭГД у детей определили выбор темы нашего исследования.

Цель исследования. Повысить эффективность прогнозирования риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей на основе интегративного анализа клиническо-анамнестических, иммуно-биохимических и молекулярно-генетических детерминант.

Задачи исследования

1. Уточнить этиологические факторы и особенности клинической картины ЯБДПК и ЭГД у детей.

2. Определить клиническую значимость изменения уровней IL-1 β , 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 β и VNTR IL1RN во взаимосвязи с клинико-анамнестическими 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 β 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 исследования

Уточнены этиопатогенетические факторы и особенности клинической картины у детей с ЯБДПК и ЭГД. Определена клиническая значимость изменения уровней IL-1 β , IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД с учетом фазы/периода заболевания. Изучены полиморфизмы C(+3953) T, C(-511) T гена IL-1 β и VNTR IL1RN во взаимосвязи с клинико-анамнестическими 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 β и VNTR 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 работы

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 β 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

В основе данного диссертационного исследования лежит последовательное применение принципов научного познания, основанных на системном подходе и методах доказательной медицины. Используются следующие методы исследования: клинические, биохимические, инструментальные, генетические, аналитические и статистические.

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, встречаемости хеликобактерной инфекцией в 50 % случаев, преимущественно редкими рецидивами при ЯБДПК и обострениями при ЭГД, неосложненным течением.

2. Динамика показателей уровней IL-1 β и IL-8 в сыворотке крови и секрете желудка у детей с ЯБДПК и ЭГД характеризуются однонаправленностью изменений и ассоциированы с фазой/периодом заболевания.

3. Установлено влияние полиморфизма C(+3953) T гена IL-1 β на развитие ЯБДПК у детей. Выявлено предрасполагающее действие гомозиготного генотипа TT к формированию ЯБДПК у детей, ассоциированное с наследственной предрасположенностью по заболеванию. Определено, что «мутантные» аллель T и ассоциированные с ним гомозиготные генотипы TT полиморфизма C(-511)T являются предрасполагающими к развитию ЯБДПК у детей и подростков, *H. pylori* инфекции и поражению сопряженных органов. 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 (+3953C/T), (C+511T) IL-1 β 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 C(-511) T и C(+3953) T гена IL-1 β , 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, реализацией основных методов исследования и статистического анализа. Представленные положения, рекомендации и выводы сформулированы в соответствии с логикой исследования, являются закономерным результатом анализа полученных данных.

Основные положения диссертации представлены на II, III Международных конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань 2017-2018 год), на 102-й Научно-образовательной конферен-

ции студентов и молодых ученых (Астрахань, 2021), на V Международном гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология России от рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования были внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани и ГБУЗ АО «ДГП № 3». Теоретический материал внедрен в учебный процесс кафедр факультетской, госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

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 ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Публикации

Основные положения и выводы диссертационного исследования отражены в 11 печатных работах, из них 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование, изложенное на 169 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, 5 глав авторских наблюдений, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературы. В литературу включены 187 трудов (82 иностранных и 105 отечественных). Иллюстративный материал включает в себя 75 таблиц и 11 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели проведено комплексное обследование 100 детей (основная группа) с установленными диагнозами ЯБДПК (K26.9) и хроническими эрозивными гастродуоденитами (МКБ – K29.9) 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. Дети проходили обследование и лечение на базе гастроэнтерологического и педиатрического отделений ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахань.

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 эндоскопически установленным диагнозом «хронический эрозивный гастродуоденит» МКБ – K29.9 ($n=54$). В каждой группе проводился катamnестический анализ с глубиной поиска 3 года. Контрольная группа для проведения дополнительного биохимического исследования (определение сывороточной концентрации IL-1 β , IL-8) 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. Условиями включения в контрольную группу были отсутствие обострений хронических воспалительных заболеваний и острых вирусных и бактериальных инфекций в течении 4 недель перед проведением обследования. Для исключения функциональных и хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей контрольной группы осуществлялось клинико-анамнестическое обследование,

включающее сбор личного и семейного анамнеза, данные объективного осмотра, а также сведения, полученные при мониторинговании данных в единой электронной базе медицинской документации.

Дизайн исследования включал в себя следующие этапы:

- Клинический блок – реализован согласно стандартам и клиническим рекомендациям оказания медицинской помощи с учетом соответствующей нозологии (язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит), с включением анализа клинико-анамнестических данных, данных физикальных методов обследования и стандартизированных лабораторно-инструментальных методик.
- Серологический блок – определение уровня цитокинов IL-1 β , IL-8 в секрете желудка и сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Техсистемс» (Россия).
- Молекулярно-генетический блок – генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов IL-1 β (C(+3953)T, C(-511)T) и VNTR полиморфизма гена IL-1RN с помощью ПЦР и ПДРФ-анализа.
- Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel, STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc и SPSS-16. Для определения возможности прогнозирования некоторой целевой переменной на основе нескольких независимых переменных (факторов) применялся метод множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Типичный симптомокомплекс ЯБДПК был диагностирован у 32,6% больных, при этом у 67,4% пациентов наблюдалась стертая клиническая картина заболевания. Классическое клиническое течение эрозивного гастродуоденита, характеризующееся выраженным болевым синдромом и диспепсическими расстройствами, определено у 23 (42,6%) больных.

В общей когорте обследованных больных *H. pylori* был диагностирован у 54 (54,0 %) пациентов. Из них при ЯБДПК

возбудитель определен у 26 (56,5%) больных, при хроническом ЭГД – у 28 (51,8%) детей. Выявлено, что у пациентов первой подгруппы в старшем школьном и подростковом возрасте патоген встречается статистически значимо чаще, чем у детей до 12 лет (χ^2 (df 1) = 6,078; $p < 0,05$). При этом достоверных различий между возрастными группами при ЭГД не выявлено (χ^2 (df 1) = 0,051; $p > 0,05$). Гендерных различий по частоте выявления *H. pylori* в группах пациентов так же не выявлено ($p > 0,05$).

При проведении фиброгастродуоденоскопии у детей с ЭГД статистически значимых различий по частоте встречаемости эрозивных поражений желудка (30 (55,6 %) пациентов) и двенадцатиперстной кишки (24 (44,4 %) обследованных) не выявлено ($\chi^2 = 0,351$; $p > 0,05$). Эрозивные поражение антрального отдела желудка встречались у 16 (29,6%) пациентов, фундального – у 4 (7,4%) обследованных, пангастрит в 18,5% случаев – у 10 больных. Клинико-эндоскопическая характеристика ЯБ при первичном исследовании соответствовала стадии свежей язвы. 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.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, изменения панкреатобилиарной системы обнаружены у 82,6% и 66,7% пациентов с ЯБДПК и ЭГД соответственно. Выявлены изменения желчного пузыря в виде утолщения стенок (18,0%), наличия осадка (20,0%), расширения желчного протока (16,0%), что свидетельствует о нарушении моторики и коллоидной стабильности желчи. Увеличение размеров печени с изменением эхогенности паренхимы в виде повышения или неоднородности выявлены у 44,4% (24 ребенка) и 34,8% (16 детей) больных в первой и второй подгруппе соответственно. Изменения поджелудочной железы выявлены у 52,2% при ЯБДПК и 77,7% при ЭГД (рис. 1).



Рисунок 1 – Данные УЗИ органов брюшной полости

Изменения, выявленные при УЗИ органов брюшной полости, ассоциированы с изменением в спектре биохимических маркеров, которые определялись в 86,9 % при ЯБДПК и 79,6 % случаев при хроническом гастродуодените. При этом комбинация основных маркеров холестаза выявлена у детей с ЯБДПК и ЭГД в виде изменения щелочной фосфатазы 30,8% и 13,8% соответственно ($\chi^2=4,632$, $p<0,05$), синдрома цитолиза гепатоцитов – повышение АЛТ и/или АСТ в 15,4%/3,4% и 11,5%/10,4%, а гиперамилаземия – в 26,9% и 58,7% случаях соответственно ($\chi^2=11,201$; $p<0,01$).

При отслеживании долгосрочного катамнеза, а именно – в течение 3 лет, установлено, что из 54 пациентов с ЭГД трансформация в ЯБДПК прослеживалась у 6 пациентов. При этом, среди пациентов преобладали мальчики-подростки (5 из 6), прослеживалась гиперацидность желудочного секрета (у всех пациентов), положительные уреазные тесты (62,5%). В то же время наследственная предрасположенность к язвенной болезни прослежена лишь у половины больных.

Определено статистически значимое повышение ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов двух групп по сравнению с показателями группой контроля. Отмечено однонаправленное статистически значимое повышение показателей сывороточного и секреторного ИЛ-1 β в период обострения со снижением уровня цитокина на фоне терапии и переходом в период ремиссии как при ЯБДПК, так и при ЭГД. В секрете желудка не отмечено статистически значимых различий между показате-

лями при ЯБДПК и ЭГД ($U=501,4$; $p1=0,88$) (табл. 1). Показатели уровня IL-1 β в секрете желудка у здоровых добровольцев не превышают пороговых значений нескольких пг/мл (от 5 до 10 пг/мл). У детей как с ЯБДПК, так и с ЭГД показатель секреторного IL-1 β повышен до уровня 24,6 и 27,4 пг/мл соответственно, что свидетельствует о сохранении воспалительного процесса и в период ремиссии (табл. 1).

Таблица – 1 Уровень IL-1 β в сыворотке крови и секрете желудка у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивным гастродуоденитом с учетом фазы заболевания (пг/мл)

| Нозологические формы | Фаза/ период заболевания | | Статистическая значимость |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------|--|
| | Сыворотка крови | | |
| | Обострение | Ремиссия | U; p |
| ЯБДПК n=46 | 243,4 [204,8; 250,6] | 51,7 [26,8; 80,7] | U=70,3; p1 < 0,001 U=74,0; p2 < 0,001 U=734; p3 = 0,23 |
| ЭГД n=54 | 261,7 [228,6; 285,7] | 47,6 [33,7; 76,8] | U=74,6; p1 < 0,001 U=89,6; p2 < 0,001 U=608; p3 = 0,56 |
| Группа контроля n = 100 | 32,5 [26,5; 44,8] | | |
| | Секрет желудка | | |
| | Обострение | Ремиссия | |
| ЯБДПК n=46 | 42,5 [33,4; 55,6] | 24,6 [16,3; 36,1] | U =207,5;p2= 0,01 |
| ЭГД n=54 | 41,6 [20,7; 66,6] | 27,3 [9,9; 45,3] | U =234,5;p2=0,005 |

Примечание: Значения показателей в Me с указанием верхнего и нижнего квартиля [Q1-Q3]; p1 – уровень стат. значимости различий с группой контроля; p2 – уровень стат. значимости различий по сравнению с показателями в период неполной клинической ремиссии; p3 – уровень стат. значимости различий по в период ремиссии и показателями контрольной 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]) относительно показателей в контрольной группе, однако статистически значимые различия между двумя подгруппами не выявлены ($U=1078$; $p_2=0,15$). При обострении заболевания отмечен достоверно значимый рост показателя в сопоставлении с периодом минимальной активности воспалительного процесса в обеих подгруппах (ЭГД: 156,7 [99,7; 191,3] и 33,1 [29,7; 46,3] $U=376,1,0$; $p_2<0,001$; ЯБДПК: 166,6 [109,3; 212,8] и 45,5 [33,1; 67,0] $U=117,1,0$; $p_2<0,001$).

В ходе исследования было определено, что «мутантный» аллель Т и ассоциированный с ним гомозиготный генотип полиморфного локуса +3953 гена IL-1 β , обладает предикторным влиянием на развитие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма С+3953Т IL-1 β у детей с ЯБДПК и контрольной группой

| Генотипы | Группы, (n) % | | χ^2 (df); p |
|----------|-------------------|---------------|---|
| | контроль n=100 | 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 1,31–10,43) |
| 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) | |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами

Отягощенный семейный анамнез статистически значимо реже определялся у носителей дикого аллеля С и ассоциированным с ним генотипом полиморфизма С+3953Т IL-1 β 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).

При анализе частот генотипов СС, СТ, ТТ и аллелей С и Т полиморфизма (-511 С/Т) гена IL-1 β статистически значимых различий между контрольной и двумя нозологическими группами не выявлено ($\chi^2_{СС/СТ/ТТ}=0,226$; df 2; p=0,894 и $\chi^2=0,059$; df 1; p=0,809 соответственно). Детализированный статистический анализ ассоциаций полиморфизма (-511 С/Т) гена IL-1 β с фенотипическими особенностями ЯБДПК и ЭГД выявил: 1) Генотип СС: ассоциирован со скомпрометированным семейным анамнезом по язвенной болезни ($\chi^2=4,221$; df 1; p=0,040; OR=4,583 (ДИ 1,254-6,748) и является предрасполагающим в отношении нарушения моторики и формирования дуоденогастрального и /или гастроэзофагального рефлюкса при ЯБДПК ($\chi^2=6,221$; df 1; p=0,013; OR=6,000 (ДИ 1,634-22,034); 2) Генотип СТ: ассоциирован с типичным симптомокомплексом как при 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)); 3) Генотип ТТ: является «предрасполагающим» к риску формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей младше 12 лет по отношению к пациентам старшей возрастной группы ($\chi^2=3,762$; df 1; p=0,053; OR=5,474 (ДИ 1,100-7,247)), *H. pylori* инфекции ($\chi^2=20,583$; df 2; p<0,001; OR=3,182 (ДИ 0,721-14,047) дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу при ЯБДПК ($\chi^2=4,340$; df 1; p=0,038; OR=5,000 (ДИ 1,286-6,441).

При статистическом анализе распределения частот генотипов и аллелей IL-1RN VNTR у детей основной и контрольной групп установлено, что частота встречаемости генотипа 1/1 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 определялся только в группе пациентов с ЯБДПК (в 13,0%), в то время как у пациентов с ЭГД выявлены не были (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена IL-1RN VNTR у детей с ЯБДПК и ЭГД

| Генотипы | Диагноз, n (%) | | χ^2 (df); p |
|-----------|----------------|-----------|---|
| | ЯБДПК, n=46 | ЭГД, n=54 | |
| | | | $\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$; 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) | $\chi^2=1,369$; 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) | |

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами

Доказано, что «мутантный» аллель 2 *IL1RN* (VNTR) и ассоциированные с ним генотипы являются предрасполагающими к развитию ЯБДПК в дошкольном и раннем 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), способствуют контаминации *H. pylori*-инфекцией ($\chi^2=7,158$; df 1; $p=0,008$; OR=3,800 (ДИ 1,496-9,655)), реализации наследственной предрасположенности (при ЯБДПК $\chi^2 =0,023$; df 1; $p=0,88$ при ЭГД $\chi^2=11,834$; df 1; $p<0,001$). В тоже время, определено протективное действие аллели 1 в отношении хеликобактерной инфекции у детей основной группы ($\chi^2=4,701$; df 1; $p=0,31$).

Исследованы гаплотипы полиморфизмов +3953С/Т, С+511Т), а далее трёхфакторное взаимодействие (сочетание полиморфизмов генов IL-1 β в коллаборации с генотипами полиморфизма rs223466 гена IL1RN), как в основной и контрольной группе, так и в подгруппах. Анализ гаплотипов свидетельствует о статистической значимости комбинации генотипов СТ+ТТ полиморфизмов С+511Т и +3953С/Т на риск формирования 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 β 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 ИЛ-1 β) 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.

Для создания математической модели с максимальной точностью предсказания использована программа логистической регрессии. В качестве независимых переменных рассматривались факторы, являющиеся возможными предикторами развития заболевания. Мы рассматривали два варианта исхода развития событий в предложенном алгоритме: вариант 1 – ЯБДПК диагностирована; вариант 2 – ЯБДПК не диагностирована. На первом шаге для включения в математическую модель рассматривались признаки с доказанной статистической значимостью при ранее проведенном анализе клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования (табл. 4).

Таблица 4 – Признаки-предикторы, включенные в модель прогноза вероятности развития ЯБДПК и ЭГД

| Наименование признаков | Коэффициент | Значение «р» | Показатель ОШ (ДИ.) |
|--|-------------|--------------|---------------------|
| Клинические признаки | | | |
| 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) |
| Астено-невротический 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) |

| <i>Продолжение таблицы 4</i> | | | |
|---|--------|-------|----------------------|
| 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) |
| Лабораторные признаки | | | |
| Общий белок сыв.крови | -0,078 | 0,021 | 0,925 (0,866–0,989) |
| Щелочная фосфатаза | 0,001 | 0,480 | 1,001 (0,999–1,003) |
| α -амилаза крови | -0,007 | 0,121 | 1,007 (0,998–1,016) |
| Аланинаминотрансфераза | -0,026 | 0,199 | 0,975 (0,937–1,014) |
| Функционально-диагностические признаки | | | |
| УЗИ: 1 – есть изменения, 2 – нет изменений | -1,838 | 0,021 | 6,286 (1,327–29,779) |
| <i>H. pylori</i> | -0,298 | 0,459 | 0,742 (0,337–1,636) |
| pH-метрия желудочного секрета | 0,456 | 0,231 | 4,578 (3,479-8,893) |
| Иммунологические признаки | | | |
| Сывороточный ИЛ-1 β | -0,188 | 0,000 | 0,828 (0,771–0,890) |
| Секреторный ИЛ-1 β | -0,315 | 0,000 | 0,730 (0,643–0,828) |
| Сывороточный IL-8 | -0,016 | 0,697 | 0,984 (0,910–1,065) |
| Генетические признаки | | | |
| ИЛ 1 β C3953T | -0,626 | 0,025 | 1,870 (1,082–3,232) |
| Ил1 β C-511T | -0,628 | 0,048 | 1,534 (1,286–1,995) |
| IL1RN VNTR | -0,415 | 0,216 | 0,660 (0,342–1,275) |

Модель для прогнозирования риска реализации ЯБДПК у детей достигается за счет комплексной оценки гомозиготного биаллельного генотипа полиморфизма C-3953T по мутантному аллелю, и гетерозиготному по мутантному аллелю полиморфизма C-511T гена ИЛ-1 β , пола и возраста пациента Математическая модель рассчитывается по формуле:

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

где: p – вероятность развития ЯБДПК в долях единицы; e – число Эйлера – константа (основание натурального логарифма), равное 2,72; $z = 10,574 + B \times (-0,544) + П511 \times (-1,520) + П3953 \times 0,634 + П \times (-1,793)$, где – 10,574 – константа; -0,544 – коэффициент первой переменной; B – возраст пациентов в

годах; -1,520 – коэффициент второй переменной, П511- полиморфизм С-511Т гена IL-1 β ; 0,634 – коэффициент третьей переменной; П3953 – полиморфизм С-3953Т гена ИЛ-1 β ; -0,544 – коэффициент четвертой переменной; П – пол.

Данное уравнение логит-регрессии было отобрано из десятка других, так как имело наиболее высокую точность предсказания. Оценка его значимости производилась с использованием Omnibus Test ($\chi^2 = 47,336$, $df = 4$; $p < 0,001$). Диагностическая чувствительность данного алгоритма составила 78,3%, специфичность – 81,5,4%, эффективность – 80,0%. Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Порог отсечения был принят равным 0,5. При получении вероятности $p \geq 0.5$ ребенок относился в группу риска по реализации язвенной болезни с высоким риском, при $p < 0.5$ – прогноз риска развития заболевания рассматривался как «низкий». Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой. Для разработанной модели, площадь под кривой составила $0,799 \pm 0,17$ (95 % ДИ 0,707; 0,03), что указывало на хорошее качество разработанного алгоритма. С целью установления порогового значения возраста для прогноза развития ЯБДПК у детей поражениями верхнего отдела ЖКТ с помощью ROC-анализа была установлена «точка разделения» (cut-off). Пороговое значение возраста составило 9,5 лет. При этом площадь под кривой ROC составила $0,922 \pm 0,03$ [0,863-0,98] ($p=0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Определено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и эрозивный гастродуоденит у детей ассоциированы с *H. pylori* в 54,0% случаев (56,4% и 51,5% соответственно), имеют общность клинических проявлений с преимущественно атипичным абдоминальным болевым синдромом, желудочной диспепсией (91,3% и 68,5% соответственно) умеренным астено-невротическим синдромом, 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 IL-1 β и IL-8 относительно контрольных значений ($p < 0,001$). В периоде неполной ремиссии происходит статистически значимое снижение показателей уровней IL-1 β и IL-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 IL-1 β , 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 предрасполагающим в реализации наследственной предрасположенности по ЯБ, в то время как генотип CC полиморфизма C(+3953)T – упрждающим.

4. Доказано, что «мутантный» аллель 2 полиморфизма rs223466 гена IL1RN и ассоциированные с ним генотипы являются триггерными для реализации 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 TT (+3953C/T), CT (C+511T) IL-1 β и 1/1 (rs223466 гена IL1RN) является предрасполагающим к возникновению заболеваний у детей основной группы, в то время как комбинация генотипов CC+TT+1/2 ассоциирована со снижением риска язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей. Гаплотип CT+TT (полиморфизмов C(-511)T, C(+3953)T гена IL-1 β) 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 β 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-anamnestические 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 β ; $P 3953$ – полиморфизм С-3953Т гена IL-1 β . 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 β и IL-8 в сыворотке крови.

3. Полученные данные по распределению генотипов и полиморфизмов ТТ(+3953С/Т), СТ (С-511Т) гена IL-1 β 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Язвенная болезнь у детей: современный взгляд на проблему / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // **Современные проблемы науки и образования**. – 2017. – № 2; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26286>
2. Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей / Д.Ф. Сергиенко, А.Н. Деточкин, С.Д. Ихсанов // **Астраханский медицинский журнал**. – 2019. – Т.14, №2. – С. 75-81.
3. Влияние генетического полиморфизма VNTR 2 INTRON гена IL-1RA на развитие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастродуоденита у детей / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // **Астраханский медицинский журнал**. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 37-44.
4. Межгенные взаимодействия полиморфизмов генов IL-1 β и IL-1RN у детей с язвенной болезнью 12-перстой кишки и эрозивными гастродуоденитами / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // **Фарматека**. – 2024. – Т. 31, №1. – С. 30 – 34.
5. Алгоритм персонализированного прогноза риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов, О.И. Голубцова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2024. – № 4; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33488>.
6. Связь полиморфизма -511c/t гена интерлейкина-1 β с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами у детей / Д.Ф. Сергиенко, И.В. Вязовая, М.Н. Штепо, С.Д. Ихсанов // *Archiv euromedica*. – 2020. – vol. 10, № 1. – P. 94-96. |
7. Частота и структура заболеваний органов пищеварения у детей Астраханского региона / Д.Ф. Сергиенко, И.В. Вязовая, С.Д. Ихсанов // *Материалы II Международной конференции*

Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2017. – С. 34-35.

8. Влияние генетического полиморфизма C(+3953)T гена IL-1 β на развитие язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитов у детей / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // Успехи современной науки. – 2017. – Т.2, №5 – С. 127 – 130.

9. Особенности клинической картины язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2018. – С. 73-75.

10. Частота выявления *Helicobacter pylori* у детей с язвенной болезнью и эрозивными гастродуоденитами / Д.Ф. Сергиенко, С.Д. Ихсанов // Материалы III Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2018. – С. 75-77.

11. Клинико-диагностическое значение уровней IL-1 β у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами / Д.Ф. Сергиенко, Н.А. Полякова, О.В. Анисимова, О.В. Запорожская, Н.А. Ильенкова, С.Д. Ихсанов // Научно-практический медицинский журнал «Прикаспийский вестник медицины и фармации». – 2024. – Т.5, №1. – С. 41-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------------------|--|
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ПДРФ | полиморфизм длин рестрикционных фрагментов |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| ФГДС | фиброэзофагогастродуоденоскопия |
| ХГД | хронический гастродуоденит |
| ЭГД | эрозивный гастродуоденит |
| ЯБДПК | язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки |
| <i>H. pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| IL1RN | ген антагониста рецептора IL-1 |
| IL1RA | антагонист рецептора IL-1 |
| IL-1 β | интерлейкин 1 β |
| IL-8 | интерлейкин 8 |

ИХСАНОВ САБИТ ДАУТОВИЧ

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 100 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121