

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

ЖИЛИНА АЛЬБИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ:
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Н.В. Ларёва

Чита – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	17
1.2 Роль зондовых методов исследования в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	23
1.3 Роль полиморфизма генов интерлейкина 1 β T511C и T31C в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	25
1.4 Роль полиморфизма генов интерлейкина 10 G1082A в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта	32
1.5 Роль полиморфизма генов интерлейкина 12 A1188C как предиктора заболеваний желудочно-кишечного тракта	35
1.6 Роль полиморфизма локуса C825T бета 3-субъединицы G-белка в развитии патологии пищеварительной системы	37
1.7 Роль полиморфизма генов цитохрома P450 в метаболизме ингибиторов протонной помпы, возможность терапевтического использования	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных	51
2.2 Характеристика контрольной группы	56
2.3 Общее клиническое обследование	58
2.4 Суточная рН-импедансометрия	66
2.5 Молекулярно-генетические исследования	71
2.6 Статистическая обработка	73
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ	75
3.1 Частота встречаемости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края	75
3.2 Частота эзофагита у жителей Забайкальского края с учетом гендерных и этнических особенностей	79
3.3 Значение различных типов рефлюксов в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	84

ГЛАВА IV. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, β 3-СУБЪЕДИНИЦЫ G-БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	90
4.1 Полиморфизм генов интерлейкина 1 β у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	91
4.2 Полиморфизм генов интерлейкина 10 и интерлейкина 12 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	96
4.3 Полиморфизм генов C825T бета 3-субъединицы G-белка у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	102
ГЛАВА V. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	106
5.1 Предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	106
5.2 Предикторы развития эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	109
ГЛАВА VI. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	113
6.1 Полиморфизм генов цитохрома P450 (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17) у жителей Забайкальского края	113
6.2 Сравнительный анализ частоты аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 у жителей Забайкальского края с мировыми и Российскими данными	118
Клинические примеры	123
Глава VII. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	141
ВЫВОДЫ	158
Практические рекомендации	161
Перспективы дальнейшей разработки темы	162
Список сокращений	163
Список литературы	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которая влияет на качество жизни пациентов, диагностику, лечение заболеваний других органов и систем и характеризуется неопластической прогрессией [236].

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии [21].

Классическими симптомами заболевания являются изжога и регургитация. Изжога – это за грудиной ощущение жжения, которое может подниматься к шее и глотке. Изжога может сопровождаться регургитацией кислой жидкости или желудочного содержимого в рот или на заднюю стенку глотки, что называется кислой или пищевой регургитацией. Необходимо отметить, что частота и тяжесть данных симптомов не связана со степенью поражения пищевода [263].

Менее распространенными симптомами ГЭРБ являются дисфагия, одинофагия, боль за грудиной. Дисфагия, одинофагия относятся к числу тревожных симптомов заболевания и возникают у пациентов с длительной изжогой [197]. Боль в грудной клетке у пациентов с данным заболеванием может симулировать патологические состояния со стороны других органов и систем [263].

Сложной для диагностики является ГЭРБ, имеющая внепищеводную симптоматику. Внепищеводные проявления заболевания можно подразделить на две группы. В первую группу входят симптомы, связь которых с ГЭРБ основана на достаточно убедительных клинических доказательствах (хронический кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов). Вторую составляют проявления, связь которых с ГЭРБ обсуждается (фарингит, синусит, легочный фиброз, средний отит) [47].

Часть пациентов имеют бессимптомное течение заболевания, которое характерно для пожилых пациентов. В настоящее время бессимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является одной из проблемных зон. Так, Европейские популяционные исследования показали, что 44-46% пациентов с пищеводом Баррета не сообщали о симптомах заболевания [221, 144]. При этом известно, что пищевод Баррета является наиболее тяжелой формой данной патологии и представляет собой развитие цилиндрического (кишечного) метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, вследствие чего повышается риск развития аденокарциномы пищевода. Около 95% случаев аденокарциномы диагностируют у пациентов с пищеводом Баррета [21].

Среди факторов риска развития более тяжелых форм и осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частота его рецидивов, ожирение, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и ночных рефлюксов [21]. В связи с этим применение антирефлюксной терапии преследует цель не только купирования симптомов заболевания, но и уменьшения риска развития осложнений. Лечение направлено на уменьшение выраженности рефлюкса, снижение агрессивности рефлюксата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода [21].

В настоящее время основными принципами лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются применение ингибиторов протонной помпы с проведением длительной курсовой (не менее 4-8 недель) и поддерживающей (6-12

месяцев) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива очень высока. Известно, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного лечения, рецидив развивается в течение ближайших 26 недель, а вероятность рецидива в течение года составляет 90-98% [21].

Однако и при высоком комплаенсе к терапии, на фоне поддерживающего лечения у пациентов наблюдается персистирование симптомов заболевания. Сохраняющиеся проблемы терапии хорошо описана в работе Sean D. Delshad и соавт (2020), которые показали, что более половины пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, имели постоянные симптомы заболевания [222].

Учитывая значительное влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на качество жизни пациентов, возможность развития незлокачественных и злокачественных осложнений и имеющиеся трудности в диагностике и лечении заболевания, сохраняется актуальность в проведении дальнейших исследований с целью уточнения механизмов развития патологического процесса, разработки новых подходов в ведении пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Согласно популяционным исследованиям, суммарная распространенность заболевания в мире составляет около 13%, при этом частота еженедельных симптомов колеблется от 10 до 20% в зависимости от региона проживания, особенностей этнического состава населения [141]. В США еженедельные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни встречаются примерно у 20% населения [129]. В азиатских странах до 2004 года данная патология считалась редкой. Однако, в последнем азиатско-тихоокеанском консенсусе отмечен рост числа лиц азиатской национальности, имеющих симптомы заболевания. В настоящее время распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в азиатских странах достигает 18,7-25% [70]. В России также проведены эпидемиологические исследования, посвященные изучению распространенности данной патологии [1, 2, 12, 27, 37, 50]. Были показаны значительные вариации еженедельных симптомов изжоги и отрыжки (от 6,4% до 23,6%) в зависимости от региона проживания и этнического состава населения [50].

До настоящего времени отсутствуют данные об эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края. Однако, учитывая этнический состав населения (в крае проживают лица коренной народности – буряты), возможно наличие особенностей распространенности заболевания в регионе.

В связи с возрастающей ролью ГЭРБ в структуре заболеваний органов пищеварения, важным является понимание распространенности тяжелых форм и осложненного течения. В популяционных исследованиях, направленных на изучение эпидемиологии поражения слизистой оболочки пищевода, независимо от наличия или отсутствия симптомов заболевания, установлено, что эрозивный эзофагит встречается от 6,4% в Китае до 15,5% в Швеции [115, 129, 151]. Изучение распространенности эрозивного эзофагита в США среди различных этнических групп (латиноамериканцы, европеоиды, негроидная раса) не выявило различий. Частота заболевания, по данным эндоскопии, составила 29,4% [131]. В России имеются единичные работы, посвященные изучению распространенности эрозивного эзофагита, частота которого составила около 5% [35, 43].

ГЭРБ рассматривается как классическое кислотозависимое заболевание, для лечения которого базисными препаратами являются ингибиторы протонной помпы. Однако, в 10-40% случаев на фоне приема данной группы препаратов наблюдается полное или частичное сохранение симптомов заболевания [133, 277]. Одной из причин неэффективного лечения ингибиторами протонной помпы могут являться слабокислые/слабощелочные рефлюксы [16, 55, 66, 99, 133, 143, 274]. Изучением типов гастроэзофагеальных рефлюксов в настоящее время занимаются некоторые российские авторы. Установлено, что лишь половина всех случаев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциирована с патологическим кислым рефлюксом [17, 53].

ГЭРБ может иметь как пищеводные, так и внепищеводные проявления, которые включают бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы. Для оптимизации лечения заболеваний дыхательной системы, патологии лор-органов, полости рта важным является не

только установление связи с гастроэзофагеальным рефлюксом, но и определение типа рефлюксата. Работы в этом направлении ведутся [32, 269].

Известно, что ГЭРБ связана с генетическими факторами. Наличие данной патологии у родителей и близких родственников повышает вероятность развития заболевания у потомства, в то же время не установлена возможность развития ГЭРБ у супругов [19]. Роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов рассматривается не только как компонент патогенеза ГЭРБ, но и как фактор прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания. Но работы в этом направлении демонстрируют противоречивые результаты [79, 148, 163, 173, 183].

В развитии и прогрессировании заболеваний внутренних органов большое значение имеют не только провоспалительные, но и противовоспалительные цитокины. Изучение полиморфизма генов интерлейкина-10 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью осуществляется, в основном, через призму развития более тяжелого и осложненного течения заболевания [62, 95, 217]. В доступном нам литературе не обнаружено работ, посвященных изучению полиморфизма гена интерлейкина-10 в зависимости от характера рефлюксата.

Широко обсуждается связь полиморфизма интерлейкина-12 с риском развития онкологических заболеваний [251]. Изучение полиморфизма генов интерлейкина-12В в положении 1188А/С проводилось и у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Выявлено, что генотип интерлейкина-12В 1188С/С и А/С ассоциирован с повышением риска развития аденокарциномы пищевода [83], в то же время генотип А/А чаще встречался у пациентов с рефлюкс-эзофагитом [95].

Гетеротримерные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки (G-белки) служат для передачи сигналов от обширного набора рецепторов к эффекторным системам, включая ионные каналы и ферменты, которые изменяют скорость производства, высвобождения или деградации внутриклеточных вторичных мессенджеров [234]. Передача сенсорных сигналов находится под влиянием генетических факторов [200]. Одним из таких компонентов может быть полиморфизм гена бета 3 субъединицы G-белка (GN β 3) [234]. Изучение полиморфизма генов бета 3

субъединицы G-белка проводилось при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [205]. Установлено, что данный полиморфный локус C825T бета 3 субъединицы G-белка связан с развитием боли при функциональной диспепсии [64, 153, 154]. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни реакция пациента на заброс в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого является результатом передачи сенсорных сигналов [185]. Следовательно, полиморфизм гена GNB β 3 C825T может быть ассоциирован с риском развития заболевания. В настоящее время в литературе имеются единичные работы, в которых показана роль данного полиморфного локуса в развитии ГЭРБ [142, 146].

Причины неоднозначной эффективности ингибиторов протонной помпы разнообразны, включая генетические и негенетические факторы. Известно, что изофермент цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) отвечает более чем за 80% метаболизма омепразола, лансапризола и пантопризола [211], около 70% декслансопризола и эзомепразола [252]. Следовательно, генетическая изменчивость CYP2C19 способна влиять на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Знания о типах метаболитов ингибиторов протонной помпы позволит преодолеть барьер рефрактерности в лечении, уменьшить риск оперативного вмешательства и предотвратить развитие тяжелых форм и осложнений заболевания.

Цель исследования

На основании изучения клинико-эпидемиологических и генетических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края установить предикторы развития заболевания с обоснованием тактики таргетной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края в зависимости от этнической принадлежности.

2. Оценить частоту и характер поражений слизистой оболочки пищевода у жителей Забайкальского края в зависимости от этнической принадлежности и пола.
3. Оценить частоту встречаемости патологического кислого, слабокислого, слабощелочного рефлюксов среди пациентов, проживающих на территории Забайкальского края.
4. Изучить особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюксата.
5. Исследовать полиморфизм генов интерлейкина 1 β полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 бета A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края, в зависимости от клинико-морфологических проявлений и характера рефлюксата.
6. На основании бинарной логистической регрессии определить дополнительные предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
7. Для оптимизации таргетной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни изучить полиморфизм цитохрома P 450 2C19 (CYP2C19*17, CYP2C19*2, CYP2C19*3) у жителей Забайкальского края.
8. Провести сравнительный анализ распространенности полиморфных вариантов генов CYP2C19 с мировыми и российскими данными с определением возможности использования ингибиторов протонной помпы в стандартных дозировках и выбора оптимального препарата.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование по эпидемиологии и клинико-инструментальным особенностям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от этнической и половой принадлежности пациентов, выявлению генетических факторов риска развития заболевания, в том числе тяжелых форм, а

также обоснованию программ индивидуализированной терапии с учетом генетического исследования цитохрома P 450 2C19.

Впервые среди жителей Забайкальского края определена частота встречаемости еженедельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и распространенность поражений слизистой оболочки пищевода в зависимости от этнической и половой принадлежности пациентов. Показано, что у мужчин, не относящихся к бурятскому этносу, повреждение слизистой оболочки пищевода встречается чаще, чем у женщин. Установлено, что около 2/3 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края, имеют патологический кислый рефлюкс, в остальных случаях заболевание ассоциировано со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами. Показано, что пациенты со слабощелочным и слабокислым характером рефлюкса демонстрируют низкую чувствительность анкеты GerdQ.

Выявлено, что у пациентов с патологией лор-органов при проведении импеданс-рН-метрии наиболее часто регистрируются слабощелочные гастроэзофагеальные рефлюксы.

Впервые у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края, определены частоты генотипов интерлейкина 1 β полиморфных локусов T31C и T511C, интерлейкина 10 A1082G, интерлейкина 12 β A1188C, бета 3-субъединицы G-белка 825C/T в зависимости от клинико-морфологических проявлений заболеваний и характера рефлюксата. Установлено, что генотип интерлейкина 10 G1082G характерен для лиц без клинических и инструментальных признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Впервые определены дополнительные предикторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (возраст старше 40 лет, полиморфизм гена интерлейкина 1 β rs 1143633) и рефлюкс-эзофагита (полиморфизм гена интерлейкина 12 rs 2853694) у респондентов, проживающих на территории Забайкальского края.

Впервые на территории Забайкальского края определена распространенность быстрых и ультрабыстрых метаболитов ингибиторов протонной помпы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в полученных в ходе исследования представлениях об эпидемиологии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на территории Забайкальского края, расширении имеющихся сведений о клинических особенностях течения заболевания, в том числе в зависимости от характера рефлюксата, а также определении дополнительных факторов риска развития патологии, включая рефлюкс-эзофагит.

Обоснована необходимость проведения рН-импедансометрии у пациентов с патологией лор-органов с целью верификации диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и определения типа рефлюкса.

На основании полученных данных предложены дополнительные независимые предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в том числе ее тяжелых форм, позволяющие с учетом традиционных факторов прогнозировать не только риск развития заболевания, но и вероятность формирования эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Продемонстрирована необходимость определения генетического полиморфизма цитохрома P 450 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что позволит оптимизировать подход в выборе ингибитора протонной помпы и/или дозы назначаемого препарата.

Материалы и обобщения, содержащиеся в диссертационной работе, могут явиться основой для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Методология и методы исследования

Нами проведено одномоментное исследование в параллельных группах. Формирование группы пациентов с ГЭРБ проводилось следующим образом:

1. Путем подворного обхода проведен случайный отбор респондентов. У лиц, давших согласие на участие в исследовании, проводился опрос с применением опросника, содержащего в своем составе вопросы анкеты GerdQ, паспортные

данные, сведения о курении, употреблении алкоголя, кофе, антропометрических данных, социальном статусе, принадлежности к определенной этнической группе (буряты и лица не бурятской национальности). Респонденты, набравшие 8 и более баллов по шкале GerdQ, рассматривались как лица с эпидемиологическими количественными критериями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Всем респондентам, имеющим симптомы заболевания (изжога и/или регургитация 1 и более раза в неделю), предлагалось пройти дополнительное обследование, которое включало: эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта; рентгеноскопию пищевода; 24-часовую рН-импедансометрию. У пациентов с подтвержденным диагнозом «ГЭРБ» осуществляли забор крови с целью проведения генетического исследования.

2. Проанализировано 2130 протоколов эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Все респонденты, прошедшие эндоскопическое обследование, были разделены на две группы согласно этнической принадлежности: буряты и лица, не относящиеся к бурятскому этносу. Больным, имеющим изменения в пищеводе, было предложено участвовать в исследовании. Согласившимся лицам проведено обследование (общеклинические исследования, рентгеноскопия пищевода и желудка, суточная рН-импедансометрия), после подтверждения патологического ГЭР пациенты были включены в основную группу.

3. Основная группа была дополнена пациентами, обратившимися в диагностическую поликлинику клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России с пищеводными и внепищеводными признаками ГЭРБ, прошедших ЭГДС, суточную рН-импедансометрию, рентгеноскопию пищевода и желудка, на основании которых был подтвержден диагноз. После получения согласия на участие в исследовании у больных производился забор генетического материала.

Контрольная группа сформирована из лиц, обратившихся в диагностическую поликлинику клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России для прохождения профилактического медицинского

осмотра. Респондентам объяснялась цель исследования, необходимость дообследования. Проведено анкетирование с использованием оригинального опросника, в состав которого входила анкета GerdQ, общеклиническое исследование, ЭГДС/суточная и/или рН-импедансометрия, рентгеноскопия пищевода и желудка. При отсутствии клинических и инструментальных признаков ГЭРБ участникам осуществлялся забор венозной крови.

Генетическое исследование проводилось с целью определения полиморфизма генов ИЛ 1 бета (rs 419598, rs 1143633), ИЛ 12 (rs 2853694), ИЛ 10 (rs 1800896), бета3-субъединицы G-белка (GNB β 3) rs 1129649, цитохрома P450 (CYP2C19) rs 4244285, rs 4986893, rs 1800896.

В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Еженедельные пищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края реже встречаются у бурят, чем у лиц, не относящихся к данному этносу. Эрозивный эзофагит с одинаковой частотой встречается в обеих группах и более характерен для мужчин, не относящихся к бурятскому этносу.
2. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих на территории Забайкальского края, заболевание в 63% случаев ассоциировано с патологическим кислым гастроэзофагеальным рефлюксом, в остальных наблюдениях выявлен слабокислый и слабощелочной рефлюкс. Лица со слабощелочным характером рефлюксата чаще имеют внепищеводные проявления заболевания.
3. Среди лиц с клиническими и инструментальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни чаще определяется носительство мутантных аллелей генов интерлейкина-10, интерлейкина-1 β и β 3-субъединицы G-белка.
4. Прогнозирование риска развития ГЭРБ, в том числе ее эрозивной формы, возможно на основании комплексного анализа антропометрических данных, пола

и возраста пациента, а также носительства генетических полиморфизмов генов интерлейкина-1 β и интерлейкина-12.

5. Высокая частота полиморфных вариантов генотипов CYP2C19, связанных с измененным ответом на применение ингибиторов протонной помпы, свидетельствует о целесообразности генотипирования полиморфных локусов CYP2C19 с целью персонализированного подбора и дозирования препаратов.

Внедрение результатов в практику

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, госпитальной терапии и эндокринологии, терапии факультета дополнительного профессионального образования и лечебно-диагностическую практику поликлинических подразделений ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы и гастроэнтерологического отделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018), 20-ом Славяно-Балтийском научном форуме (Санкт-Петербург, 2018), 21-ом Славяно-Балтийский научном форуме (Санкт-Петербург, 2019); Выездном пленуме научного общества гастроэнтерологов России, II Забайкальской научно-практической конференции «Заболевания кишечника в практике врача терапевта»; VI, VII, VIII, IX Съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018-2020); Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Чита, 2021); XVII Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, 2021).

Степень достоверности результатов исследования и личный вклад автора

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Лично автором сформулирована идея и гипотеза исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Определена цель, задачи и разработан дизайн работы. Автором выполнена стратификация пациентов для проведения исследования согласно выбранным критериям включения и исключения. Диссертантом самостоятельно изучены параметры рентгенологического исследования, 24-часовой рН-импедансометрии, эндоскопического и лабораторных исследований. Детально проведен статистический анализ данных, разработаны дополнительные предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялась лично автором.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 22 научных работ, из них 13 статей - в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 5 – в международных базах цитирования (Scopus) и 1 депонируемая научная работа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 44 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 56 отечественных и 223 зарубежных источников.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Во всем мире ежегодно увеличивается количество людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Общая заболеваемость населения Российской Федерации по классу «Болезни органов пищеварения» возросла с 99,4 на 1000 населения в 1996 году до 112,4 в 2010 году. Отмечается тенденция к изменению структуры этой патологии, прослеживается отчетливый тренд к увеличению заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а именно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [3]. В настоящее время не известна истинная распространенность ГЭРБ. Пациенты с функциональными заболеваниями пищевода тоже имеют изжогу при отсутствии повреждения слизистой оболочки. Для уточнения диагноза неэрозивной ГЭРБ необходимо наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (кислотного и некислотного). Диагноз неэрозивной ГЭРБ может быть установлен только при проведении эндоскопического исследования и 24-часовой рН-импедансометрии с оценкой симптоматического индекса или более точного показателя – вероятность ассоциации с симптомом [50]. На практике установление диагноза неэрозивной ГЭРБ в большинстве случаев основывается лишь на выявлении симптома «изжоги», что, вероятно, искусственно завышает распространенность данной формы заболевания.

В настоящее время для выявления симптомов ГЭРБ широко применяется опросник GerdQ. Данный опросник был создан по типу трех других статистически обоснованных анкет, применявшихся до этого для диагностики ГЭРБ – Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptoms rating Scale (GSRS), Gastroesophageal reflux disease Impact Scale (GIS). Информация, формирующая суть анкеты, была собрана на основании результатов большого международного (Германия, Швеция, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания) исследования

DIAMOND, включавшего 308 пациентов (143 мужчины и 165 женщин), впервые обратившихся к врачу с симптомами заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Целью исследования являлось создание опросника и доказательство его диагностической ценности путем сравнения с результатами инструментальных исследований (ЭГДС, рН-метрия). В работе участвовали 73 семейных врача и 22 гастроэнтеролога, которые на основании объективного обследования пациента должны были сделать предварительное заключение о наличии или отсутствии ГЭРБ, а затем подтвердить диагноз при помощи инструментальных методов исследования. Диагноз ГЭРБ устанавливали в случае, если у пациента обнаруживался хотя бы один из следующих признаков заболевания: снижение рН в пищеводе <4 более 5% всего времени рН-мониторирования; эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода, соответствующие Лос-Анджелесской классификации (A–D); положительный тест с ИПП. Все участники исследования самостоятельно заполняли ранее упомянутые анкеты – RDQ, GSRS и GIS [25, 45]. При прохождении тестирования пациентам было предложено выбрать из данных опросников те вопросы, которые наиболее точно отражали характер предъявляемых ими жалоб. Таким образом, была выбрана комбинация из 6 вопросов, которая при сравнении с данными инструментальных исследований демонстрировала наибольшую диагностическую точность. В результате была создана анкета-опросник GerdQ для самостоятельной оценки пациентом выраженности симптомов ГЭРБ. Исследование DIAMOND показало, что чувствительность применения GerdQ составляет 65%, а специфичность - 71%, что сопоставимо с данными, полученными при диагностике ГЭРБ гастроэнтерологом - 67 и 70% соответственно [115, 158]. По результатам исследования были сделаны следующие выводы: опросник GerdQ может использоваться в качестве точного инструмента для диагностики ГЭРБ, с его помощью можно не только определять влияние болезни на качество жизни пациентов, но и оценивать эффективность проводимой терапии. Он может быть рекомендован врачам первичного звена для наблюдения за динамикой заболевания без применения инструментальных методов обследования [25, 27].

Истинная распространенность эрозивной формы ГЭРБ, напротив, существенно более высокая, чем установлено. Пациенты с изжогой, как правило, самостоятельно принимают препараты, способные привести к заживлению слизистой оболочки (например, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы рецепторов гистамина). При этом в 20% случаев после приема ИПП больные могут оставаться в ремиссии до 1 года. Многими авторами было показано, что эрозивный эзофагит может не проявляться ни эзофагеальными, ни экстраэзофагеальными симптомами, до 43% пациентов с эрозивным эзофагитом имеют асимптомное течение. В тоже время на истинные показатели распространенности данного заболевания влияет частота ГЭРБ с внепищеводными проявлениями [3, 50].

Согласно рекомендациям американской гастроэнтерологической ассоциации, основными параметрами установления диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются наличие еженедельных симптомов «изжоги» и «регургитации». Данные симптомы наблюдаются у 10-20 % населения в западных странах, при этом клинически тяжелая изжога встречается у 6% населения. Отмечено увеличение доли пациентов с жалобами на регургитацию (до 16%). Установлено, что еженедельные и ежедневные симптомы значительно влияют на трудоспособность населения и ухудшение качества жизни больных. Особая роль в этой ситуации принадлежит ночным проявлениям ГЭРБ. Отмечено увеличение распространенности рефлюкс-эзофагита с возрастом. Мужчины более подвержены формированию пищевода Барретта и аденокарциномы, по сравнению с женщинами (в среднем соотношение составляет 8:1). Установлена четкая взаимосвязь ГЭРБ и ожирения [187].

В систематическом обзоре распространенности ГЭРБ у населения Мексики установлено, что еженедельные изжога и регургитация встречаются в 12,1% случаев, ежедневные симптомы наблюдаются у 1,2% больных и 49,1% опрошенных имеют проявления заболевания не реже одного раза в месяц. В данной популяции также отмечено наиболее частое распространение регургитации и горечи во рту по сравнению с изжогой, и выявлено увеличение доли мужчин с высоким уровнем образования и достатка, имеющих симптомы ГЭРБ [118, 158].

Наиболее значимыми факторами риска развития заболевания у мексиканцев названы: наследственность, ожирение, курение, алкоголь и беременность [187].

Распространенность ГЭРБ в Латинской Америке по данным систематического обзора 8 исследований, составила от 3 до 11,6% [245].

До 2004 года ГЭРБ считалась редким явлением в азиатских странах по сравнению с западными. Согласно последнему азиатско-тихоокеанскому консенсусу, отмечается неуклонный рост данной патологии у лиц азиатской принадлежности достигая 18,7%-25% [70].

Ведущим фактором риска развития и прогрессирования ГЭРБ, в том числе его эрозивной формы, обозначено повышение индекса массы тела более 25 (вес (кг)/рост (м²))[104, 130, 238, 257, 265].

В 2018 году проведен систематический обзор и мета-анализ исследований по распространенности симптомов ГЭРБ в мире. Проанализировано 102 исследования в 108 отдельных популяциях, включивших 460 984 субъекта. Распространенность симптомов заболевания варьировала в зависимости от страны (от 2,5% в Китае до 51,2 в Греции) и критериев, используемых для определения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. В исследованиях, где критерием включения являлись еженедельные симптомы (изжога и регургитация), распространенность заболевания составила 13,3% (95% ДИ от 12,0% до 14,6%). Частота встречаемости ГЭРБ была выше у лиц старше 50 лет (ОШ 1,32; 95% ДИ от 1,12 до 1,54), курильщиков (ОШ 1,26; 95% ДИ от 1,04 до 1,52); пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП/аспирина (ОШ 1,44; 95% ДИ от 1,10 до 1,88) и лиц с ожирением (ОШ 1,73; 95% ДИ от 1,46 до 2,06) [149].

В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18-46%, при этом, у 45-80% больных обнаруживают эзофагит. В общей популяции населения частота встречаемости эрозивного эзофагита оценивают в 5-6%, при этом у 65-90% больных выявляется эрозивный эзофагит А и В степеней согласно Лос-Анджелесской классификации, у 10-35% - эзофагит в стадии С и D [3]. В метаанализе 11 исследований – 47247 респондентов, были показаны значительные

вариации еженедельных симптомов изжоги и регургитации в России (от 6,4% до 23,6%, что в среднем составило 14,5%) [50].

В России также отмечается рост заболеваемости ГЭРБ, как и в мире [262]. За 13-летний период с 2000 по 2013 гг. наличие еженедельной изжоги и/или регургитации у лиц в центральном районе Санкт-Петербурга увеличилось с 17,8% до 22,5% (различия статистически значимы), также возросло количество случаев пищевода Барретта [50]. Российскими авторами среди факторов риска развития ГЭРБ отмечены: наследственность, возраст, употребление кофе и ожирение [27, 38].

До настоящего времени на территории Забайкальского края не проводились эпидемиологические исследования, посвященные изучению распространенности заболевания в общей популяции. Имеется единичная работа Е.В. Лузиной и соавт. (2014 г.), в которой изучалась частота встречаемости симптомов изжоги у больных различного терапевтического профиля, находящихся как на стационарном, так и амбулаторном лечении в медицинских организациях г. Читы. В работе использовался опросник GerdQ. Установлено, что симптомы заболевания имели 32,9% пациентов [41].

Учитывая отсутствие эпидемиологических данных о распространенности ГЭРБ в регионе, этническую особенность местного населения (на территории Края проживают коренные народности – буряты и лица не бурятской этнической группы (европеоиды), имеется необходимость проведения данных исследований.

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом обследовании, включает простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Степень тяжести эрозивного эзофагита может быть различной. Эндоскопическая диагностика воспалительных эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода не создает трудностей даже для начинающих эндоскопистов. Экссудативные и не экссудативные эрозии пищевода очень хорошо идентифицируются за счет контраста между утолщенной жемчужно-белой слизистой пищевода и ярко-розовыми дефектами слизистой разной протяженности и конфигурации. В зависимости от стадии воспаления эрозии пищевода могут

содержать на своей поверхности фибриновый экссудат. Более незлокачественные осложнения ГЭРБ, такие, как язвенные дефекты и рубцовые изменения, также хорошо заметны на слизистой оболочке (СО) пищевода. Сложность возникает при интерпретации эндоскопических проявлений в соответствии с существующими современными классификациями эрозивного эзофагита (ЭЭ). В настоящее время имеется около 30 различных классификаций эзофагитов, из которых в мире наибольшее распространение получили четыре (Савари-Миллера, Лос-Анджелесская, классификация MUSE, Хетцеля-Дента). В 2004 году в нашей стране было проведено исследование по изучению статистики применения классификаций ЭЭ. В России, как и во всем мире, предпочтение отдается классификации Савари-Миллер – 61% и Лос-Анджелесской классификации – 36%. Классификация MUSE и Хетцеля-Дента не используются вовсе, но в 14% применяются классификации, созданные внутри страны и получившие некоторую известность [24].

Эрозивный эзофагит является частым пищеводным проявлением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Он отмечается у 20-40% больных ГЭРБ. У представителей различных этнических групп Северной Америки частота встречаемости ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом эзофагита составляет 23% [126]. При наличии симптомов диспепсии эрозивное повреждение слизистой оболочки пищевода выявляется у 43,4% жителей Канады [266]. Реже эрозивный эзофагит встречается в японской популяции (7,1-16%) [137]. В последнем Индийском консенсусе, посвященном диагностике и лечению ГЭРБ, распространенность эрозивного эзофагита в Индии обозначена менее 10% [168].

Данные о распространенности эрозивного эзофагита в России немногочисленны и противоречивы. В отдельных работах выявление эзофагита при эндоскопическом исследовании варьирует от 2,6 до 13% [43]. Единичные работы посвящены изучению изменений слизистой оболочки пищевода в России с учетом этнической принадлежности. В работе Василевского Д.И. и соавт., которые изучали распространенность эрозивного эзофагита у жителей Ленинградской области (исследование проводилось у европеоидов), распространенность патологии составила 4,9% [43]. На территории Забайкальского края не проводилось

изучение частоты встречаемости эрозивного эзофагита с учетом этнического состава населения, поэтому работы в этом направлении являются весьма интересными.

1.2. Роль зондовых методов исследования в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В современной практической гастроэнтерологии и функциональной диагностике кислото-зависимых заболеваний (КЗЗ) (рефлюкс-эзофагит, хронический активный гастрит (гастродуоденит), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) широкое распространение получило исследование желудочной секреции для определения функционального состояния желудка. Изучение нарушений желудочной секреции играет большую роль в рациональном выборе наиболее эффективных индивидуальных схем лечения, в том числе включающих средства, регулирующие кислотность желудка [56].

На ранних стадиях диагностика ГЭРБ основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины, и при необходимости проводят дополнительные методы исследования. К ним относят: эндоскопическое исследование с проведением гистологической диагностики биоптата слизистой оболочки (СО) пищевода; манометрию высокого разрешения; рентгенологическое исследование, которое позволяет обнаружить ГПОД, диффузный эзофагоспазм, стриктуры пищевода, короткий пищевод, и зондовые методы диагностики (рН-метрия, рН-импедансометрия) [21].

Основным методом диагностики гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) служит суточная рН-метрия. Исследование можно проводить как амбулаторно, так и в стационаре [21]. С помощью длительной рН-метрии пищевода представляется возможным определить наличие или отсутствие патологических кислых рефлюксов, оценить время экспозиции слизистой оболочки пищевода кислотой, сопоставить наличие рефлюкса с имеющимися симптомами. Ряд исследователей для оценки суточной рН-метрии применяют индекс DeMeester и Jonson, учитывающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования, а также при вертикальном и горизонтальном положении тела [47].

При проведении суточной рН-метрии у пациентов с КЗЗ важными показателями являются время рН в пищеводе менее 4 (в норме менее 6%) и показатель DeMeester. В норме показатель DeMeester составляет менее 14,72 Ед. Суточная рН-метрия имеет высокую чувствительность (88-95%) в диагностике ГЭРБ [21]. Однако традиционная рН-метрия признана идентифицировать только кислые рефлюксы (снижение внутрипросветного рН менее 4 Ед.), которые являются критерием наличия содержимого желудка в пищеводе. Этот условный порог (рН менее 4) значительно ограничивает использование рН-метрии для диагностики неких рефлюксов, когда рН забрасываемого в пищевод содержимого более 4. В связи с этим слабокислые и слабощелочные рефлюксы при проведении рН-метрии чаще всего остаются неучтенными. Суточная внутрипищеводная импеданс-рН-метрия лишена этого недостатка. В основу метода положено измерение сопротивления переменному электрическому току (импеданса), которое изменяется в случае ретроградного заброса в пищевод жидких или газообразных субстанций. Теоретически многоканальная импедансометрия пищевода позволяет фиксировать все эпизоды рефлюксов, включая рефлюксы жидкого, газообразного и смешанного содержимого. В комбинации с рН-метрией возможно характеризовать рефлюксы по уровню кислотности (кислый, слабокислый, слабощелочной), определять время осуществления химического и объёмного клиренса и, таким образом, назначать наиболее рациональную терапию [88]. В консенсусе по проблемам неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ), проходившем в 2009 году в городе Веве (Швейцария), показана целесообразность проведения 24-часовой внутрипищеводной рН-импедансометрии у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, у которых возникновение и сохранение симптомов возможно в ответ на физиологические слабокислые и газовые рефлюксы. Данная проблема является актуальной также для пациентов, страдающих гипо/анацидными состояниями после операций на желудке или вследствие атрофического гастрита, у которых рН желудочного содержимого близок к нейтральным и слабощелочным значениям [54].

Чувствительность и специфичность многоканального импеданс-рН-мониторинга в диагностике ГЭР была продемонстрирована при сравнении с видеофлюороскопией пищевода ($r=0,89$; $p<0,0001$) [236]. Показано, что комбинированный импеданс-рН-мониторинг выявляет 96% всех рефлюксов, определённых с помощью остальных методов, рН-мониторинг – 76% [247]. Он дает возможность наряду с кислыми, выявлять слабокислые ($4<pH<7$), слабощелочные ($pH>7$), а также жидкие и газовые рефлюксы, оценивать уровень распространения рефлюкса, длительность воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода [85, 91] и выявить связь рефлюксов с симптомами ГЭРБ (индекс симптом, индекс чувствительности к симптому, индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса).

Суточная импеданс-рН-метрия является удобным и достоверным методом для проведения дифференциации между пациентами с функциональными заболеваниями пищевода и больными неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [87, 103].

В настоящее время активно изучается возможность использовать данный метод для диагностики внепищеводных симптомов заболевания. Например, Yusuf S Sakin и соавт. (2017 г.) предложили в качестве показателя ларингофарингеального рефлюкса использовать отношение импеданса проксимального и дистального отделов пищевода [259]. Проводятся исследования по изучению характера рефлюксата и воздействия болюса на пищевод у пациентов с поражением ЛОР-органов [206]. Однако данные работы носят единичный характер и требуется продолжить изучение возможности использования импеданс-рН-метрии как с точки зрения метода диагностики ГЭРБ, так и внепищеводных проявлений заболевания.

1.3. Роль полиморфизма генов ИЛ-1 β T511C и T31C в развитии и прогрессировании ГЭРБ

ГЭРБ – многофакторное заболевание. Ведущим патогенетическим механизмом его возникновения является патологический ГЭР. Частый и длительный контакт рефлюксата со СО пищевода приводит к развитию воспалительных изменений в ней, в том числе с формированием эрозий и язв,

преимущественно в дистальной его части. На развитие ГЭРБ и ее осложнений оказывают влияние и свойства рефлюксата. При кислотном рефлюксе повреждающее действие на слизистую оболочку обусловлено действием пепсина и соляной кислоты (выраженность повреждений зависит от уровня рН в пищеводе в течение суток), при щелочном рефлюксе – желчных кислот и ферментов поджелудочной железы. В основном пищевод Барретта ассоциирован с щелочным или смешанным рефлюксом [9].

В последние годы патогенетические механизмы развития ГЭРБ и ее осложнений рассматриваются на тканевом и клеточном уровне. При изучении повреждений слизистой оболочки пищевода учитывается развитие воспаления, реализуемое через широкий спектр биологических медиаторов, включающих в себя вазоактивные амины и пептиды, компоненты комплемента, протеолитические ферменты, цитокины, факторы роста, продуцируемые как клетками иммунной системы (макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами), так и неиммунными – эпителиальными, мезенхимальными клетками [33].

При неэрозивной рефлюксной болезни не выявляются изменения слизистой оболочки пищевода, однако наблюдаются изменения в содержании про- и противовоспалительных цитокинов в СО пищевода. Влияние провоспалительных цитокинов на развитие неэрозивной рефлюксной болезни было показано в исследовании Н. Isomoto и соавт., которые изучали взаимосвязь уровня интерлейкина 8, хемоаттрактанта моноцитов, интерлейкина 1-β (ИЛ-1В) в слизистой оболочке пищевода и повторение симптомов рефлюкса. В исследовании выявлена значительная положительная связь между уровнем цитокинов в слизистой оболочке и рецидивами симптомов заболевания [144]. Известно, что интерлейкин 1 бета в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori* способны оказывать протективное влияние в отношении развития ГЭРБ [20]. В более поздних работах также указывается роль провоспалительных цитокинов в развитии заболевания [214].

ГЭРБ – это состояние, связанное не только с эзофагитом, но и моторными нарушениями. Последние данные свидетельствуют о том, что провоспалительные

цитокины, такие как ИЛ-1В и интерлейкин 6 (ИЛ-6), могут быть причастны к снижению сократимости пищевода [160]. В связи с участием цитокинов в развитии ГЭРБ исследование полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов может быть полезным для более детального понимания молекулярных механизмов развития и прогрессирования заболевания с дальнейшим подбором таргетной терапии.

Нами проведен поиск в базах данных медицинской литературы PubMed и Medline по ключевым словам: gastroesophageal reflux disease, polymorphism, interleukin 1, interleukin receptor antagonist, Helicobacter pylori. В научной электронной библиотеке Elibrary.ru выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. В настоящий обзор включали оригинальные статьи с результатами клинических исследований, систематические обзоры и метаанализы. Публикации, посвященные клиническим наблюдениям, служили критерием исключения. Всего отобрано 21 исследование, включая два метаанализа, посвященных изучению полиморфизма ИЛ-1 β в развитии и прогрессировании патологии верхних отделов ЖКТ.

Большинство исследований, посвященных изучению роли полиморфизма ИЛ-1 β в развитии и прогрессировании ГЭРБ, проведено с учетом наличия или отсутствия у пациента инфекции Helicobacter Pylori в желудке [95, 163, 164, 173]. У пациентов, не инфицированных Н.р., было обнаружено, что генотип ИЛ-1 β 511Т/Т, ИЛ-1 β 31С/С ассоциируется с высоким риском развития осложненного течения ГЭРБ [163, 164]. Однако в когортном исследовании, посвященном пациентам с рефлюкс-эзофагитом, имеющих положительный профиль Н.р., показаны обратные результаты. В исследовании из Японии, проведенном на 320 пациентах (280 из них имели положительный дыхательный тест с мочевиной, 112 – не имели хеликобактериоза), было выявлено, что рефлюкс-эзофагит и симптомы ГЭРБ чаще имели Н.Рylogi-отрицательные пациенты ($p < 0,05$). Больные с положительным дыхательным тестом чаще имели атрофию тела желудка ($p < 0,05$). Н.Рylogi-положительные пациенты по воспалительному аллелю ИЛ-1 β 511*Т имели более низкий риск развития рефлюкс-эзофагита и симптомы ГЭРБ по

сравнению с гомозиготами по ИЛ-1 β 511*С аллелю. На основании полученных данных, авторами сделаны выводы о том, что провоспалительный генотип ИЛ-1 β связан с повышенным риском атрофии слизистой оболочки желудка и низким риском ГЭРБ [171]. Аналогичные результаты получены учеными из Турции и Индии [173, 174].

Исследование полиморфизма ИЛ-1 β 31С/Т, проведенное в Бразилии на 98 больных ГЭРБ и у 285 лиц группы контроля, показало, что генотип ИЛ-1 β 31С/С у Н. Pylori-отрицательных пациентов имеет обратную связь с ГЭРБ [163].

Заболевания пищевода зачастую протекают на фоне изменений в слизистой оболочке желудка. Эту зависимость отслеживают многие авторы. Проведены исследования, посвященные изучению роли полиморфизма провоспалительных цитокинов у пациентов с ГЭРБ с одновременной оценкой влияния заболеваний желудка на развитие патологии в пищеводе. В работе из Кореи были выдвинуты предположения о том, что за счет синтеза ИЛ-1 слизистой оболочкой желудка происходит изменение выработки соляной кислоты с уменьшением риска развития ГЭРБ. Исследована взаимосвязь уровня ИЛ-1 в слизистой оболочке желудка с генотипами ИЛ-1 β 511 Т/С и различными клиническими вариантами ГЭРБ. Получены значимые различия по полу, индексу массы тела и хеликобактериозу у пациентов с эрозивным эзофагитом (n=44) по отношению к контролю. В тоже время, группа пациентов с генотипом ИЛ-1 β 511Т/Т имела более высокий уровень ИЛ-1 β в слизистой оболочке желудка, чем лица с генотипом ИЛ-1 β 511С/С (112,4 \pm 14,3 пк/мг и 59,5 \pm 11,6 пк/мг, p=0,011). При этом уровень ИЛ-1 β был ниже у больных с эрозивным эзофагитом, чем в группе контроля, минимальными изменениями слизистой оболочки пищевода и неэрозивной рефлюксной болезнью (52,00 \pm 9,9, 107,8 \pm 12,6, 103,1 \pm 13,5 и 83,8 \pm 0,079 пг/мг, p<0,05) [235].

В доказательство общности патогенетической роли полиморфизма интерлейкина 1 бета у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка рядом авторов выявлена зависимость данных генетических изменений с развитием, в том числе, аденокарциномы желудка.

Изучение взаимосвязи между уровнем ИЛ-1 β и полиморфизмом ИЛ-1 с развитием мультифокальной атрофии слизистой оболочки желудка было проведено на 179 афроамериканцах и 97 европеоидах. В данной работе обнаружена значительная связь между носительством ИЛ-1 β 3954Т и мультиатрофическим гастритом [77]. Исследование, проведенное в Германии на 278 пациентах (212-европеоидов, 66-азиатов), подтвердило ранее полученные данные о том, что генотипы ИЛ-1 β 511С/Т, -31С/Т не связаны с повышением риска атрофического гастрита и не могут быть использованы как прогностические факторы [180].

В исследовании из Калифорнии у СagA-положительных респондентов (166 пациентов с аденокарциномой желудка и 536 – группы контроля) было показано, что как аллель ИЛ1RN2, так и СagA-положительный профиль являются независимыми факторами риска развития некардиального рака желудка [164]. Позже данное исследование было продолжено и расширено. Изучались полиморфизм цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RN, ИЛ-4, ИЛ-4R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 α , и фактора некроза опухоли с параллельным исследованием *H. Pylori* и СagA. Приняли участие 248 пациентов с аденокарциномой желудка и 770 человек группы контроля. Установлено, что генотип ИЛ1RN2/2 связан с повышенным риском некардиального рака желудка у *H. Pylori*-позитивных больных [113]. Риск рака желудка у носителей аллеля ИЛ1RN*2 также был выявлен в исследовании из Италии, кроме того, установлена значимая связь с аллелем ИЛ-1 β 31*Т. Анализ гаплотипов показал повышение риска рака желудка при гаплотипе ИЛ1RN*2/ИЛ-1 β 31*Т [175]. Однако в другом исследовании из Италии, в котором изучали полиморфизм ИЛ-1 β , ИЛ-1RN, ФНО-альфа у респондентов из Северной Италии (Павия/Болония) и Южной Италии (Сан-Джовани, Ротондо) установлено, что в южной популяции гаплотип ИЛ-1 β 31*С/ИЛ-1RN*2 выполняет защитную роль от рака желудка и не было получено различий в частотах генотипа и аллелях в локусах ИЛ-1 β 511С/Т, ИЛ-1RN1/2 и ФНО-альфа [175]. Противоположные данные получены в Таиланде и Мексике, авторами показана значимая связь между риском развития аденокарциномы желудка и аллелем ИЛ-1 β 31*С [114, 242]. В ряде работ, посвященных изучению взаимосвязи между полиморфизмом гена ИЛ-1 и

антагониста рецептора ИЛ-1 у хеликобактер-инфицированных пациентов, не было получено различий между группой контроля и больными раком желудка [181, 182]. Однако в метаанализе включившем 18 исследований по ИЛ-1 β 511, 21 исследование по ИЛ-1 β 31, 10 исследований ИЛ-1 β 3954 и 20 исследований ИЛ-1RN было показано, что аллель ИЛ-1 β 511*Т и ИЛ-1RN*2 значительно связаны с повышенным риском развития аденокарциномы некардиального типа. Ведущую роль данные аллели имели чаще у европеоидов, чем у азиатов [76]. В более поздней работе из Казахстана, в которой изучалась взаимосвязь полиморфизма провоспалительных цитокинов с развитием рака желудка у *H. Pylori*-позитивных пациентов, установлено, что гаплотип ИЛ-1 β 511*Т/ИЛ-1 β 31*С/ИЛ-1RN*2 и инфекция *H. Pylori* являются независимыми факторами, повышающими риск развития гастрита и аденокарциномы желудка [183].

В настоящее время становится понятным, что полиморфизм ИЛ-1 β и ИЛ-1RN играют роль в патологии пищевода и желудка и данные последних работ, посвященных изучению полиморфизма провоспалительных цитокинов у пациентов с ГЭРБ, учитывают, в том числе, и состояние слизистой оболочки желудка. Можно предположить, что полиморфизм генов ИЛ-1 β и антагониста рецептора интерлейкина может играть роль не только в развитии ГЭРБ, но и иметь более широкое значение, как фактор, способствующий прогрессированию воспаления и формированию метаплазии как в желудке, так и пищеводе, однако в настоящее время работы в этом направлении имеют противоречивый характер.

Учеными из Тайваня было показано, что генотипы ИЛ-1 β 511Т/Т и аллель ИЛ-1 β 31С связаны с повышенным риском рефлюкс-эзофагита, при этом не выявлено зависимости с инфекцией *H. Pylori* [151]. В Чешском исследовании, посвященном изучению генотипов и гаплотипов ИЛ-1 α 889С/Т, ИЛ-1 β 511С/Т, ИЛ-1 β 3953С/Т и ИЛ-1RN1/2, проведенном на 333 пациентах с ГЭРБ и 165 – контроля, установлено, что гаплотипы ИЛ-1 могут быть связаны с восприимчивостью к ГЭРБ, развитием рефлюкс-эзофагита и пищевода Барретта [79]. Однако в метаанализе, направленном на выявление ассоциации между полиморфизмом ИЛ-1 β 511С/Т и риском развития ГЭРБ, в который отобрали 8 исследований, 1119

пациентов с ГЭРБ и 1428 – группы контроля, не выявлено определенной ассоциации между изученными аллелями и генотипами и предрасположенностью к ГЭРБ (аллель Т против С ОШ=0,98, 95% ДИ 0,79-1,0; генотип Т/Т против С/С ОШ=0,91, 95%ДИ 0,64-1,28) [167].

В то же время в работах, посвященных изучению цитокинового профиля у пациентов с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода, была показана роль Т-хелперов в инициации эзофагита. При развитии аденокарциномы пищевода значительно возрастает уровень как про- так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО, ИНФ-гамма, ИЛ-2, ИЛ-10) [125]. Известно, что системное воспаление связано с неблагоприятным прогнозом рака. Так, у пациентов с АКП на фоне повышения в опухолевой ткани уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа) отмечается повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. При этом избыточная экспрессия опухолевой тканью ИЛ-1 β является потенциально независимым фактором, влияющим на системное воспаление, которое в свою очередь связано с уменьшением выживаемости [74]. Можно предположить, что полиморфизм ИЛ-1 способен быть самостоятельным фактором риска неблагоприятного течения ГЭРБ, в том числе с развитием аденокарциномы пищевода. Так, в работе ученых из Японии показано, что аллель ИЛ-1 β 511*Т и генотип ИЛ-1 β 511Т/Т встречаются значительно чаще при рефлюкс-эзофагите, чем в контрольной группе и у пациентов с раком желудка [216]. В то же время в Индии при изучении полиморфизма ИЛ-1 β 511и ИЛ1RN у пациентов с АКП установлено, что генотип ИЛ1В-511Т/Т генотип и гаплотип ИЛ-1 β 511Т/ТИЛ-1RN1/1 показали низкий риск развития патологии (ОШ=0,27, ДИ 95% 0,11-0,62, $p=0,002$ и ОШ=0,462, ДИ 95% 0,53-0,845, $p=0,01$) [133].

Таким образом, имеются спорные данные о взаимосвязи полиморфизма ИЛ-1 β с течением и прогрессированием ГЭРБ. Работы в этом направлении должны быть продолжены. Известно, что лишь 50% ГЭРБ ассоциировано с кислым желудочным содержимым, около 40% поражений пищевода приходится на смешанный рефлюкс (слабокислый) и 10% случаев заболевания связано с забросом желчных кислот в пищевод и формированием слабощелочного рефлюкса [17]. При

этом именно щелочной характер рефлюксата связан с высоким риском формирования пищевода Барретта и повышением риска развития аденокарциномы [17]. Работ, посвященных изучению полиморфизмов генов про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с различными типами рефлюкса в доступной литературе не обнаружено, что диктует необходимость изучения полиморфизмов ИЛ-1 β не только у лиц, имеющих изменения в желудке и *Helicobacter Pylori*, но и с учетом характера рефлюксата в пищевод.

1.4. Роль полиморфизма генов интерлейкина 10 G1082A в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта

ИЛ-10 – противовоспалительный, иммуносупрессивный цитокин, продукт гена человека ИЛ-10. Данный цитокин имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессивным эффектом: подавляет пролиферацию и активность Т-клеток, продукцию синтеза ряда цитокинов, снижает активность макрофагов и моноцитов. Снижает активность Th-1 в большей степени, чем Th-2. ИЛ-10 может стимулировать синтез иммуноглобулина Е. У человека ген ИЛ-10 находится на хромосоме 1 и содержит 5 экзонов: -3575, 2763, -1082, -819 и 592. Проведены исследования по изучению трех промоторных полиморфизмов - 592С/А, -819 (С/Т), и 1082 (А/Г) с восприимчивостью к разным заболеваниям [11]. Кроме того, известно, что полиморфные варианты ИЛ-10 rs1800896 способствуют повышению синтеза интерлейкина 10 [162]. В базе данных PubMed.gov по запросу «полиморфизм гена интерлейкина 10» за период с 1992 по 2021 годы выявлено 2327 результатов. Мы отбирали лишь исследования систематические обзоры и метаанализы, посвященные заболеваниям желудочно-кишечного тракта. В 2017 году Hongmei Zhou и соавт. провели метаанализ по изучению связи полиморфизма rs 1800896 гена ИЛ-10 и развития острого панкреатита. Всего авторами было выявлено семь исследований случай-контроль с участием 1427 пациентов и 1511 лиц группы контроля. Результаты исследования доказали наличие связи между данным полиморфизмом и повышенным риском развития острого панкреатита [178]. Проводятся исследования по изучению роли полиморфизма генов ИЛ-10 592 А/С, ИЛ-10 819 С/Т и ИЛ-10 1082 А/Г у пациентов с циррозом печени. Показано,

что лица с аллелем ИЛ-10 1082G имели несколько повышенный риск развития цирроза печени (ОШ 2,14; 95% ДИ 0,97-1,68). Полиморфные локусы ИЛ-10 592 А/С и 819 С/Т не играли роли в развитии цирроза печени [177]. Yong-Gang Wei и соавт. (2011 г.) провели мета-анализ с целью определения роли полиморфизма генов ИЛ-10 в формировании гепатоцеллюлярной карциномы. В исследование включено 7 работ суммарно содержащих 1012 пациентов с ГЦК и 2308 лиц контроля. Определена лишь возможная роль полиморфного локуса 592 А/С в развитии ГЦК у азиатов и не обнаружено связи между заболеванием и полиморфизмами генов ИЛ-10 1082 G/A и 819 T/C [176]. В настоящее время имеется большое количество работ по изучению роли полиморфного локуса G1082A ИЛ-10 в формировании рака желудка. Так в метаанализе, включившем 20 исследований, было показано, что генотипы ИЛ-10 G1082G и G1082A могут выступать факторами риска развития аденокарциномы желудка [59].

В 2018 году опубликован следующий систематический обзор, посвященный данной проблеме. Он включил 30 исследований случай-контроль с 6101 пациентом и 8557 респондентами группы контроля. Установлено наличие связи между полиморфизмом гена ИЛ10 G1082A и риском рака желудка. У пациентов с аллелем G (ОШ 1,305; 95% ДИ 1,076-1,584; $p=0,007$), у гетерозигот G/A, против A/A (ОШ 1,252; 95% ДИ 1,252-1,54; $p=0,011$) и модели G/G+G/A против A/A (ОШ 1,264; 95% ДИ 1,053-1,516; $p=0,01$) риск развития рака желудка был выше, чем в группе контроля. При этом более значимые результаты получены для азиатской этнической подгруппы [78]. Кроме того, показано, что данный полиморфный локус ИЛ-10 имеет ассоциацию с риском смертельного исхода при раке желудка [218]. В 2014 Chunxue Li и соавторы в своем систематическом обзоре проанализировали роль полиморфного локуса G1082A ИЛ-10 в развитии рака пищеварительной системы. Оказалось, что данный полиморфизм играл существенную роль в увеличении риска развития рака желудка [256]. Изучение роли полиморфизма гена ИЛ-10 G1082A проводилось и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эти данные систематизированы в метаанализе, включившем 18 исследований случай-контроль и 17585 субъектов, не выявлено связи между

полиморфизмом данного цитокина и развитием язвенного колита. Однако у пациентов с болезнью Крона полиморфный локус G1082A ИЛ-10 был связан с увеличением риска развития заболевания [179], в то же время у пациентов с синдромом раздраженного кишечника полиморфизм гена ИЛ-10 G1082A не отличался от показателей в контрольной группе [161]. Изучение полиморфизма ИЛ-10 G1082A у пациентов с целиакией не выявило зависимости развития заболевания с полиморфными вариантами данного гена [84]. Исследователями из Китая проведен метаанализ по изучению функциональных полиморфных вариантов гена ИЛ-10 у пациентов с раком пищевода, носоглотки и полости рта. Авторами отобрано 10 исследований «случай-контроль» с объемом выборки более 4600 субъектов. Установлено, что ИЛ-10 rs 1800896 A/G имеет значительную связь с повышенным риском рака пищевода в рамках аллельных и доминантных моделей [194]. Необходимо отметить, что, как и при синдроме раздраженного кишечника, так и при функциональной диспепсии не выявлено ассоциаций между заболеванием и полиморфизмом ИЛ-10 rs1800896 [148]. Возможно, что имеющиеся генетические особенности способствуют развитию ГЭРБ по неблагоприятному пути, с формированием риска развития злокачественного процесса. В работе L M G Moons и соавт. (2008 г.) была показана возможность участия комбинированного генотипа ИЛ-12 β 1188A/A и ИЛ-10 1082AA или A/G в формировании рефлюкс-эзофагита (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,05-1,85; p=0,011) [62]. Была предпринята попытка определения генетических вариантов неблагоприятного течения ГЭРБ, одним из таких факторов являлся полиморфизм генов ИЛ-10 [198], однако для получения достоверных результатов требуется продолжить проведение исследований с последующим систематическим обзором полученных данных. Нами не обнаружено работ по изучению полиморфизма генов ИЛ-10 в зависимости от типа рефлюкса в пищевод.

Таким образом, полиморфизм генов ИЛ 10 G1082A характерен для органической, а не функциональной патологии ЖКТ. Он является неблагоприятным предиктором развития заболевания с возможной трансформацией в онкологический процесс. Имеются единичные работы по

изучению данного полиморфизма у пациентов с ГЭРБ. Отсутствуют работы по изучению полиморфизма ИЛ-10 в зависимости от характера рефлюксата, что требует дальнейшего проведения исследований.

1.5. Роль полиморфизма генов интерлейкина 12 A1188C, как предиктора заболеваний желудочно-кишечного тракта

Интерлейкин 12 представляет собой противовоспалительный цитокин, который играет ключевую роль в стимулировании иммунного ответа Th1 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [251]. Интерлейкины представляют собой малые молекулы, которые можно использовать в качестве иммуномодуляторов. ИЛ-12 может выступать кандидатом для иммунотерапии онкологических заболеваний, поскольку играет важную роль в развитии противоопухолевого иммунного ответа. Известно, что ИЛ-12 способствует эффективному разрушению раковых клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Полиморфизм генов ИЛ-12 β может модулировать предрасположенность к злокачественным образованиям и, следовательно, иметь прогностическое значение. Известно, что полиморфизм гена ИЛ-12 β A1188C способен активировать синтез ИЛ-12 [279].

В базе данных NCBI по запросу «interleukin 12 gene polymorphism» найдено 552 источника. Для обзора нами отобраны исследования «случай-контроль», систематические обзоры и метаанализы, посвященные изучению полиморфизма ИЛ-12 β A1188C у пациентов с заболеваниями ЖКТ.

При изучении роли данного полиморфизма у пациентов с синдромом раздраженного кишечника не было выявлено значимых ассоциаций с заболеванием [190]. Роль полиморфизма ИЛ-12 β A1188C изучалась и у пациентов с язвенной болезнью желудка, где также полиморфный локус ИЛ-12 β не показал себя как предиктор заболевания [191].

Полиморфизм гена ИЛ-12 β rs3212227, по результатам метаанализа семи исследований, включающих более 5500 респондентов, определен как фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [82]. В тоже время у пациентов с колоректальным раком не выявлено зависимости заболевания от данного полиморфизма [81]. Однако в более поздней работе «случай-контроль»,

проведенной на 247 пациентах с колоректальным раком и 236 лиц контроля было показано, что полиморфный вариант ИЛ-12 β A1188C может быть связан с развитием заболевания [172]. У пациентов с кардиальным раком желудка полиморфизм ИЛ-12 β rs3212227 являлся независимым фактором риска развития онкологического процесса [173].

Yi-Peng Тао и соавт. (2012 г.) в исследовании «случай-контроль», в котором приняли участие 426 пациентов с аденокарциномой пищевода и 432 практически здоровых респондента, изучали связь ИЛ-12 β rs 3212227 с раком пищевода. Авторами сделаны выводы о том, что при аденокарциноме пищевода (АКП) происходит снижение продукции ИЛ-12p40, при этом данный полиморфизм имеет прямую связь со снижением уровня цитокина [83].

В 2018 году Xiaohan Shi и соавт. был проведен метаанализ по изучению роли полиморфизмов генов ИЛ-12 в формировании риска развития онкологических заболеваний. Установлено, что ИЛ-12 β rs3212227 (AA по сравнению с AC + CC: P = 0,004; CC против AA + AC: P = 0,03; A против C: P = 0,007) увеличивал риск развития онкологических заболеваний. Авторами сделан вывод о возможности использования данных полиморфизмов, как биологических маркеров развития рака [252].

Таким образом, в настоящее время имеются единичные работы, посвященные изучению полиморфизма ИЛ-12 β A1188C у пациентов с заболеваниями пищевода. Не проводились работы по изучению роли данного полиморфного локуса в зависимости от типа рефлюкса. Учитывая разное прогностическое значение кислого, слабокислого и щелочного рефлюксов с точки зрения развития пищевода Барретта и АКП, исследования в этом направлении должны быть продолжены.

1.6 Роль полиморфного локуса C825T бета 3 субъединицы G-белка в развитии патологии пищеварительной системы

Эндоканнабиноидная система в основном состоит из эндогенно продуцируемых каннабиноидов, двух рецепторов, связанных с G-белком. Эта система также включает ферменты, ответственные за синтез и разложение эндоканнабиноидов, и молекулы, необходимые для их поглощения и транспорта. Данная система является ключевым модулятором физиологии желудочно-кишечного тракта, влияя на чувство сытости, иммунную функцию, целостность слизистой оболочки, перистальтическую активность, секрецию и висцеральные ощущения. Эндоканнабиноиды оказывают каннабимиметическое действие через два рецептора, сопряженные с G-белком (GPCR), каннабиноидные рецепторы 1 и 2 типа. Эти рецепторы экспрессируются как в центральной и периферической нервной системе, так и присутствуют в тканях и органах (печень, поджелудочная железа, кишечник). Эндоканнабиноидная система играет роль в регулировании моторики желудочно-кишечного тракта, влияет на висцеральную гиперчувствительность, секреторную активность ЖКТ и иммунные реакции [128].

В литературе обсуждается роль повышенной передачи сенсорных сигналов, как механизма развития клинических проявлений заболевания [143].

Гетеротримерные гуанин-нуклеотидсвязывающие белки (G-белки) служат для передачи сигналов от обширного набора рецепторов к эффекторным системам, включая ионные каналы и ферменты, которые изменяют скорость производства, высвобождения или деградации внутриклеточных вторичных мессенджеров [235]. Передача сенсорных сигналов находится под влиянием генетических факторов [201]. Одним из таких компонентов может быть полиморфизм гена бета 3 субъединицы G-белка (GN β 3).

В 2014 году был опубликован метаанализ, посвященный изучению полиморфизма GN β 3 в локусе C825T у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. В исследование было включено 7 работ «случай-контроль» с общим количеством респондентов более 1700 человек. Авторами не было обнаружено

значимых ассоциаций, данного полиморфного локуса с риском развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) [205].

У пациентов с функциональной диспепсией также проводились исследования по изучению роли данного полиморфизма гена GNB β 3. Так, в исследовании Gerald Holtmann и соавт. (2004 г.), которые изучали связь генотипа С825Т бета-3-субъединицы G-белка с функциональной диспепсией, обнаружено, что у пациентов с синдромом эпигастральной боли распространенность генотипа СС превышала таковую у пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом и в группе контроля [151]. В Японии также проводилось исследование полиморфного локуса С925Т GNB β 3 у пациентов с диспепсией. Пациентов подразделили в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *Helicobacter Pylori* в желудке. В группе больных, страдающих диспепсией, ассоциированной с хеликобактериозом, была обнаружена слабая связь между гомозиготным белком GNB β 3 825Т и заболеванием (ОШ=1,65, 95% ДИ 0,87–3,13). В то время как у лиц, имеющих функциональную диспепсию, выявлено, что гомозиготный белок GNB β 3 825Т значительно увеличивал риск диспепсии (16,7% против 40,5%; СС против ТТ; ОШ=5,10, 95% ДИ 1,21-21,43, СС по сравнению с другими; ОШ=3,40, 95% ДИ 1,16–9,93 соответственно). Эта значимая связь сохранилась после проведения логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст (СС по сравнению с ТТ; OR = 5,73, 95% ДИ: 1,27-25,82, СС по сравнению с другими; OR = 3,08, 95% ДИ: 1,02-9,25) [155]. Изучение данного полиморфизма у пациентов с диспепсией проводилось и на американской популяции. Авторами также подтверждается наличие связи между заболеванием и генотипом GNB β 3 Т825Т [64].

Известно, что при развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) генетические факторы играют одну из ведущих ролей. Так, у гомозиготных близнецов чаще развивается ГЭРБ, по сравнению с дизиготными [170]. В настоящее время изучается роль генетических факторов в развитии слабости тонуса нижнего пищеводного сфинктера, медленном восстановлении слизистой оболочки, изменении состава или недостаточном клиренсе рефлюксата [186].

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни реакция пациента на заброс в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого является результатом передачи сенсорных сигналов [186]. Следовательно, полиморфизм гена GNB β 3 C825T может быть ассоциирован с риском развития заболевания. В настоящее время в литературе имеются единичные работы, в которых показана роль данного полиморфного локуса у пациентов с ГЭРБ [143, 147], учитывая недостаточный накопленный опыт, работы в этом направлении должны быть продолжены.

1.7 Роль полиморфизма генов цитохрома P 450 в метаболизме ингибиторов протонной помпы, возможность терапевтического использования

Цитохромы P450 составляют семейство ферментов, *которые* отвечают примерно за три четверти всех реакций метаболизма лекарственных средств. Существует много изоформ цитохрома P450, но большинство реакций осуществляется CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 [277]. Изофермент CYP2C19 играет важную роль в обеспечении эффективности и безопасности многих лекарств [250], в частности, ингибиторов протонной помпы [277]. ИПП являются базисными препаратами для лечения КЗЗ. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность данной группы препаратов, у части пациентов не наблюдается адекватного ответа или развиваются нежелательные явления, связанные с лечением. Вариабельные реакции пациентов на ИПП частично можно объяснить полиморфизмом генов, кодирующих CYP450 (CYP2C19) [125].

Известно, что эффективность кислотосупрессивного эффекта ИПП тесно связана с изменением фармакокинетических параметров данного класса препаратов, в частности площади под кривой зависимости концентрации в сыворотке от времени (AUC) [245, 273]. Причины различной эффективности ИПП разнообразны и включают генетические и негенетические факторы. К негенетическим факторам относят назначение ИПП по отношению к приему пищи, совместное применение с другими антисекреторными веществами (блокаторы гистаминовых рецепторов) [249, 189]. ИПП преимущественно метаболизируются CYP2C19, и в меньшей степени CYP3A4. К факторам, влияющим на активность CYP2C19, относят возраст [276], межлекарственные взаимодействия,

полиморфизм генов, кодирующих данный изофермент. Полиморфизм генов CYP2C19 является одним из самых значимых факторов изменения фармакокинетики ИПП [111].

Известно, что CYP2C19 отвечает более чем за 80% метаболизма омепразола, лансопразола и пантопразола [212], около 70% декслансопразола и эзометпразола [253]. Рабепразол неферментативно превращается в тиоэфир, при этом CYP2C19 и CYP3A4 вносят меньший вклад в его метаболизм в печени [156], и, следовательно, генетическая изменчивость CYP2C19 или лекарственные взаимодействия могут влиять на рабепразол не в той степени, чем у других ИПП. Таким образом, различия метаболической активности CYP2C19 связаны в основном с генетическими особенностями, что в итоге может повлиять на терапевтическую эффективность ИПП.

В зависимости от метаболической активности CYP2C19 пациенты могут быть разделены на сверхбыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные, медленные метаболизаторы [211]. Наиболее распространенный полиморфизм CYP2C19, который приводит к отсутствию функции – это CYP2C19*2 (rs 4244285), он способствует синтезу нефункционального белка [160].

Около 25-39% европеоидов и 60% азиатов имеют, по меньшей мере, одну копию бесполезного аллеля – промежуточные метаболизаторы [125, 214]. Медленные метаболизаторы несут две копии аллелей без функции CYP2C19. Среди европеоидов распространенность медленных метаболизаторов (PM) составляет около 2-5%, у азиатов до 15% [187]. Таким образом, большая часть людей имеет нарушенную способность метаболизировать ИПП, через CYP2C19.

Полиморфизм гена CYP2C19*3, так же, как и предыдущий полиморфный вариант, несет бесполезный аллель. Соответственно, гетерозиготы будут характеризоваться как промежуточные метаболизаторы (IM), а гомозиготы по *3 – как PM [98].

Полиморфизм CYP2C19*17 (rs12247560) способствуют повышенному клиренсу препаратов. Около 30% европеоидов и 2-4% азиатов имеют хотя бы одну копию CYP2C19*17 [110]. Лица с двумя копиями аллеля с нормальной функцией

классифицируются как нормальные метаболизаторы CYP2C19. Респонденты с одним нормальным аллелем являются быстрыми метаболизаторами, пациенты, имеющие две копии *17, классифицируются, как ультрабыстрые метаболизаторы. Повышенная активность аллеля *17 не компенсирует отсутствие функции *2 у лиц с диглотипом (*2/*17), которым присвоен статус IM [277].

В исследовании было показано, что AUC омепразола и лансопразола у PM была в 4-12 раз выше, чем у лиц с фенотипами нормальных метаболизаторов (NM) [277]. Аналогичные изменения AUC наблюдались после введения равных доз пантопразола. У медленных метаболизаторов площадь подкривой в 6 раз превышала таковую у нормальных и промежуточных метаболизаторов [140, 200]. Изучение AUC декслансопразола в зависимости от фенотипических вариантов CYP2C19 имеет ограниченные данные. Однако исследование из Японии свидетельствует о том, что фармакокинетика данного препарата зависит от полиморфизма гена CYP2C19 [211]. Для препаратов рабепразола и эзомепразола не исключается роль генотипа CYP2C19, однако она в меньшей степени действует на фармакокинетику ИПП [101, 103, 108, 209, 213].

С точки зрения терапевтического использования знаний фенотипических вариантов метаболизаторов CYP2C19, стандартное введение ИПП у IM и PM может быть достаточным для адекватного ингибирования кислоты. Пациентам с фенотипами NM, RM или UM могут потребоваться более высокие или частые дозы ИПП или лечение препаратом, в меньшей степени зависимым от метаболизма CYP2C19 [125].

Гентип CYP2C19 может влиять на терапевтические результаты ИПП. Эти данные были подтверждены в исследованиях, свидетельствующих об изменении уровня pH желудка, на фоне введения ИПП у лиц, относящихся к разным категориям метаболизаторов [101, 205, 255]. Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 на эффективность противорецидивной терапии было показано и у пациентов с ГЭРБ [107, 110, 171]. Имеются работы, свидетельствующие, что генотип PM ассоциирован с более низкой частотой эрадикации *H. Pylori* [124, 136].

Таким образом, проведение генотипирования у пациентов с КЗЗ может способствовать индивидуализированному, следовательно, более эффективному терапевтическому подходу.

В 2020 году было опубликовано руководство Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики по дозированию ИПП с учетом полиморфизма генов CYP2C19. После проведения систематического обзора литературы, посвященного связи между генотипами цитохрома P450 2C19 и метаболизмом, воздействием, эффективностью и побочными эффектами, определены и дополнены знания о быстрых, медленных и нормальных метаболиторах, см. таблицу 1[125].

Таблица 1

Фенотипы метаболиторов CYP2C19 с учетом генотипа/диплотипа

Прогнозируемый фенотип	Генотип	Примеры диплотипов
1	2	3
CYP2C19 сверхбыстрый метаболитор	Человек, несущий два аллеля повышенной функции	*17/*17
CYP2C19 быстрый метаболитор	Лицо, несущее один аллель нормальной функции и один аллель повышенной функции	*1/*17
CYP2C19 нормальный метаболитор	Человек, несущий два нормальных функциональных аллеля	*1/*1
CYP2C19 вероятный промежуточный метаболитор	Лицо, несущее один аллель нормальной функции и один аллель пониженной функции или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции или два аллеля пониженной функции	* 1/*9, *9/*17, *9/*9

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Промежуточный метаболизатор CYP2C19	Лицо, несущее один аллель нормальной функции и один аллель отсутствия функции или один аллель повышенной функции и один аллель отсутствия функции	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
CYP2C19, вероятно, плохой метаболизатор	Человек, несущий один аллель пониженной функции и один аллель отсутствия функции	*2/*9, *3/*9
CYP2C19 плохой метаболизатор	Человек, несущий два бесполезных аллеля	*2/*2, *3/*3, *2/*3

Обновлены рекомендации по назначению ИПП у пациентов с КЗЗ в зависимости от фенотипа метаболизатора, см. таблицу 2 [125].

Рекомендации по дозировке омепразола, лансопризола, пантопризола,
декслансопризола на основе фенотипа CYP2C19

CYP2C19 фенотип	Значение для фенотипических мер	Терапевтическая рекомендация	Классификация рекомендации - омепразол, лансопризол и пантопризол	Классификация рекомендации декслансопризол
1	2	3	4	5
CYP2C19 сверхбыстрый метаболитор	Снижение концентрации и ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19; повышенный риск терапевтической неудачи	Увеличьте начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Наблюдать за эффективностью	По желанию	По желанию
CYP2C19 быстрый метаболитор	Снижение концентрации и ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19; повышенный риск терапевтической неудачи	Принять стандартную начальную суточную дозу. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>Helicobacter pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью.	Умеренный	По желанию

1	2	3	4	5
<p>СУР2С19 нормальный метаболизатор</p>	<p>Нормальный метаболизм ИПП; могут иметь повышенный риск терапевтической неудачи по сравнению с РМ СУР2С19</p>	<p>Принять стандартную начальную суточную дозу. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H</i> <i>. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Наблюдать за эффективностью</p>	<p>Умеренный</p>	<p>По желанию</p>
<p>СУР2С19 вероятный промежуточный метаболизатор</p>	<p>Вероятно, повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM СУР2С19; вероятно , повышенный шанс эффективности и потенциальной токсичности</p>	<p>Принять стандартную начальную суточную дозу. При длительной терапии (> 12 недель) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за продолжающейся эффективностью.</p>	<p>Необязательно</p>	<p>Необязательно</p>

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Промежуточный метаболитатор CYP2C19	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19; повышенный шанс эффективности и потенциальной токсичности	Принять стандартную начальную суточную дозу. При длительной терапии (> 12 недель) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за продолжающейся эффективностью.	По желанию	По желанию
CYP2C19, вероятно, плохой метаболитатор	Вероятно, повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19; вероятно повышенный шанс эффективности и потенциальной токсичности	Принять стандартную начальную суточную дозу. При длительной терапии (> 12 недель) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за продолжающейся эффективностью.	Умеренный	Необязательно

1	2	3	4	5
СYP2C19 плохой метаболизатор	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM СYP2C19; повышенный шанс эффективности и потенциальной токсичности	Принять стандартную начальную суточную дозу. При длительной терапии (> 12 недель) и достижении эффективности рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за продолжающейся эффективностью.	Умеренный	По желанию

В настоящее время имеются данные о влиянии полиморфизма генов СYP2C19 на клинические исходы лечения ГЭРБ. В метаанализе Ichikawa и соавт. (2016 г.) была показана возможность неэффективной терапии ИПП у пациентов, имеющих NM генотип. Кроме того, пациенты с NM СYP2C19 имели более высокий риск рецидива заболевания по сравнению с PM (ОШ 10,3 95% ДИ 2,7–38,5; $p = 0,001$). Пациенты с фенотипом NM имели на 66% более высокий риск невосприимчивости к стандартным дозам ИПП по сравнению с PM (OR: 1,66 95% CI: 1,02–2,66, $P = 0,04$) [234]. В 2017 году L Hillman и соавт. был опубликован обзор медикаментозной терапии ГЭРБ, не отвечающей на ИПП. Известно, что до 40% пациентов с ГЭРБ сообщают о стойких симптомах заболевания, несмотря на терапию ИПП. Для анализа было отобрано 40 оригинальных исследований, посвященных влиянию генотипа СYP2C19 на эффективность терапии ИПП. В тринадцати работах сообщалось о влиянии генотипов СYP на метаболизм ИПП, демонстрируя более низкие скорости эндоскопического заживления у

экстенсивных метаболитов; однако результаты по генотипам были не значимы для пациентов, принимающих рабепразол и эзомепразол. Авторами сделан вывод о том, что применение препаратов, в меньшей степени зависящих от метаболизма через систему цитохрома P450, является наиболее простой мерой преодоления неэффективности или сниженной эффективности ИПП [63].

Yaseen B Perbtani и соавт. (2021г.) в своем исследовании по изучению вариабельности генотипа CYP2C19 у пациентов с рефрактерной ГЭРБ после пероральной эндоскопической миотомии показали, что истинная резистентность при лечении ГЭРБ развивается редко. Изучение генотипов CYP 2C19 с определением фенотипа метаболитов ИПП может предотвратить проведение ненужных антирефлюксных операций [109].

Elchynski AL и соавт. (2021 г.) в своей работе стремились определить потенциальную клиническую ценность панельного фармакогенетического тестирования у пациентов с ГЭРБ. В исследовании приняли участие 111 пациентов с ГЭРБ. У 71,2% больных были назначены дополнительные лекарственные препараты после проведения фармакогенетического тестирования [117].

На фоне длительного приема ИПП могут развиваться нежелательные явления. По данным нескольких наблюдательных исследований это могут быть инфекция, дисбаланс электролитов, гипомагнемия, заболевания почек, остеопороз, деменция [80, 193, 229, 230, 231, 232, 240, 241, 242].

Связь между приемом ИПП и развитием инфекционного процесса, включая респираторные и желудочно-кишечные инфекции, в том числе *Clostridium difficile*, вызывает серьезную озабоченность. Механизм развития данных побочных эффектов связывают с длительным кислотосупрессивным эффектом, что влечет за собой изменения кишечной флоры и микробиома в целом с ростом бактериальных патогенов [58, 122]. В метаанализе, включившем 43 исследования у пациентов, длительно принимающих ИПП, была выявлена связь с рецидивирующей хронической инфекцией *Clostridium difficile* [240]. Это побудило FDA опубликовать предупреждение о связи *Clostridium difficile* с использованием ИПП [135]. Имеются единичные работы, в которых подтверждается связь длительного

приема ИПП с другими кишечными инфекциями, помимо инфекции *Clostridium difficile* [86, 274].

Респираторные инфекции также могут быть связаны с длительным приемом ИПП. Метаанализ из 26 исследований показал увеличение риска внебольничной пневмонии на 49% [241]. Кроме того, показана связь приема ИПП с учащением инфекций верхних дыхательных путей и обострением астмы в педиатрической популяции [193].

Установлена связь приема ИПП с заболеваниями почек. В исследовании с периодом наблюдения 13,9 лет у пациентов с атеросклерозом (n=10439) распространенность хронической болезни почек (ХБП) оказалась на 50% больше в группе, принимающей ИПП, по сравнению с больными, которые не принимали данные препараты. Кроме того, наблюдалась зависимость «доза-ответ» [229]. Выявлена ассоциация использования ИПП с острым почечным поражением и острым интерстициальным нефритом. Оказалось, что у лиц, получающих ИПП, риск развития данной патологии в 2,5 и 3 раза выше, чем у пациентов, не принимающих данные препараты [230].

В метаанализе 18 обсервационных исследований было показано, что у пациентов, принимающих ИПП, риск перелома позвоночника, шейки бедренной кости и других переломов на 58%, 26% и 33% выше, в сравнении с лицами, не получающими данные препараты [232].

FDA зарегистрировала возможность развития гипомagneмии на фоне применения ИПП. Эти данные основаны на результатах проведенного метаанализа с объемом выборки 110000 пациентов. Установлено, что использование ИПП на 40% повышает риск развития гипомagneмии [231].

Особенно тревожными в настоящее время являются данные, свидетельствующие о возможности ИПП повышать смертность. Анализ риска смертности с использованием национальной базы данных ветеранов у пациентов, длительно принимающих ИПП, на 23% был выше по сравнению с лицами, не использующими данную группу препаратов [242]. Следует отметить, что риски развития нежелательных явлений в основном связаны с приемом препаратов в

высоких дозах [210, 229, 242, 247]. Хотя проведенные в настоящее время эпидемиологические исследования не учитывают полиморфизм генов CYP2C19, но знание зависимости повышения дозы ИПП и развития побочных эффектов, позволяет предположить, что лица с РМ/ИМ фенотипом будут иметь больший риск развития нежелательных явлений (НЯ), чем NM, RM (быстрых метаболизаторов), UM (ультрабыстрых метаболизаторов). В данном направлении проведено два клинических исследования. В одном из них авторы оценивали связь между генотипом CYP2C19 и респираторными НЯ. Установлено, что средние концентрации ИПП в плазме в ИМ/РМ (определяемые как наличие \geq одного *2, *3, *8 или *9 аллелей; n=45) были выше, чем у NM (без функциональных аллелей, n=91) (207 ± 179 нг/мл против 132 ± 141 нг/мл ($p=0,04$)), при этом у ИМ/РМ чаще развивались инфекции верхних дыхательных путей, чем у NM [75].

Таким образом, полиморфизм гена цитохрома P450 2C19 является важным компонентом в лечении пациентов с ГЭРБ. Представления об особенностях полиморфизма генов в регионе могут позволить преодолеть барьер рефрактерности в лечении заболевания, снижение необходимости оперативных вмешательств и предотвращения развития НЯ. Однако, до настоящего времени, в Забайкальском крае не было проведено исследований по изучению полиморфизма генотипов CYP2C19 у пациентов с КЗЗ, в том числе у больных ГЭРБ.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Нами было опрошено 382 жителя Забайкальского края старше 18 лет. Участники были выбраны путем случайного отбора (с сентября 2017 г. по июнь 2018 г.) с использованием подворного обхода. Респондентам не сообщали цели исследования до заполнения опросника.

Опросник включал анкету GerdQ (GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire). Данный опросник валидизирован для русскоговорящего населения [45]. GerdQ содержит 6 вопросов, разбитых на три группы:

- группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация;

- группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;

- группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами заболевания (см. таблица 3) [17].

Опросник GerdQ

А	1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?			
В	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
С	4. Как часто вы ощущали тошноту?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор питьевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Органол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)

Примечание: Если сумма баллов ≥ 8 , то устанавливается диагноз «ГЭРБ» и пациент направляется к врачу-гастроэнтерологу.

Дополнительно собраны паспортные данные, сведения о курении, употреблении алкоголя, кофе. Регулярно курящими считались лица, выкурившие не менее 1 сигареты в день, на протяжении 30 дней, предшествующих опросу. При проведении опроса об употреблении алкоголя использовали стандартную дозу (порцию) чистого алкоголя согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (10 граммов чистого этанола или 12,7 мл) [157]. В опросе были указаны алкогольные напитки в эквивалентных двум стандартным дозам этанола: 60 мл. водки, коньяка или виски крепость. 40% об., 150 мл. крепленного вина, крепость 17-20% об., 200 мл. сухого вина, крепость 11-13% об., 500 мл. пива, крепость 5% об. Пороговым считалось употребление алкоголя в указанных дозах не реже 1 раза в неделю. Регулярный прием кофе признан у респондентов, употребляющих напитков ежедневно. Анкета была также дополнена сведениями об антропометрических данных, социальном статусе, принадлежности к определенной этнической группе (буряты и лица, не относящиеся к данному этносу).

К респондентам, не относящимся к бурятскому этносу, были определены представители европеоидной расы.

Лица, набравшие 8 и более баллов по шкале GerdQ (согласно инструкции к опроснику), рассматривались как респонденты с эпидемиологическими количественными критериями ГЭРБ.

Таким образом, на первом этапе исследования было сформировано четыре группы наблюдения:

1 группа - лица коренной народности (буряты), набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ;

2 группа – лица, не относящиеся к бурятскому этносу, набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ.

3 группа – лица коренной народности (буряты), не набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ;

4 группа - лица, не относящиеся к бурятскому этносу и не набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ.

Респондентам, было предложено продолжить участие в исследовании с проведением общеклинического обследования, ЭГДС, рентгеноскопии пищевода и желудка, 24-часовой импеданс-рН-метрии. После подписания добровольного информированного согласия проводилось дополнительное обследование. Отбирались пациенты старше 18 лет, у которых был установлен диагноз ГЭРБ на основании клинических данных, и/или наличия патологического кислого/слабокислого/слабощелочного рефлюкса, и/или признаков повреждения слизистой оболочки пищевода.

Клиническая группа была дополнена пациентами, обратившимися за медицинской помощью в диагностическую поликлинику ФГБОУ ВО ЧГМА на прием к врачу гастроэнтерологу с типичными жалобами ГЭРБ (изжога, отрыжка, горечь во рту, неприятный запах изо рта и т.д.). Респонденты прошли дополнительное обследование (УЗИ абдоминальное, ЭГДС, импеданс-рН-метрия) и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз устанавливался на основании рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [46].

Таким образом основную группу составили 112 человек (77 женщин и 35 мужчины медиана возраста 44,5 (33;57) лет), которые прошли обследование на базе ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» и ГУЗ «Краевая клиническая больница» с 2017 по 2021 гг.

Работа выполнена с учетом Хельсинской декларации (1964 г., пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (№83, от 22.10.2016 г.). Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1. пациенты с установленным диагнозом «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь»;
2. возраст 18 лет и старше.

Критерии исключения из исследования:

1. отказ пациента от участия в исследовании;
2. эозинофильный эзофагит;
3. заболевания, сопровождающиеся нарушением моторики пищевода (ахалазия кардии, кардиоспазм);
4. функциональные заболевания пищевода;
5. язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
6. паренхиматозные заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции органа;
7. воспалительные заболевания кишечника
8. системные заболевания соединительной ткани;
9. онкологические заболевания (любой локализации);
10. болезни крови (острые и хронические);
11. эндокринные заболевания;
12. беременность и лактация;
13. неадекватно леченная артериальная гипертензия;
14. сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт);
15. заболевания сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий);
16. хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью;
17. хроническая почечная недостаточность;
18. хроническая печеночная недостаточность;
19. воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения);
20. представители негроидной расы, других монголоидных этнических групп, латиноамериканцы.

Ретроспективно проанализировано 2130 протоколов эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проведенных с января по декабрь 2018 года на базе Краевой клинической больницы г. Читы у

стационарных и амбулаторных пациентов (повторные процедуры не учитывались). Обследования выполняли пациентам как с симптомами желудочной диспепсии, так и в рамках профилактических мероприятий. Осмотр осуществлял один коллектив врачей по стандартному протоколу. Исследование проводилось как лицам, проживающим в г. Чита (47%), так и населению Забайкальского края (53%). Все респонденты, прошедшие эндоскопическое обследование, были разделены на две группы согласно этнической принадлежности: лица коренной народности (буряты) и респонденты, не относящиеся к данному этносу. Этническая принадлежность пациентов, прошедших эндоскопическое исследование, уточнялась путем дополнительного опроса по телефону. Изменения слизистой оболочки пищевода распределялись следующим образом: катаральный и эрозивный эзофагит, стеноз и стриктуры пищевода, желудочная и кишечная метаплазии (уточнялись по результатам гистологического обследования), язва пищевода.

Пациентам, набравшим 8 и более баллов согласно анкете Gerd Q, имеющим изменения слизистой оболочки пищевода по результатам ЭГДС, было предложено продолжить участие в исследовании.

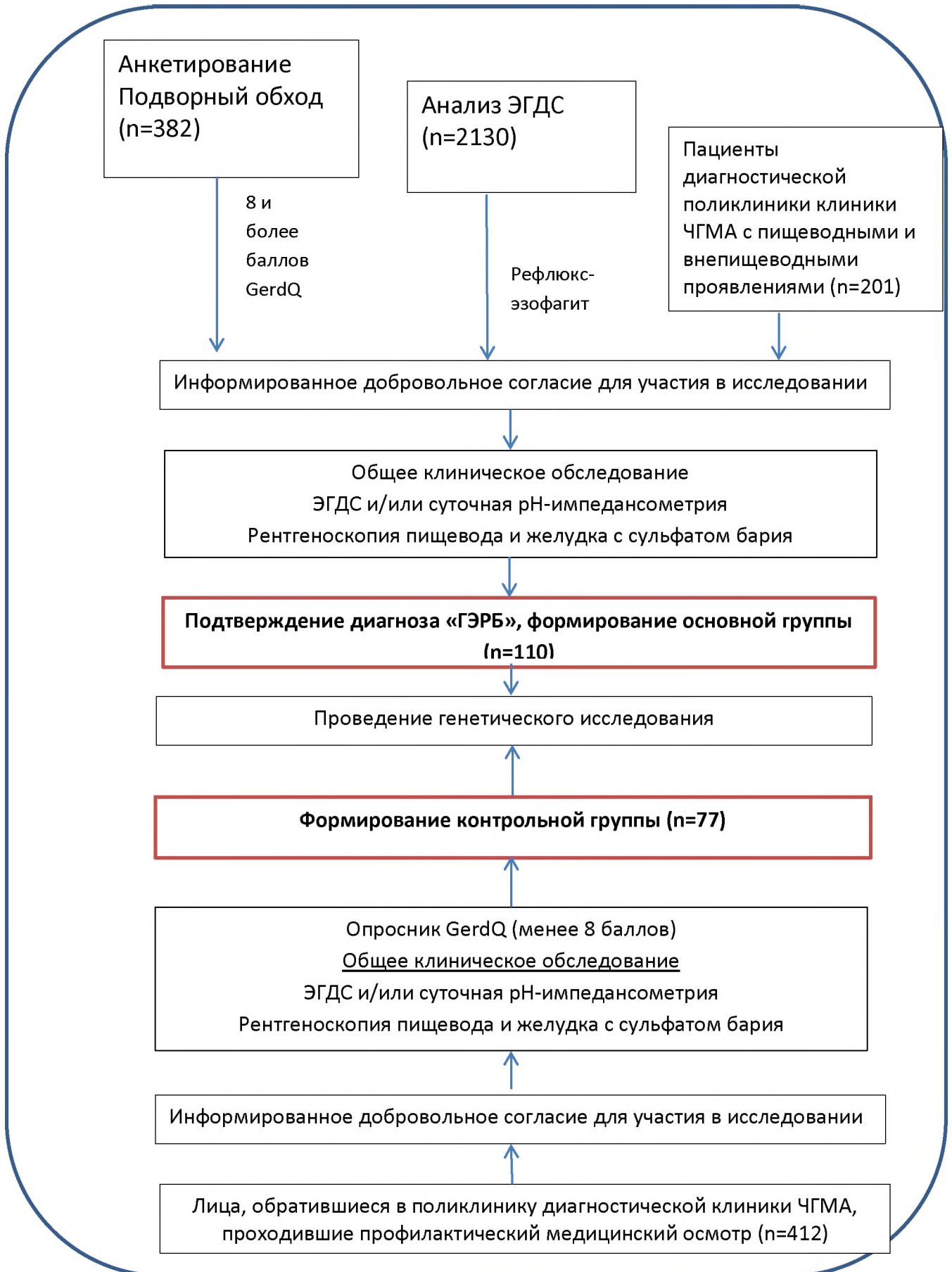
Кроме того, основная группа была дополнена пациентами, обратившимися в диагностическую поликлинику клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» с пищеводными и внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

2.2 Характеристика контрольной группы

Контрольная группа состояла из 77 (34 мужчины, 43 женщины, медиана возраста 45 (28; 62) лет) практически здоровых лиц и была сопоставима с основной по возрасту и полу, $p > 0,05$. Помимо перечисленных критериев исключения из исследования добровольцы контрольной группы не должны были иметь клинических и инструментальных признаков ГЭРБ.

Респонденты данной группы, так же, как и основной, должны были проживать на территории Края не менее 3-х поколений.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



2.3. Общее клиническое обследование

Общеклиническое обследование отобранных для работы 112 человек, включало максимально полный сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации (амбулаторная карта/история болезни) и физикальный осмотр. Комплексное лабораторное и инструментальное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза).

Диагностика изменений слизистой оболочки пищевода и проведение дифференциальной диагностики с эозинофильным эзофагитом осуществлялось с использованием эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с последующим морфологическим исследованием биоптата.

ЭГДС проводилось видеогастроскопами Olympus GIF-N180, под местной анестезией ротоглотки Aerosoli Lidocaini 10% - 65 ml 2-3 дозы. Положение пациента на левом боку, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, руки сложены на животе. Между зубами и губами устанавливался загубник и начиналось введение аппарата в полость рта. По мере продвижения аппарата оценивалось состояние голосовых связок, надгортанника, слизистой черпаловидных хрящей, грушевидных синусов, вестибулярного отдела гортани. В норме слизистая бледно-розовая, гладкая, сосудистый рисунок четкий, голосовые связки бело-серого цвета, подвижные (проявлением ГЭРБ является очаговая или диффузная гиперемия слизистой гортани и/или голосовых связок, нередко сопровождающаяся отеком слизистой оболочки). Далее аппарат проводился через левый грушевидный синус в просвет пищевода (пациент в этот момент делает одно глотательное движение). В пищеводе на всем его протяжении оценивалось наличие перистальтики, размер просвета органа и его содержимое, слизистая оболочка. В норме перистальтическая волна плавная, распространяется равномерно, просвет на всем протяжении одинаковый (1,5-2,0 см), слизистая бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий (могут быть обнаружены следы желчи, что наиболее вероятно говорит о рефлюксе). Особое внимание было обращено на Z-линию – место

перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический эпителий желудка. В норме Z-линия четкая, ровная, находится на 1,5-2,0 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера. Если определялись такие эндоскопические признаки, как нечеткость, неровность, прерывистость Z-линии, либо ее смещение, то дополнительно слизистая пищевода в его нижней трети осматривалась с функцией узкоспектральной визуализации (NBI).

Система NBI использует оптическое явление, при котором глубина проникновения света в ткани зависит от длины волны. Чем короче длина волны, тем меньше ее проникновение в ткани. Поэтому в видимом спектре синий свет проникает на незначительную глубину (отображается слизистая оболочка и контрастируется ее сосудистая сеть), в то время как красный свет проникает глубже (отображается подслизистая оболочка и более крупные сосуды). При малейших изменениях структуры сосудистой сети проводился забор биопсийного материала.

Следующим оценивался нижний пищеводный сфинктер – расстояние от резцов, тонус, наличие перистальтики, проходимость для аппарата, состояние слизистой оболочки.

Аппарат проводился в желудок с его оценкой содержимого, формы, цвета слизистой, сосудистого рисунка, конфигурации складок, наличия перистальтики. В норме слизистая желудка бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, складки продольные, полностью расправляются при инсуффляции воздухом, перистальтическая волна плавная, распространяется равномерно. Оценивался каждый отдел желудка, в том числе дно и кардиальный отдела на инверсии. При наличии слабости нижнего пищеводного сфинктера, как проявления ГЭРБ, это можно визуализировать. При любых визуальных изменениях слизистой дополнительно проводилось исследование с узкоспектральной визуализацией. Осматривался привратник (сфинктер, отделяющий пилорическую часть желудка от ампулы двенадцатиперстной кишки), который в норме округлой формы, плавно перистальтирует, свободно проходим для аппарата.

Далее аппарат продвигался в просвет тонкой кишки. Осматривалась ампула двенадцатиперстной кишки, бульбодуоденальный переход, нисходящая часть

тонкой кишки. Проводилась оценка цвета слизистой оболочки, характер сосудистого рисунка, наличие и характер содержимого. В норме слизистая розовая, бархатистая, сосудистый рисунок четкий, в просвете может быть желчь. При любых визуальных изменениях слизистая дополнительно осматривалась с функцией узкоспектральной визуализации (NBI) [202, 216].

Учитывая рекомендации РГА для определения степени тяжести эзофагита при ГЭРБ необходимо использовать Лос-Анджелесскую классификацию [46]. Согласно данной классификации, выделяют А, В, С и D стадии (см. таблица 4). В основе данной градации лежит характеристика распространенности процесса, но осложнения ГЭРБ (стриктуры, язвы, пищевод Барретта), которые могут возникнуть при любой стадии, рассматриваются отдельно².

Таблица 4

Классификация эрозивного эзофагита (Лос-Анджелес, 1994 г.) [261]

Степень эзофагита	Эндоскопическая картина
А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
С	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода
Д	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75% и более окружности пищевода

На рисунках 2-5 представлены фотографии фрагмента эндоскопического исследования пищевода у пациентов с эзофагитом различной степени.

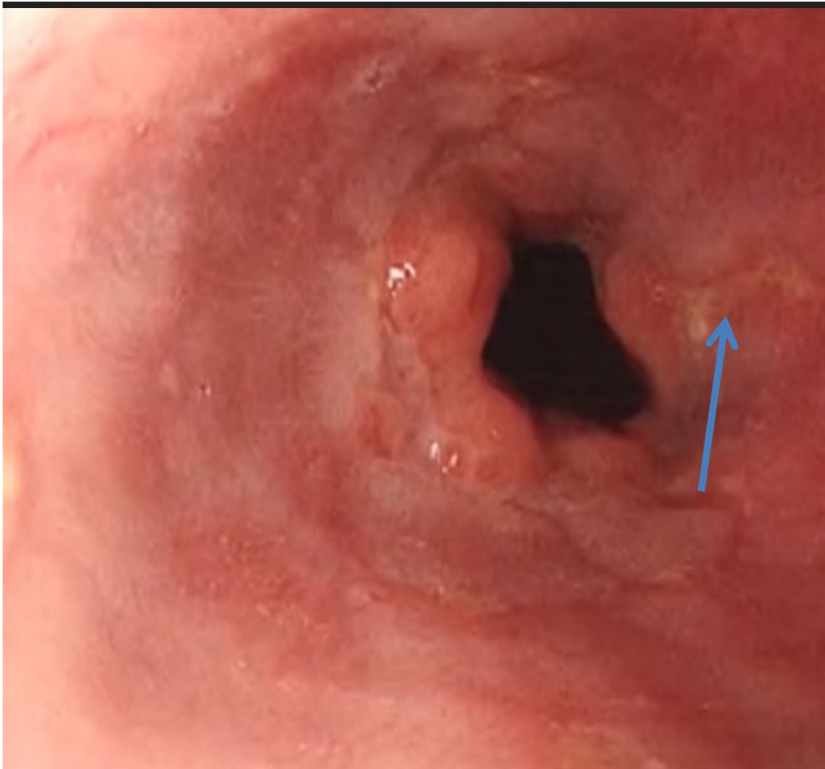


Рисунок 2. Фотография фрагмента эндоскопического исследования пациента с ГЭРБ. Стрелкой указана единичная эрозия длиной более 5 мм ограниченная пределами складки СО пищевода. Рефлюкс-эзофагит степень А (Лос-Анджелес, 1994 г.).

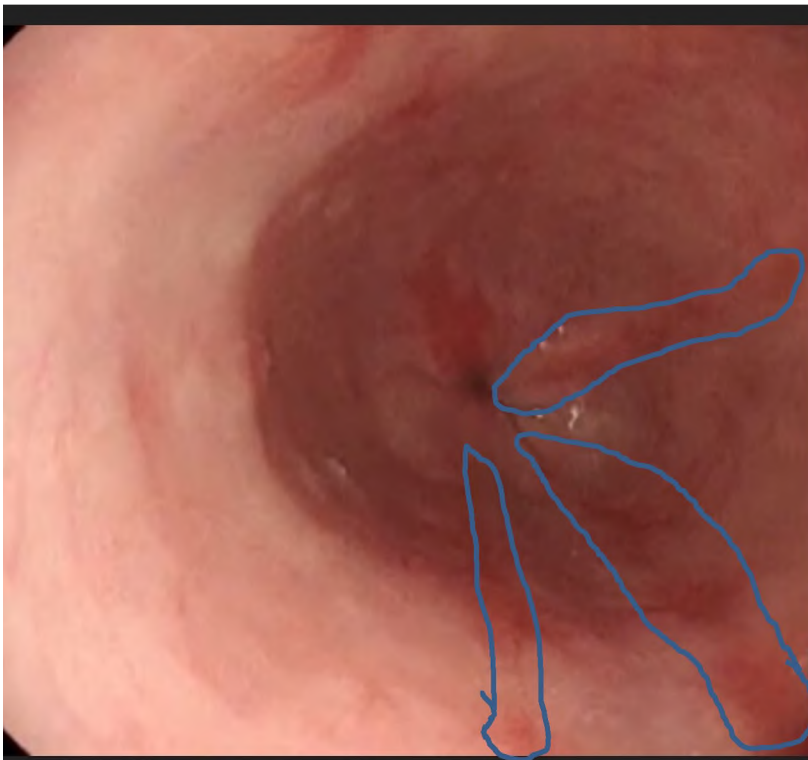


Рисунок 3. Фотография фрагмента эндоскопического исследования пациента с ГЭРБ. Три эрозии длиной более 5 мм ограниченный пределами складки СО пищевода. Рефлюкс-эзофагит степень В (Лос-Анджелес, 1994 г.).

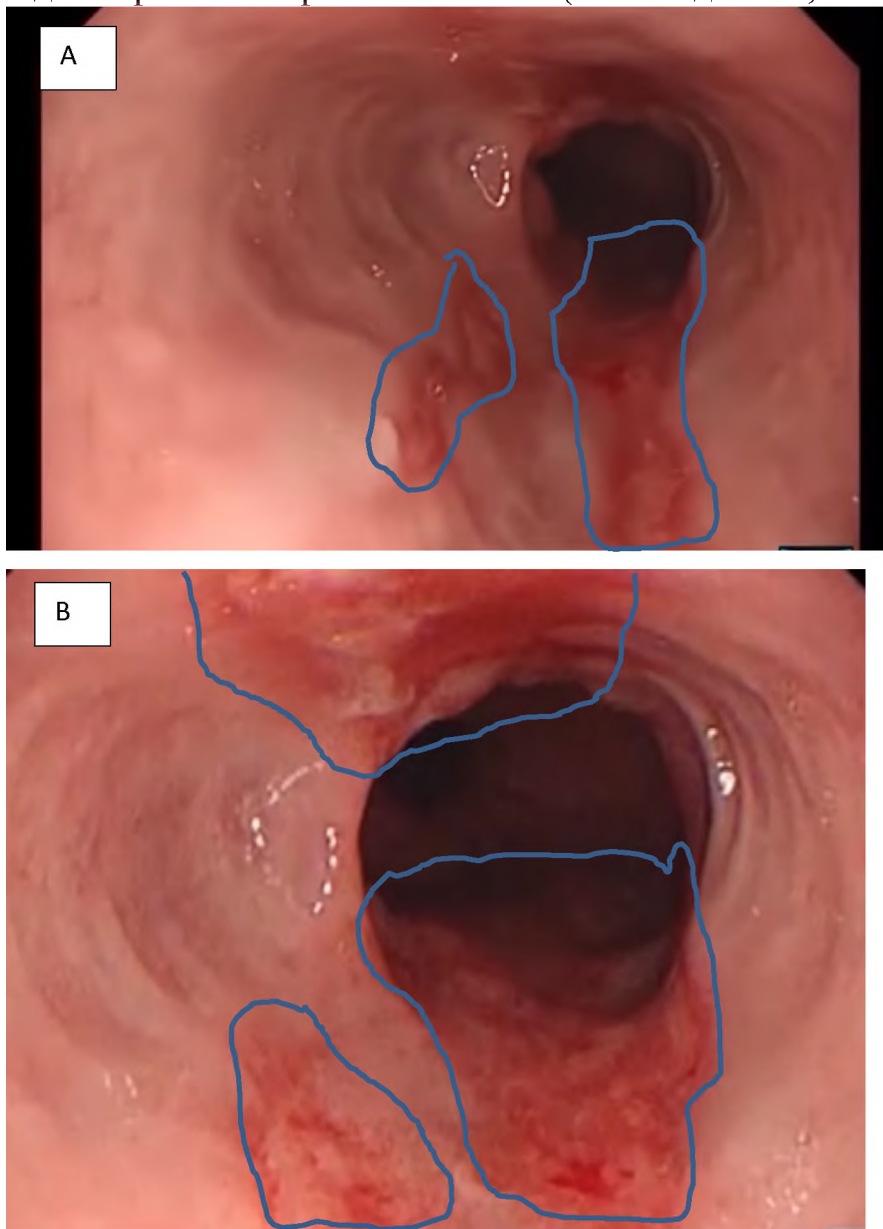


Рисунок 4 (А, В). Фотография фрагмента эндоскопического исследования пациента с ГЭРБ. Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75% окружности пищевода. Рефлюкс-эзофагит степень С (Лос-Анджелес, 1994 г.).

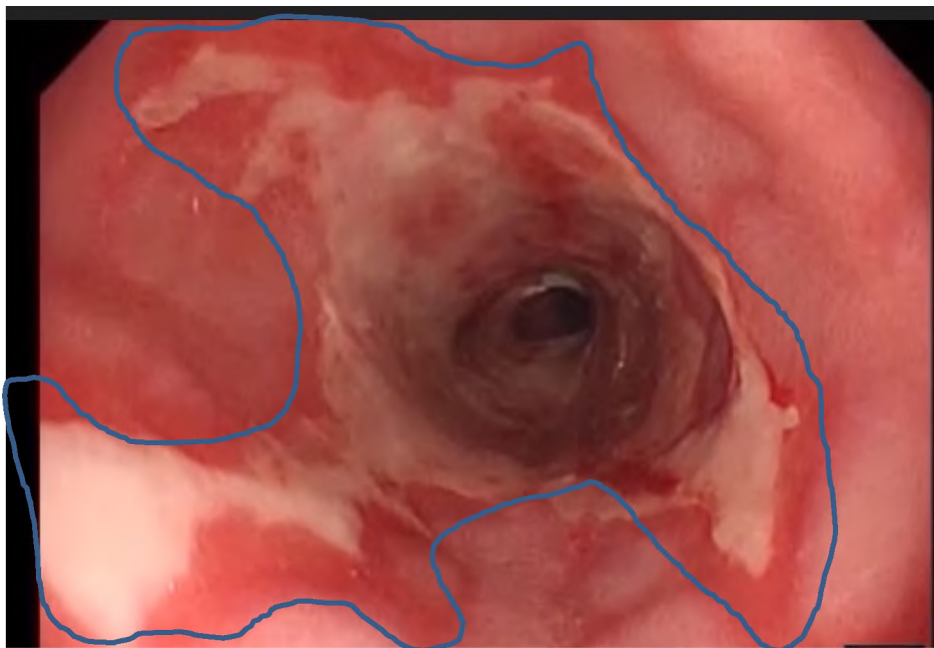


Рисунок 5. Фотография фрагмента эндоскопического исследования пациента с ГЭРБ. Слизистая оболочка дистального отдела пищевода поражена эрозивно более чем на 75%, эрозии покрыты налетом фибрина. Рефлюкс-эзофагит степень D (Лос-Анджелес, 1994 г.).

Гистологическое исследование биоптатов СО пищевода проводилось с целью диагностики пищевода Баррета, АКП, эозинофильного эзофагита. Основными проявлениями рефлюкс-эзофагита являлись дистрофически-некротические изменения СО с нарушением микроциркуляции и гиперемией сосудов. Клеточный состав был представлен диффузными лимфо-плазмоцитарными инфильтратами. Появление интраэпителиальных нейтрофильных лейкоцитов и накопление их в воспалительном инфильтрате в сосуристо-стромальных сосочках, в собственной пластинке СО свидетельствовало об обострении и прогрессировании воспалительного процесса [21].

Существенное увеличение количества эозинофильных лейкоцитов и, тем более, наличие интраэпителиальных эозинофильно-клеточных микроабсцессов в сочетании с субэпителиальным склерозом собственной пластинки СО служили критериями диагноза эозинофильного эзофагита [118]. Несмотря на то, что однозначного толкования понятия «выраженная» не достигнуто, большинство авторов соглашается с тем, что наличие более 15-20 эозинофилов в поле зрения

является достоверным диагностическим критерием эозинофильного эзофагита [197]. Пациенты, имеющие данные признаки, исключались из исследования.

Рентгенологические исследования, с целью выявления ГПОД, проводились на рентгеновском аппарате GE Precision Rxi.

При подозрении на ГПОД исследование начинали с обзорной рентгеноскопии органов грудной клетки и брюшной полости в вертикальном положении пациента в различных проекциях. Особое внимание обращали на срединную тень и область переднего отдела заднего средостения, положение, форму и размеры газового пузыря желудка.

После этого переходили к рентгеноконтрастному исследованию с жидкой бариевой взвесью в обычных проекциях с изучением пищеводно-желудочного перехода. Далее, для выявления грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пациента переводили в горизонтальное положение и продолжали исследование на животе с небольшим поворотом на правый бок и опущенным головным концом (в положении Тренделенбурга), на вдохе и выдохе, во время тугого заполнения пищеводно-желудочного перехода (см. рисунок 6).



Рисунок 6. Фотография пациента, находящегося в положении Тренделенбурга (положение на животе с небольшим поворотом на правый бок и опущенным головным концом).

К рентгенологическим признакам ГПОД относили: высокую локализацию глоточного сфинктера, расположение кардиального клапана над уровнем диафрагмы, перемещение поддиафрагмального сегмента пищевода в грудную полость, увеличение размера диафрагмального отверстия, задержку рентгенконтрастного вещества в структурах грыжевого выпячивания.

Выделяли четыре типа грыж отверстия пищевода:

- 1 тип – скользящая грыжа,
- 2 тип – фиксированная параэзофагеальная грыжа,
- 3 тип – смешанная грыжа,
- 4 тип – в грудную полость вместе с желудком перемещаются и другие органы брюшной полости.

Грыжи пищеводного отверстия до 3 см. в диаметре расценивали как малые, от 3 до 8 см – как средние и более 8 см. – как крупные, см. рисунок 7.

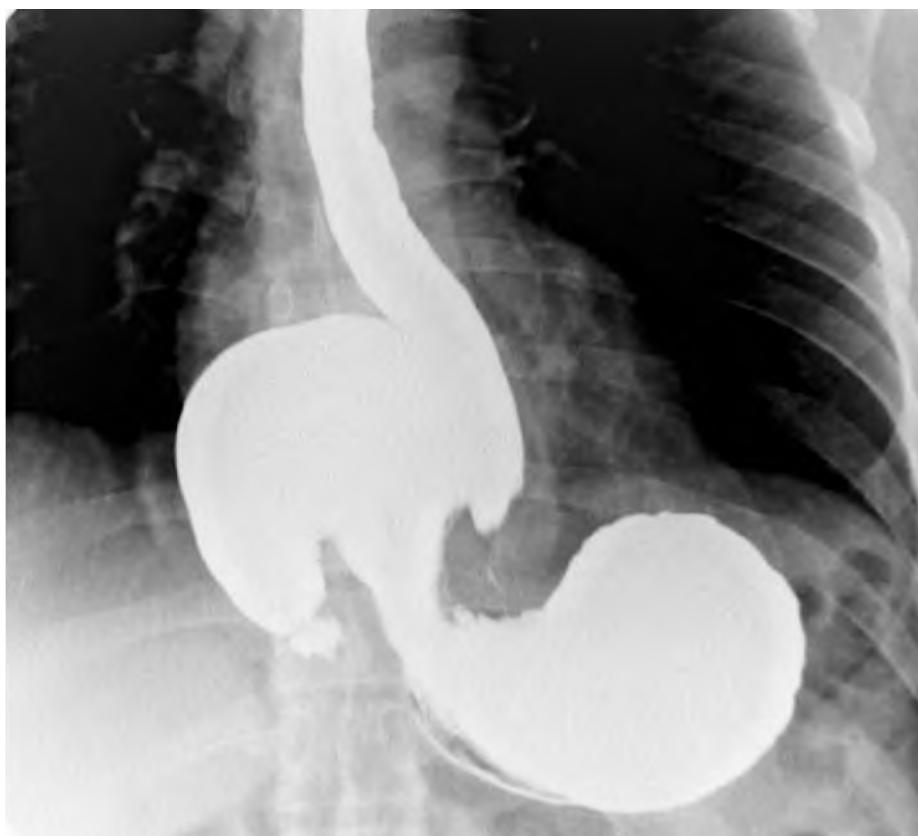


Рисунок 7. Фотография рентгенологического исследования пищевода и желудка с контрастированием сульфатом бария. Крупная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, тип 3.

2.4. 24-часовая рН-импедансометрия

Для проведения суточной импеданс-рН-метрии желудочно-кишечного тракта у пациентов использовали прибор импедансоацидомонитор ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ» по ТУ 9442-011-13306657-2011. Прибор проводит длительное (до 24 часов) измерение кислотности одновременно в трех точках желудочно-кишечного тракта у одного пациента и измерение импеданса (сопротивления) по семи каналам с помощью ZpH-зондов (импеданс-рН-зондов).

Прибор:

- обеспечивает регистрацию состояния пациента и его действий с помощью клавиатуры, расположенной на лицевой панели;
- обрабатывает накопленную информацию на компьютере;
- выдает информацию о состоянии верхних отделов ЖКТ
- сохраняет результаты исследования в базе данных;
- позволяет выявлять кислотозависимые патологии ЖКТ и проводить индивидуальный подбор лекарственной терапии;
- может использоваться для рН-метрии ЖКТ с помощью трансназальных зондов.

Суточную рН-импедансометрию проводили при наличии следующих показаний [85, 92]:

- уточнение диагноза ГЭРБ у больных с типичными и атипичными симптомами, внепищеводными проявлениями (например, хронический кашель, боль в грудной клетке не кардиального генеза, фарингит, ларингит);
- уточнение диагноза ГЭРБ у пациентов с заведомо известной или предполагаемой гипо- или анацидностью (резекция желудка, атрофический гастрит, пожилые пациенты);
- диагностика ГЭРБ у детей, в том числе грудного возраста;
- оценка эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ без отмены препарата у пациентов с сохраняющимися симптомами болезни;
- оценка эффективности лечения ГЭРБ, включая хирургическое;

-дифференциальная диагностика ГЭРБ с руминацией (многократное пережевывание периодически проглатываемой и произвольно отрыгиваемой пищи, наблюдаемое при некоторых психических расстройствах).

Противопоказания к проведению суточного комбинированного импеданс-рН-мониторинга служили:

-заболевания полости рта, носа, глотки, препятствующие введению зонда и дыханию больного;

-дивертикулы, стриктуры, язвы, опухоли, варикозное расширение вен пищевода;

-недавно перенесенная операция на пищеводе и желудке;

-желудочно-кишечное кровотечение;

-тяжелая коагулопатия;

-бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва;

-выраженная дыхательная недостаточность;

-психологические особенности и психические отклонения, затрудняющие взаимопонимание с пациентом;

-инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, открытая форма туберкулеза, ОРВИ, ангина и др.

Исследование проводилось натощак, при этом последний приём пищи должен был быть не позднее, чем за 6 часов до начала исследования. Прекращался прием фармакологических препаратов, влияющих на желудочную секрецию и внутрипросветный рН: холинолитиков и антацидных препаратов за 12 часов до начала исследования, ИПП за трое суток и антагонистов H₂-рецепторов за 24 часа до начала исследования.

Перед введением проводилась калибровка прибора совместно с ZpH-зондом с применением стандартных растворов, что занимало около 10 минут. При правильной калибровке поступал звуковой сигнал, после чего можно было приступить к установке ZpH-зонда.

Перед введением ZpH-зонда проводилась анестезия носа 10% раствором лидокаина в виде спрея. Пищеводный рН-электрод должен был располагаться на 5 см выше проксимального края нижнего пищеводного сфинктера.

Пациенту объясняли, как пользоваться дневником исследования и кнопками для регистрации его состояния. Особое внимание уделялось отметке приёма пищи и горизонтальному положению. Рекомендовалось соблюдать обычный распорядок дня с одним периодом сна в ночное время и без ограничений в еде. Исследование хорошо переносилось большинством пациентов.

После передачи данных исследования в компьютер, с помощью специальной программы проводился автоматический анализ импедансных кривых с определением физического состава болюса (газ, жидкость), направления его движения (антеградное, ретроградное) и высоты распространения болюса.

После получения результатов автоматического анализа осуществлялся визуальный контроль импедансных кривых на графиках. Это связано с недостатками алгоритмов автоматического анализа. Так, по данным G.J.M. Hemmink (2007), чувствительность автоматического анализа не превышает 82% [85]. Чувствительность полуавтоматического анализа по сравнению с визуальным контролем составляет 96,5% [227].

Как и при трактовке данных суточного рН-мониторинга, количественные характеристики не всегда в полной мере отражают наличие патологии, поэтому оценивалась взаимосвязь симптомов и ГЭР с использованием:

- индекса симптомов (симптом-индекс);
- индекса чувствительности к симптому;
- индекса возможной ассоциации симптомов и рефлюкса.

На рисунках 8 и 9 представлены различные типы рефлюксов у пациентов с ГЭРБ.

На рисунке 10 и 11 зарегистрированы различные типы рефлюксов с одновременной отметкой пациентов с ГЭРБ о наличии в данный момент симптомов изжоги и отрыжки.

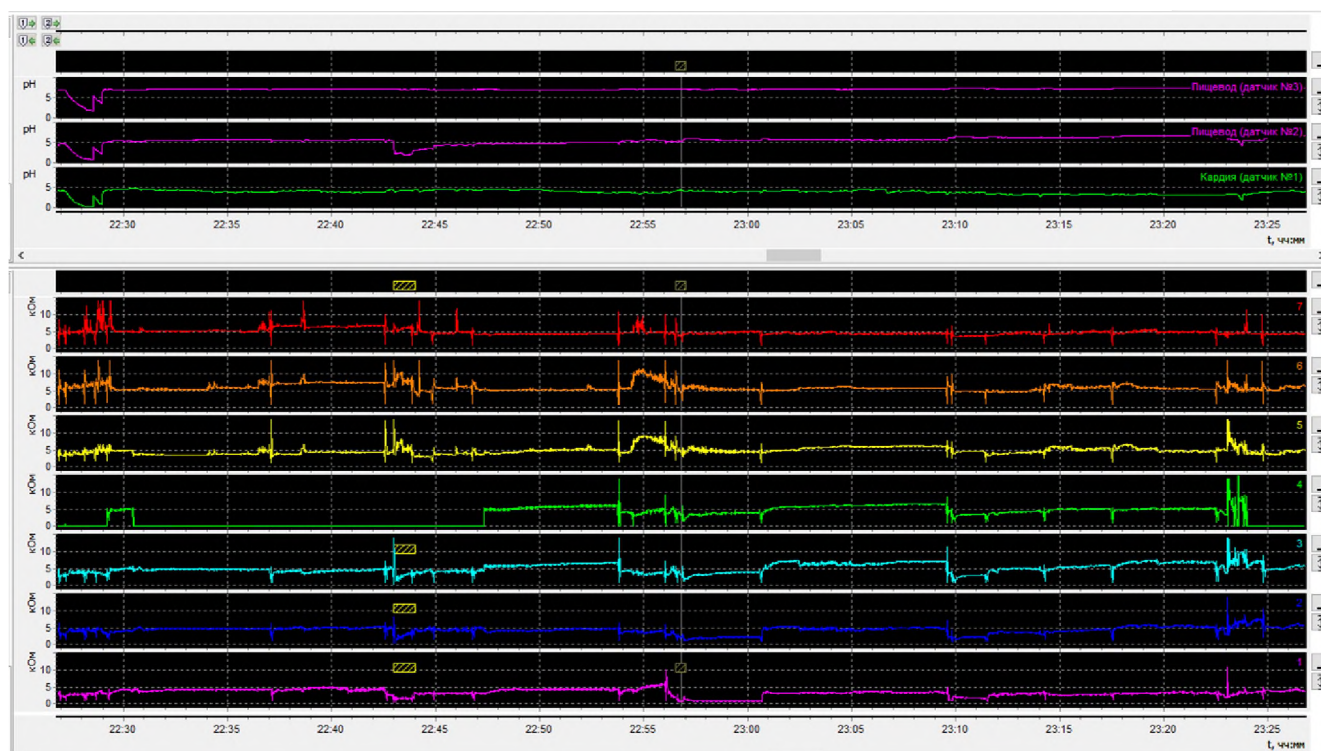


Рисунок 8. Результаты суточной импеданс-рН-метрии больного ГЭРБ с кислым рефлюксом. В момент регистрации смешанного (жидкость+газ) рефлюкса, по данным датчиков импеданса, на датчике рН регистрируется рН менее 4,0 ед.

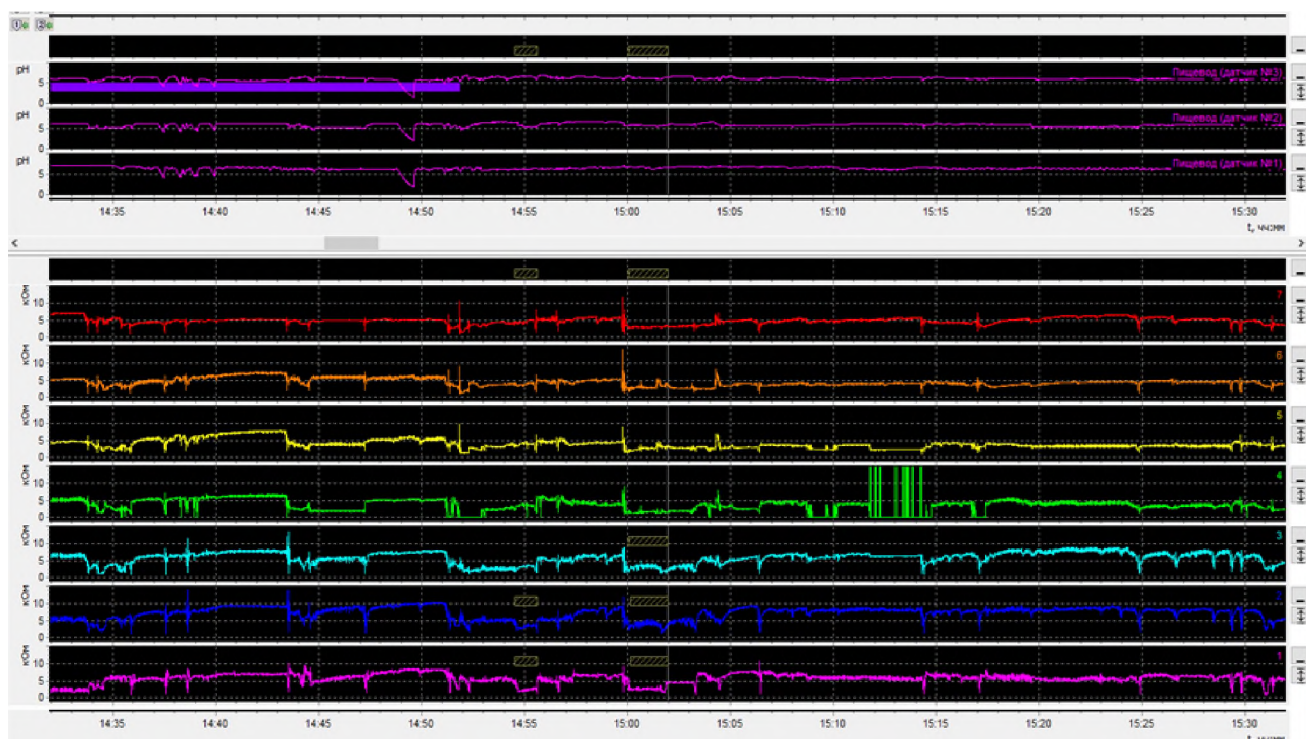


Рисунок 9. Результаты суточной импеданс-рН-метрии больного ГЭРБ со слабокислым рефлюксом. В момент регистрации жидкого рефлюкса, по данным датчиков импеданса, на датчике рН регистрируется рН более 4,0 ед, но менее 7,0.

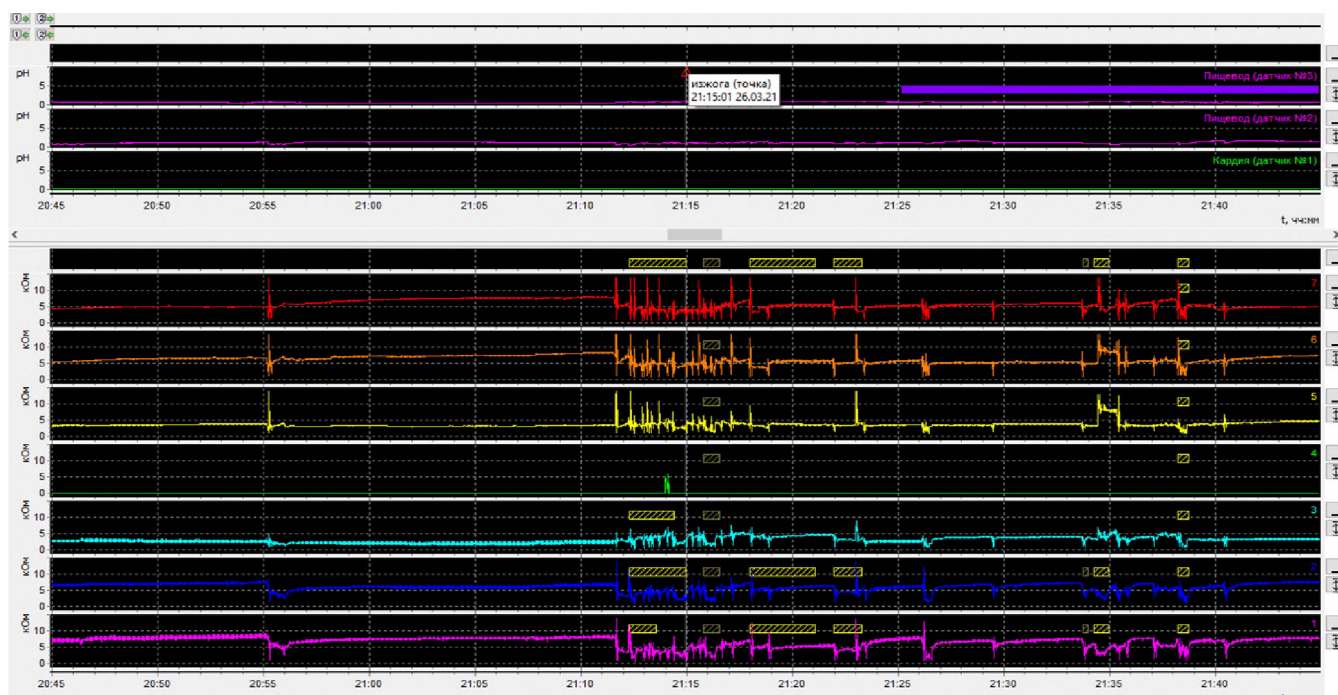


Рисунок 10. Результаты суточной рН-импедансометрии больного ГЭРБ с кислым рефлюксом. В момент регистрации смешанных (жидкость+газ) и жидких рефлюксов, по данным датчиков импеданса, на датчике рН регистрируется рН менее 4,0 ед. В это же время пациент фиксирует возникновение изжоги.

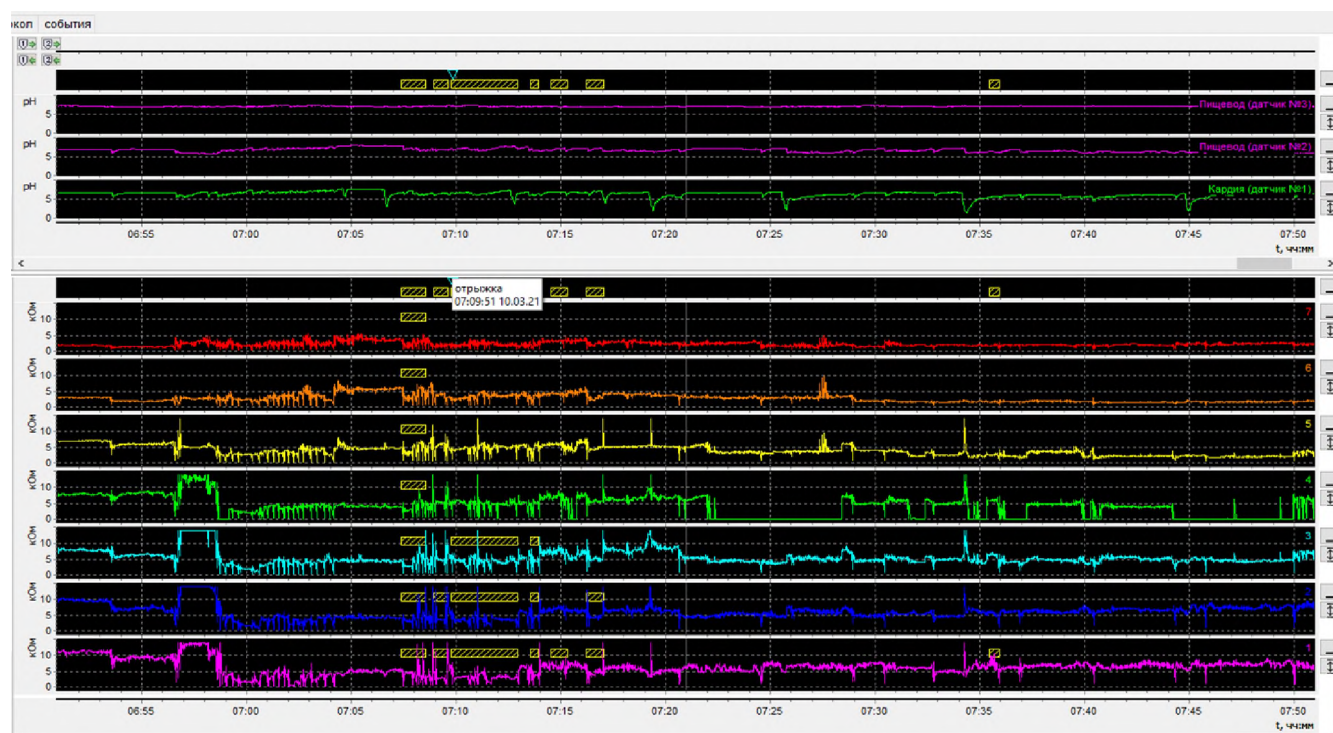


Рисунок 11. Результаты суточной рН-импедансометрии больного ГЭРБ со слабокислым рефлюксом. В момент регистрации смешанных (жидкость_газ) рефлюксов, по данным датчиков импеданса, на датчике рН регистрируется рН более 4,0 ед., но менее 7,0. В это же время пациент фиксирует возникновение отрыжки

2.5. Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение генотипа ИЛ-1 β , ИЛ 10, ИЛ-12 β , GNB β 3, CYP2C19 с характеристикой полиморфных вариантов см. таблицу 5.

Таблица 5

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм (SNP-ID)	Генотипы
ИЛ-1 β	rs419598	T/T, T/C, C/C
ИЛ-1 β	rs1143633	T/T, T/C, C/C
ИЛ-12 β	rs2853694	A/A, A/C, C/C
ИЛ 10	rs1800896	G/G, G/A, A/A
GNB β 3	rs1129649	C/C, C/T, T/T
CYP2C19*2	rs4244285	T/T, T/C, C/C
CYP2C19*3	rs4986893	Trp/Trp, Trp/Ter, Ter/Ter
CYP2C19*17	rs12248560	T/T, T/C, C/C

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Забор крови у участников исследования забирала из v. ulnaris натошак с использованием вакуумных пробирок, содержащих нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА-К3. Содержимое пробирки плавно переворачивали 5-10 раз (для перемешивания с антикоагулянтом), не допуская образования пузырьков. Пробирки центрифугировали со скоростью 3000 об/мин. при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования кровь разделялась на плазму и форменные элементы, на поверхности осадка форменных элементов располагался тонкий слой лейкоцитов. Пипеткой удаляли плазму, не захватывая при этом лейкоцитарный ободок, и замораживали клеточный компонент при температуре -

20 °C. При накоплении 50 проб осуществляли выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». После полного размораживания к форменным элементам добавляли аналогичный объем реактива «ДНК-экспресс-кровь». Содержимое пробирки перемешивали в течение 10 секунд на встряхивателе (вортексе). Образовавшиеся капли осаждали на микроцентрифуге вортексе в течении 3 минут в режиме 3000 об./мин. Выдерживали экспозицию в течении 25 минут в предварительно разогретом термостате при температуре 99°C. Полученное содержимое центрифугировали в течение 1 минуты в высокоскоростной центрифуге со скоростью 8000-14000 об/мин. при комнатной температуре. Полученный супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК.

Затем проводили детекцию продуктов амплификации. В аппарат для электрофореза заливали ТАЕ буфер, приготовленный на дистиллированной воде с разбавлением 50xТАЕ в 50 раз (pH=8,3). Изготавливали 3% агарозу из расчета на 1 гель: к 1,5 г агарозы добавляли 1 мл. 50xТАЕ буфера и 55 мл дистиллированной воды. Приготовленную смесь расплавляли на электрической плите или в СВЧ-печи на небольшой мощности. К 50 мл. расплавленной агарозы добавляли 5 мкл 1% раствора бромистого этидия с последующим перемешиванием. Расплавленную агарозу сразу же заливали в планшет для заливки геля. С целью получения в агарозном геле карманов для нанесения образцов устанавливали на планшет гребенку, используя зажим типа «бульдог». После застывания агарозы удаляли гребенку из геля и переносили планшет с гелем в камеру для проведения электрофореза. Наносили в карманы геля по 10-15 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумерации проб. Подключали электрофоретическую камеру к источнику питания и задавали напряжение, соответствующее напряженности электрического поля 10-15 В/См геля (для камеры с расстоянием между электродами 27 см. максимальное напряжение 150 В). Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (-) к аноду (+). Контроль за электрофоретическим разделением осуществлялся визуально по движению полосы красителя. Полоса

красителя должна была пройти от старта 1,5-2 см (полосы ампликонов опережали полосу красителя, оптимальное время разгонки—17 минут).

Следующим этапом была визуализация результатов электрофореза и анализ результатов. На данном этапе переносили гель из формы на стекло УФ-трансиллюминатора. Во время работы УФ-трансиллюминатора анализировали результаты анализа. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм.

Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям (соответствие равновесию Харди-Вайнберга) в исследуемых группах использовали критерий хи-квадрат (χ^2).

2.6 Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL) [192]. Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Cation, США). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. В случаях непараметрического распределения рядов при численности групп более 50 человек применялся критерий Колмагорова-Смирнова. Если количество наблюдений составляло менее 50 использовали критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни, для сравнения подгрупп – Краскела-Уолиса. Номинальные данные были представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона). Статистически значимыми считали различия при p менее 0,05 [30].

Оценку вероятности развития ГЭРБ в зависимости от исследуемых генотипов проводилась путем определения отношения шансов (ОШ) путем 95% доверительного интервала (ДИ). Оценка прогностической значимости независимых переменных для формирования зависимого признака проводилась с

помощью множественной бинарной логистической регрессии [29]. Диагностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим расчетом площади под ней (AUC), точек отсечения с чувствительностью и специфичностью. В первой модели в качестве зависимой переменной рассматривался факт наличия или отсутствия ГЭРБ, во второй – наличие или отсутствие изменений слизистой оболочки пищевода. Наличие ГЭРБ кодировалось единицей, группа контроля – нулем; наличие изменений слизистой оболочки пищевода – единицей, отсутствие – нулем. Независимые переменные также проходили этап кодировки. При наличии признака устанавливалась единица, при отсутствии – ноль. Таким образом, условия, необходимые для проведения бинарной логистической регрессии с последующей разработкой модели прогнозирования были выполнены.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

3.1 Частота встречаемости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края

Методом случайного подворного обхода всего было опрошено 382 респондента. После предварительной обработки, которая проводилась с целью отбраковки некорректно заполненных анкет (несколько ответов на вопрос, предполагающий один ответ и т.д.) для анализа отобрана 371 анкета. При распределении респондентов согласно этнической принадлежности 135 человек отнесли себя к бурятам и 236 участников определено в группу лиц, не относящихся к бурятскому этносу (см. рисунок 12).

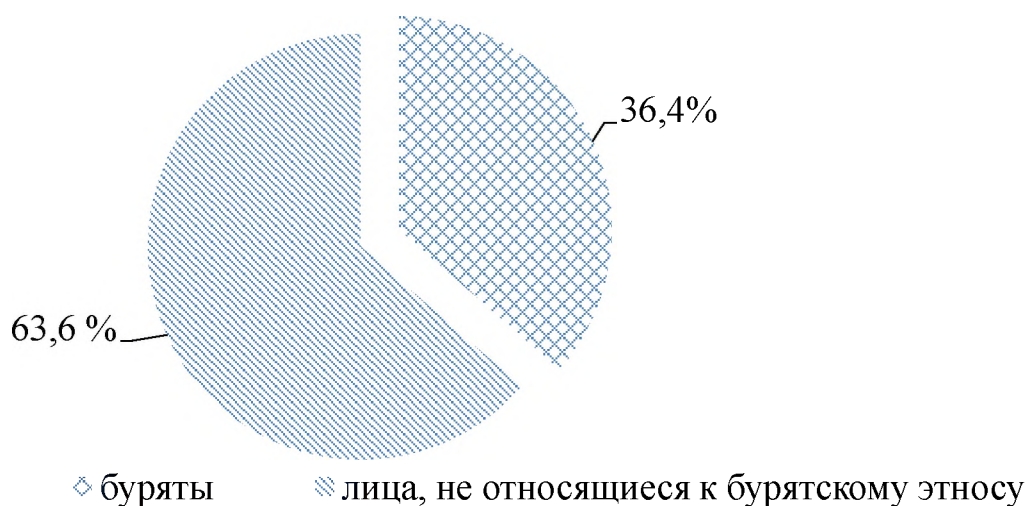


Рисунок 12. Распределение респондентов с учетом этнической принадлежности

Пороговое значение баллов согласно анкете GerdQ набрали 48 человек. Как видно из рисунка 13, буряты реже имели проявления ГЭРБ.

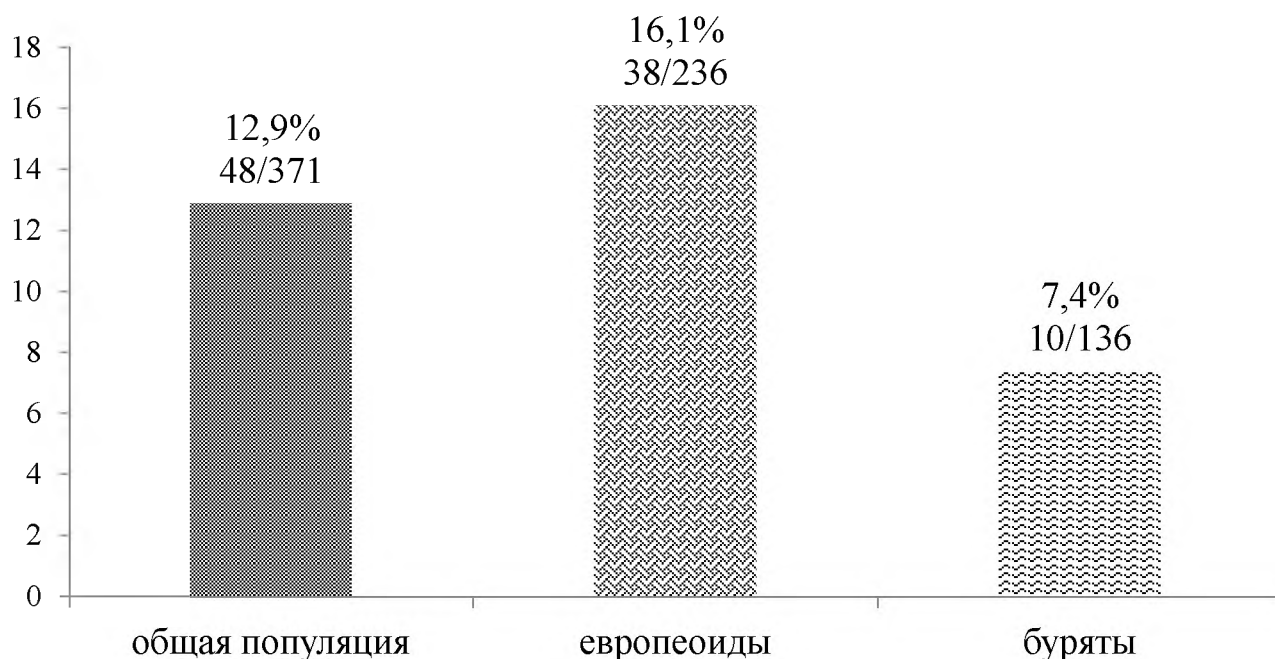


Рисунок 13. Лица, набравшие 8 и более баллов по шкале GerdQ (%) с учетом этнического состава населения, $p=0,016$, критерий $\chi^2 = 3,84$

Возраст лиц, не относящихся к бурятскому этносу, при наличии признаков ГЭРБ превышал таковой у респондентов, не набравших 8 и более баллов согласно анкете GerdQ ($p=0,035$). Проявления ГЭРБ у бурят наблюдались в более молодом возрасте в сравнении с лицами, не относящимися к данному этносу, при этом не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми, имеющими пороговое значение баллов по данным опросника и не достигших диагностически значимых параметров (см таблицу 6).

Распределение респондентов по возрасту и этническому составу

Этническая характеристика респондентов	Лица, набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ, годы (n=48)	Лица, набравшие менее 8 баллов по анкете GerdQ, годы (n=323)	p/U
Буряты (n=136)	43 [32,5;55,0] (n=10)	33 [24,3;47,8] (n=126)	0,14/340
Лица, не относящиеся к бурятскому этносу (n=236)	57 [33;66] (n=38)	50 [26;56] (n=198)	0,054/2728

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), U – критерий Манна-Уитни

У респондентов, имеющих признаки ГЭРБ, наблюдалась сопоставимая частота еженедельных симптомов изжоги и регургитации (81,25%/39 и 79,1%/38), соответственно) и не отличалась в различных этнических группах.

При изучении связи возникновения симптомов ГЭРБ с вредными привычками было отмечено, что само по себе употребление алкоголя не влияло на возникновение симптомов ГЭРБ. Частота курения, вопреки ожиданиям, не имела статистически значимых различий во всех группах. Употребление кофе также оказалось сопоставимым у лиц различных этнических групп. Лица с ожирением (индекс массы тела $30 \text{ вес(кг)/рост(м}^2\text{)}$ и более) с одинаковой частотой встречались среди бурят и респондентов, не относящихся к бурятскому этносу с и без симптомов ГЭРБ (см. таблицу 7).

Частота ожирения, употребления алкоголя, кофе, табакокурение у пациентов с и без признаков ГЭРБ с учетом этнической принадлежности

Количество баллов по Gerd Q	ИМТ \geq 30 кг/м ² n/%	Употребление алкоголя n/%	Употребление кофе n/%	Табакокурение n/%
Буряты				
Равно/больше 8 (n=10)	1/10	2/20	2/20	2/20
Менее 8 (n=126)	16/12,7	16/12,7	19/15,1	11/8,7
p/ χ^2	0,8/0,06	0,52/0,43	0,68/0,17	0,24/1,36
Лица, не относящиеся к бурятскому этносу				
Равно/больше 8 (n=38)	12/31,6	6/15,8	4/10,5	6/15,8
Менее 8 (n=198)	40/20,2	32/16,2	41/20,7	20/10,1
p/ χ^2	0,12/2,40	0,96/0,003	0,14/2,14	0,31/1,1

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 – критерий хи-квадрат

Таким образом, частота симптомов ГЭРБ на территории Забайкальского края составила 12,9%, при этом еженедельные изжога и отрыжка реже наблюдались у бурят в сравнении с лицами, не относящимися к бурятскому этносу. Признаки ГЭРБ у респондентов, не относящихся к бурятскому этносу, наблюдались в более старшей возрастной группе.

3.2 Частота эзофагита у жителей Забайкальского края с учетом гендерных и этнических особенностей населения

Ретроспективно проанализировано 2130 протоколов эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проведенных с января по декабрь 2018 года на базе Краевой клинической больницы г. Читы. Большая часть исследований (93,9%) принадлежала лицам, не относящимся к бурятскому этносу, 6,1 % ЭГДС была проведена у бурят. Как видно из таблицы 8, группы были сопоставимы по возрастному и половому составу.

Таблица 8

Возрастной и гендерный состав респондентов, прошедших эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Этнические группы	Me [25; 75 %] годы	Мужчины n/%	Женщины n/%
Буряты n=129	54 [31;63]	78/60,4	51/39,6
Лица, не относящиеся к бурятскому этносу n=2001	56 [38;65]	1149/57,4	852/42,6
Тестовая статистика (p/U, χ^2)	0,43/40069,5	0,50/0,46	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 – критерий хи-квадрат, U – критерий Манна-Уитни, Me – медиана.

В 7,7% случаев (164 процедуры) выявлены изменения слизистой оболочки пищевода, при этом эрозивный эзофагит наблюдался в 4,9% случаев (105 человек). У 156 представителей, не относящихся к бурятскому этносу), диагностированы катаральные и эрозивные изменения в пищеводе (7,8%), при этом ЭЭ обнаружен у 97 больных (4,8%). Среди бурят – 8 имели патологию в пищеводе, которая была обусловлена эрозивным повреждением, что составило 6,2%. У пациентов

бурятской этнической группы изменения в пищеводе наблюдались в более молодом возрасте, $p=0,015$, $U= 140,5$ (см. рисунок 14).

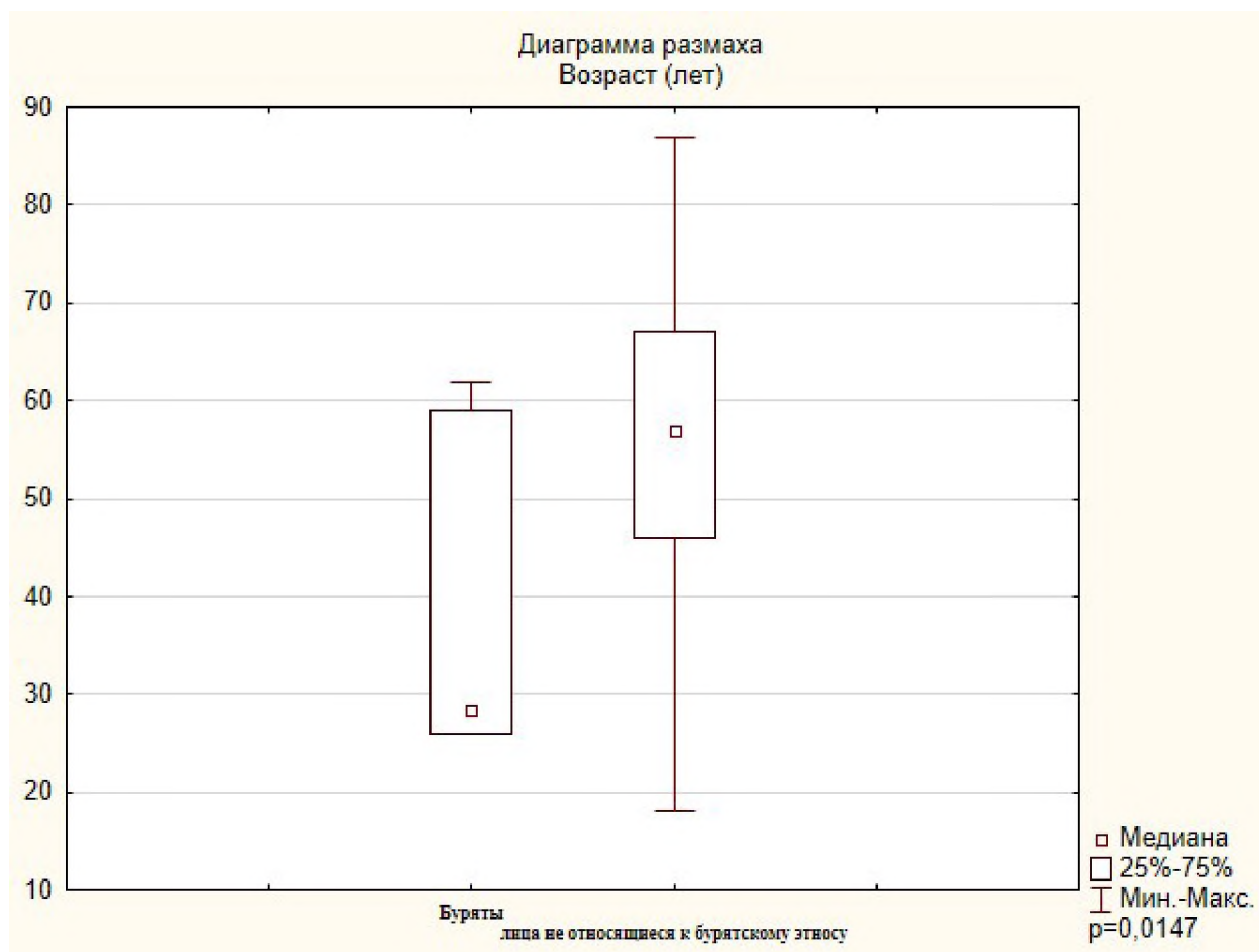


Рисунок 14. Диаграмма размаха возраста (лет) бурят и лиц, не относящихся к бурятскому этносу, имеющих эндоскопические признаки поражения пищевода, U критерий Манна-Уитни

Установлено, что в группе респондентов, не относящихся к бурятскому этносу, эрозивный эзофагит развивался чаще у мужчин (см. таблица 9).

Таблица 9

Частота эрозивного эзофагита у мужчин и женщин в зависимости от этнической принадлежности

Буряты			
	ЭЭ (n/%)	Без эрозий в пищевод, (n/%)	p/ χ^2
Мужчины (n=51)	3/5,9	48/94,1	0,90/0,02
Женщины (n=78)	5/6,4	73/93,6	
Лица, не относящиеся к бурятскому этносу			
Мужчины (852)	46/5,4	806/94,6	0,002/9,65
Женщины (1149)	31/2,7	1118/97,3	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 – хи-квадрат

Только лица, не относящиеся к бурятскому этносу, имели катаральные изменения в пищеводе (37,8%, 59 человек), $p=0,03$. Осложненное течение эзофагита было обнаружено у 16,5%/27 респондентов, прошедших эндоскопическое исследование. Наиболее частым осложнением среди бурят и лиц, не относящихся к данному этносу, были стриктуры и стенозы пищевода 20/164 наблюдений, реже встречались желудочная метаплазия - 3/164, язва пищевода, кишечная метаплазия и аденокарцинома пищевода по 2 случая из 164 (см. рисунок 15).



Рисунок 15. Частота осложнений у пациентов с катаральными и эрозивными изменениями слизистой оболочки у пациентов, проживающих на территории Забайкальского края

Осложненное течение эрозивного эзофагита с одинаковой частотой наблюдалось в обеих группах (таблица 10).

Частота осложнений эзофагита у населения Забайкальского края с учетом этнических особенностей

Вид осложнения	Буряты n=8	Лица, не относящиеся к бурятскому этносу n=156	p/ χ^2
Стриктуры/стенозы n/%	2/25	18/11,5	0,26/1,29
Желудочная метаплазия n/%	0	3/1,9	0,69/0,16
Язва пищевода n/%	0	2/1,3	0,75/0,10
Кишечная метаплазия n/%	0	2/1,3	0,75/0,10
Аденокарцинома пищевода n/%	0	2/1,3	0,75/0,10

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 – хи-квадрат

Таким образом, мужчины не бурятской этнической группы чаще подвержены развитию эрозивного эзофагита, чем женщины. Осложненное течение эзофагита с одинаковой частотой встречается как у бурят, так и респондентов, не относящихся к бурятскому этносу.

3.3 Значение различных типов рефлюксов в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Суточная рН-импедансометрия была проведена 102 пациентам (68 женщин и 34 мужчины). Возраст мужчин и женщин, прошедших процедуру, составил 43,5 (43,5; 58,0) лет.

Установлено, что 64 человека имели патологический кислый рефлюкс, у 21 больного выявлен слабокислый, а у 17 – слабощелочной. Долевое распределение типов ГЭР представлено на рисунке 16.

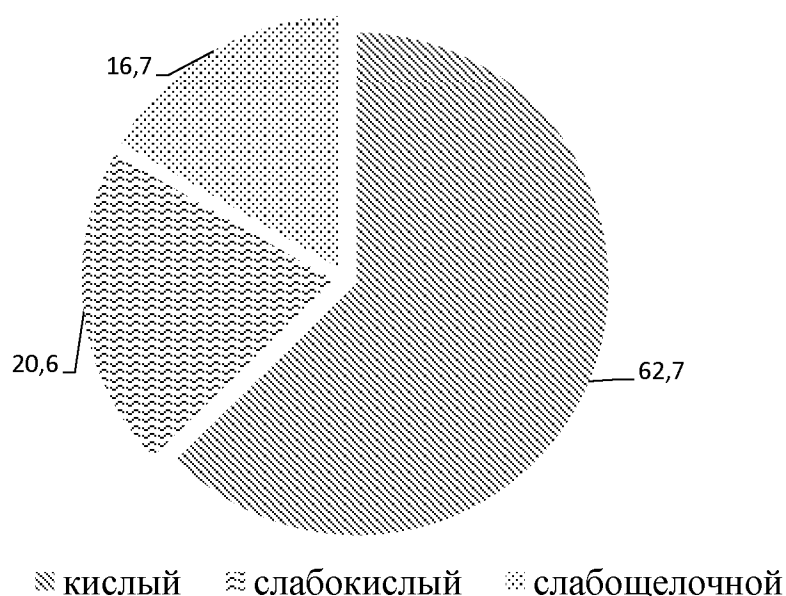


Рисунок 16. Доля пациентов с кислым, слабокислым и слабощелочным рефлюксом по данным рН-импедансометрии (%).

Возрастной и гендерный состав пациентов, имеющих различные типы рефлюксов не имел статистически значимых различий, данные представлены в таблице 11 и 12.

Частота гастроэзофагеальных рефлюксов у мужчин и женщин по данным
суточной имеданс-рН-метрии

Пол	Тип рефлюкса			p/ χ^2
	Кислый n/%	Слабокислый n/%	Слабощелочной n/%	
Женщины (n=68)	44/64,8	12/17,6	12/17,6	0,58/1,1
Мужчины (n=34)	20/58,8	9/26,5	5/14,7	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 – хи-квадрат

При оценке показателей кислотности время рН в пищеводе менее 4 Ед у пациентов с щелочным рефлюксом находилось в пределах референсных значений, в отличие от лиц со слабокислым и слабощелочным ГЭР. Наиболее высокие показатели DeMeester зафиксированы у больных, имеющих кислый рефлюкс. Респонденты со слабокислым и слабощелочным рефлюксом имели сопоставимые результаты данного показателя. Результаты суточной рН-метрии представлены в таблице 13.

Возрастной состав и показатели кислотности у пациентов с различными типами рефлюксов

Тип рефлюкса	Возраст (годы)	р	DeMeester (Ед)	р	Время рН менее 4 (%)	р
	Me [25;75%]		Me [25;75%]		Me [25;75%]	
Кислый (n=64)	42,5	0,92*	29,5	0,02*	11,7	0,01*
	[32,3; 56,5]	0,47**	[14,7; 115,5]	0,34**	[5,9; 43,8]	0,86**
Слабо кислый (n=21)	44,0	0,68***	11,6	0,004***	3,4	0,003***
	[33,0; 57,0]		[11,6; 32,9]		[0,9; 9,4]	
Слабо-щелочной (n=17)	49,0		10,2		3,1	
	[35,0; 57,0]	[1,4; 19,8]	[0,2; 5,5]			

Примечание: Р – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), U критерий Манна-Уитни

* - между лицами с с кислым и слабокислым рефлюксом, ** - между пациентами со слабокислым и слабощелочным рефлюксом, *** - между больными с кислым и слабощелочным рефлюксом

Установлено, что 8 и более баллов, согласно опроснику GerdQ чаще набирали пациенты с кислым характером рефлюксата, в отличие от лиц, имеющих слабокислый и слабощелочной ГЭР, $p=0,02$, $\chi^2=7,64$. Частота встречаемости порогового значения анкеты Gerd Q у пациентов с различными типами рефлюкса представлена на рисунке 17.

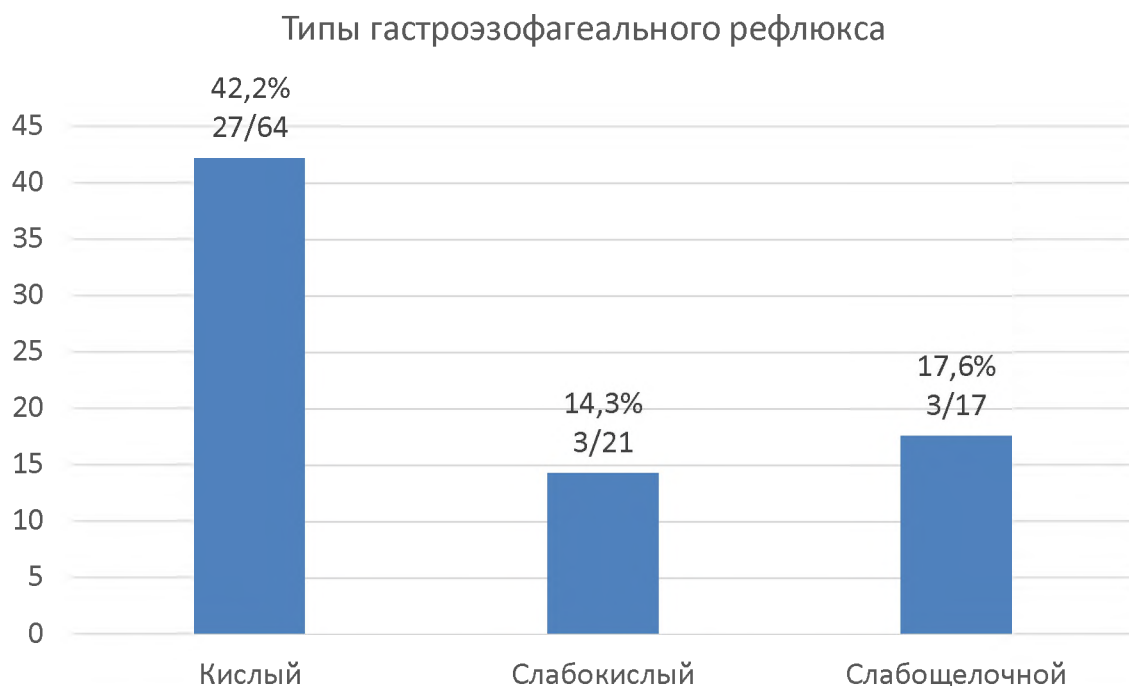


Рисунок 17. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, набравшие пороговое значение баллов по анкете GerdQ

Нами проведена оценка еженедельных симптомов изжоги и регургитации у пациентов с ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата. Установлено, что изжога чаще встречалась у пациентов, имеющих кислый ГЭР, чем у лиц с щелочным характером рефлюксата (ОШ=5,72 95% ДИ 1,8;18,23, $p=0,004$). Регургитация один и более раза в неделю с одинаковой частотой встречалась у пациентов с различными типами рефлюкса (см. таблицу 13).

Частота еженедельных симптомов изжоги и регургитации у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от характера рефлюксата

Тип рефлюкса	Пациенты с симптомом «изжоги» 1 и более раз в неделю (n/%)	p/ χ^2	Пациенты с симптомом «регургитации» 1 и более раз в неделю (n/%)	p/ χ^2
Кислый (n=64)	44/68,8	0,17/1,86*	14/21,9	0,14/2,17*
Слабокислый (n=21)	11/52,4	0,15/2,03**	8/38,1	0,33/0,92**
Слабощелочной (n=17)	5/29,4	0,004/8,8***	4/23,5	0,89/0,021***

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

* - p/ χ^2 между пациентами, имеющими кислый и слабокислый рефлюкс, ** - p/ χ^2 между пациентами со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами, *** - p/ χ^2 между лицами с кислым и щелочным рефлюксом

При анализе сопутствующей патологии, установлено, что 27,6%/27 пациентов были направлены на исследование пульмонологом или оториноларингологом, либо указывали в предоставленной анкете наличие в анамнезе таких заболеваний, как фарингит, ларингит, отит, ринит, хронический кашель и т.д. У 19 пациентов (70,4%) выявлены внепищеводные проявления ГЭРБ, имеющие установленную ассоциацию с заболеванием, у 8 человек (29,6%) выявлена патология лор-органов, связь которой с ГЭРБ обсуждается в настоящее время.

При этом больные с щелочным рефлюксом чаще имели внепищеводные проявления заболевания по сравнению с лицами, имеющими кислый ГЭР (ОШ=3,852 95% ДИ 1,23;12,1, p=0,02). Данные представлены на рисунке 18.

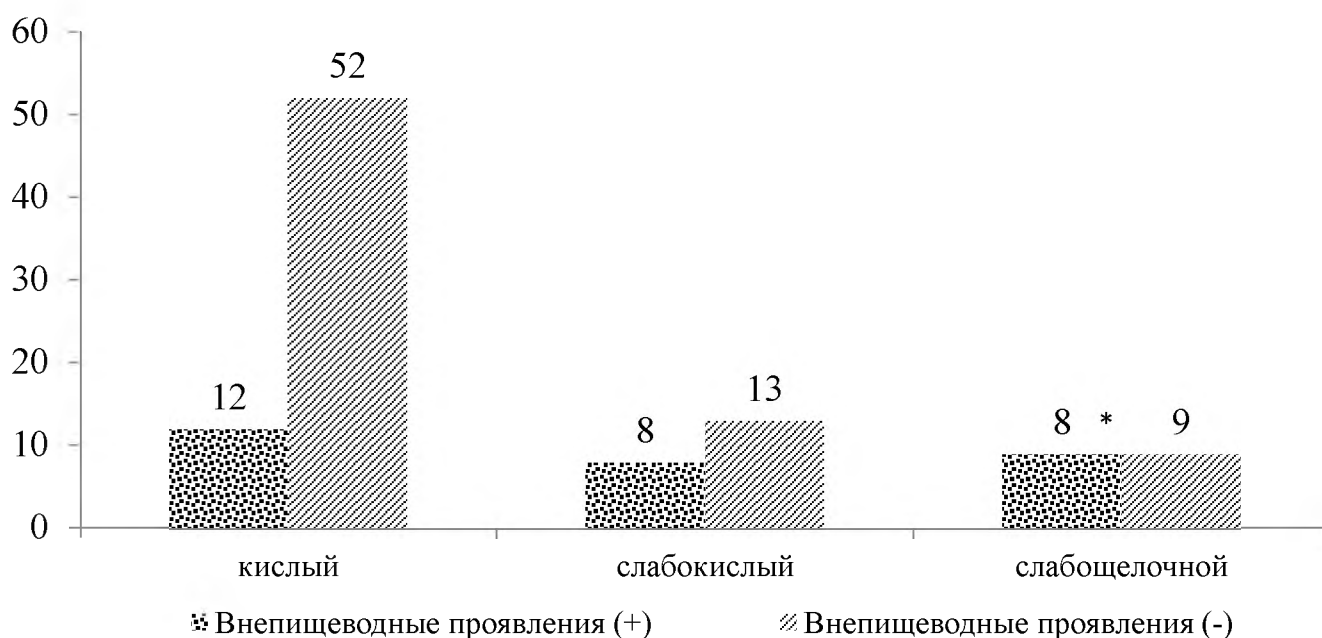


Рисунок 18. Характер рефлюкса у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия внепищеводных проявлений, * - p (уровень статистической значимости), критерий $\chi^2=5,79$

Таким образом, при проведении 24-часовой рН-импедансометрии установлено, что около половины пациентов с ГЭРБ имеют кислый рефлюкс, при этом у пациентов с кислым ГЭР чаще встречается изжога, чем у лиц с щелочным. Лица с щелочным характером рефлюксата чаще имеют внепищеводные проявления ГЭРБ. 24-часовая рН-импедансометрия является базисным методом диагностики неэрозивной ГЭРБ и атипичных форм заболевания.

ГЛАВА IV. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, β -СУБЪЕДИНИЦЫ G- БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЮ

С использованием номограммы Альтмана был определен объем наблюдений, необходимый для переноса полученных в исследовании данных на общую популяцию пациентов с ГЭРБ, соответствующий 80% мощности при 5% уровне значимости, который составил 130 человек (рис. 19).

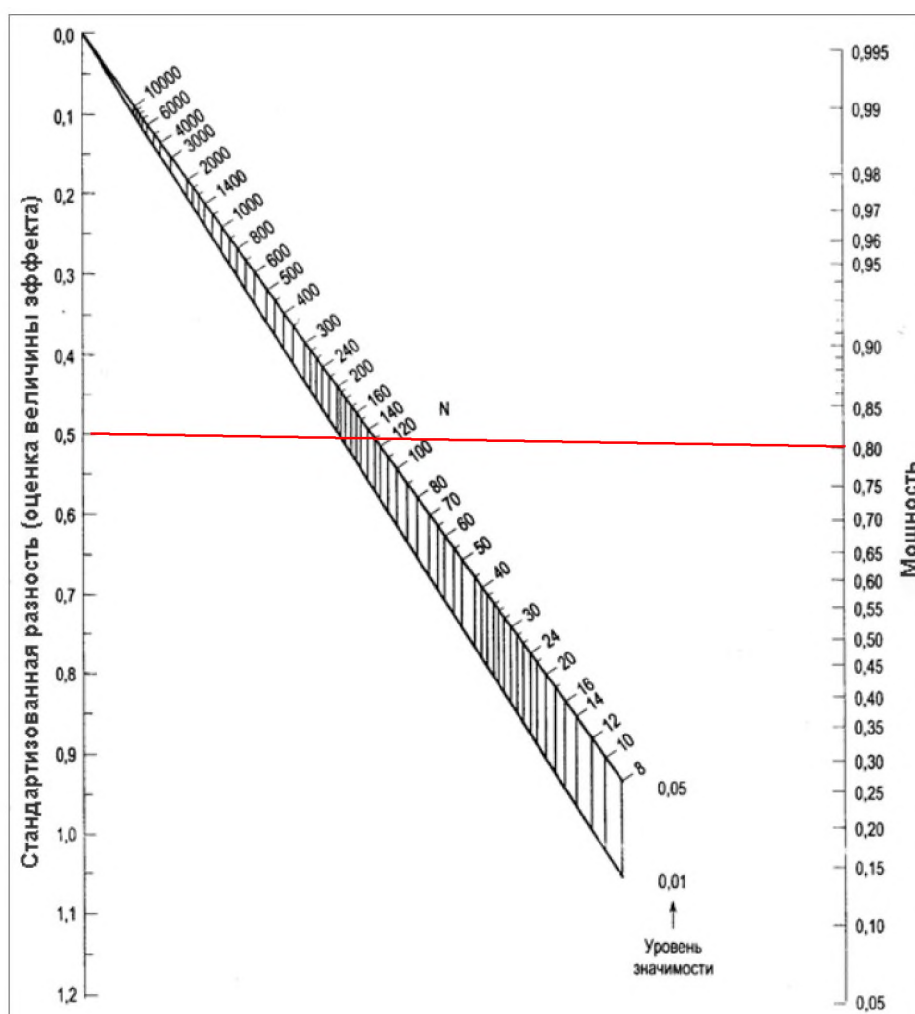


Рисунок 19. Номограмма Альтмана

На этапе отбора с целью изучения генетических особенностей нами была сформирована основная группа из 110 и контрольная из 77 человек, что свидетельствует о достаточном уровне мощности исследования и возможности использования полученных результатов на популяцию пациентов с ГЭРБ в целом.

4.1 Полиморфизм генов интерлейкина 1 β у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Распределение генотипов интерлейкина 1 β у пациентов с ГЭРБ изучалось на 187 лицах (110 больных ГЭРБ и 77 контроля). Перед тем, как приступить к расчетам частот генотипов, обе выборки тестировались на соответствие закону Харди-Вайнберга. При сравнении полученных и ожидаемых частот генотипов в гене ИЛ-1 β rs 419598 и rs 1143634 как в основной, так и контрольной группах не установлено статистически значимых различий. Следовательно, распределение генотипов в изучаемых группах не противоречат закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая. Числовые значения полученных результатов представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене интерлейкина 1 β rs 419598 Т/С у пациентов с ГЭРБ и в контроле

Генотипы в гене ИЛ-1 β rs41598 Т/С	Пациенты с ГЭРБ (n=110)				p= 0,4	Контроль (n=77)				p= 0,4
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	21	19,1	21,2	19,2		12	15,6	9,8	12,7	
ТС	50	45,5	49,7	45,2		31	40,3	35,4	46,0	
СС	39	26,4	29,2	26,5		34	44,1	31,8	41,3	

Примечание: P – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене интерлейкина 1 β rs 1143633 T/C у пациентов с ГЭРБ и в контроле

Генотипы в гене ИЛ-1 β rs1143633 T/C	Пациенты с ГЭРБ (n=110)				p= 0,7	Контроль (n=77)				p= 0,7
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
ТТ	46	41,8	49,8	45,2	41	53,2	37,2	48,3		
ТС	56	50,9	48,4	44,0	25	32,5	32,7	42,5		
СС	8	7,3	11,8	10,8	11	14,3	7,2	9,4		

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

У пациентов с ГЭРБ и в группе контроля выявлено наличие трех генотипов полиморфного локуса T31C ИЛ-1 β (Т/Т, Т/С, С/С). Генотип ИЛ-1 β 31Т/С чаще встречался у пациентов с ГЭРБ (ОШ=2,157 ДИ95% 1,177-3,954). Распространенность аллеля С полиморфного локуса 31 Т/С ИЛ-1 β не отличалась в изучаемых группах.

При изучении полиморфного локуса T511C ИЛ-1 β нами не было обнаружено достоверно значимых различий в распространенности генотипов у больных ГЭРБ и контроле, см. таблицу 16.

Частота генотипов и аллелей гена интерлейкина 1 β в положении 31Т/С и 511 Т/С у пациентов с ГЭРБ и группе контроля

Генотипы и аллели	Пациенты с ГЭРБ (n=110) n/%	Контрольная группа (n=77) n/%	p/ χ^2
Полиморфный локус Т31С ИЛ-1 β			
Т/Т	46/41,8	41/53,2 %	0,12/2,38
Т/С	56/50,9	25/32,5 %	0,01/7,21
С/С	8/7,3	11/14,3 %	0,12/2,44
Т	148/67,3	107/69,5	0,65/0,21
С	72/32,7	47/30,5	
Полиморфный локус Т511С ИЛ-1 β			
Т/Т	21/19,1	12/27,3	0,54/0,38
Т/С	50/45,5	31/40,3	0,48/0,50
С/С	39/26,4	34/44,2 %	0,23/1,44
Т	92/41,8	55/35,7	0,24/1,42
С	128/51,2	99/64,3	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Нами проведена оценка частоты генотипов ИЛ-1 β в положении 31Т/С и 511 Т/С в зависимости от наличия или отсутствия основных симптомов ГЭРБ (изжога и регургитация не менее 1 раза в неделю), наличия порогового уровня баллов согласно анкете GerdQ (8 и более), наличия или отсутствия поражения слизистой оболочки пищевода и вида патологического рефлюкса. Установлено, что у пациентов, набравших 8 и более баллов согласно анкете GerdQ, наблюдается более частая встречаемость генотипа ИЛ-1 β 31С/С (ОШ=6,581 ДИ 95 % 1,257-34,463). Изжога один и более раз в неделю чаще наблюдалась у пациентов с генотипом ИЛ-1 β 31С/С (ОШ=4,250 ДИ95% 0,510-35,411), в то время как статистически

значимых различий по полиморфному локусу T511C ИЛ-1 β не получено, см. таблицу 17, 18.

Таблица 17

Генотипы и аллели интерлейкина 1 β в положении 31T/C у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинических проявлений заболевания

Признак	Полиморфный локус T31C ИЛ-1 β n/%				
	T/T	T/C	C/C	T	C
1	2	3	4	5	6
Наличие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=21)	13/61,9	5/23,9	3/14,2	31/73,5	11/26,2
Отсутствие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=52)	21/40,4	27/51,9	4/7,7	69/66,3	35/33,6
p/ χ^2	0,09/4,86			0,38/0,77	
Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику GerdQ (n=37)	17/45,9	14/37,9	6/16,2	48/64,9	26/35,1
Пациенты, набравшие менее 8 баллов по опроснику GerdQ (n=70)	26/37,1	42/60	2/2,9	94/61,1	46/32,9
p/ χ^2	0,02/8,52			0,74/0,11	
Пациенты, имеющие изжогу один и более раз в неделю (n=72)	30/41,7	34/47,2	8/11,1	94/65,3	50/34,7
Пациенты без изжоги (n=34)	13/38,2	21/61,8	0	47/69,1	21/30,9
p/ χ^2	0,05/3,97			0,58/0,31	
Пациенты с кислым рефлюксом (n=56)	25/44,6	29/51,7	2/23,7	79/70,5	33/29,5
1	2	3	4	5	6
Пациенты со смешанным рефлюксом (n=38)	14/36,8	21/55,3	3/7,9	49/64,5	27/35,5
p/ χ^2	0,56/1,18			0,38/0,77	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Генотипы и аллели интерлейкина 1 β в положении 511Т/С у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинических проявлений заболевания

Признак 1	Полиморфный локус Т511С ИЛ-1 β n/%				
	Т/Т	Т/С	С/С	Т	С
	2	3	4	5	6
Наличие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=21)	4/19,0	6/28,6	11/52,4	14/33,3	28/66,4
Отсутствие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=52)	11/21,2	22/42,3	19/36,5	44/42,3	60/57,7
p/ χ^2	0,43/1,68			0,32/1,01	
Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику GerdQ (n=37)	11/29,7	15/40,6	11/29,7	37/50,0	37/50,0
Пациенты, набравшие менее 8 баллов по опроснику GerdQ (n=70)	10/14,3	35/50	25/35,7	55/39,3	85/60,7
p/ χ^2	0,16/3,66			0,13/2,27	
Пациенты, имеющие изжогу один и более раз в неделю (n=72)	17/23,6	32/44,4	23/31,9	66/45,8	78/54,2
Пациенты без изжоги (n=34)	4/11,8	18/52,9	12/35,4	26/38,2	42/61,8
p/ χ^2	0,36/2,07			0,30/1,09	
Пациенты с кислым рефлюксом (n=56)	11/19,6	25/44,6	20/35,7	47/42,0	65/58,0
Пациенты со смешанным рефлюксом (n=38)	7/18,4	19/50	12/31,6	33/43,4	43/56,6
p/ χ^2	0,87/0,27			0,84/0,04	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Таким образом, нами установлено, что частота генотипа ИЛ-1 β 31Т/С выше у лиц, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Генотип ИЛ-1 β 31С/С чаще встречается у пациентов с ГЭРБ, имеющих еженедельные пищеводные симптомы заболевания.

4.2 Полиморфизм генов интерлейкина 10 и интерлейкина 12 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

При изучении полиморфных локусов G1082A ИЛ10 и A1188C ИЛ12В, установлено, что распределение частот генотипов полиморфного локуса G1082A ИЛ 10 и A1188C ИЛ 12В в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга, $p > 0,05$. Числовые значения полученных результатов представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене интерлейкина 10 rs 1800896 G/A у пациентов с ГЭРБ и в контроле

Генотипы в гене ИЛ-10 rs 1800896 G/A	Пациенты с ГЭРБ (n=110)				p= 0,6	Контроль (n=77)				p= 0,7
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
G/G	41	37,3	37,2	33,8	40	51,9	37,2	48,3		
G/A	46	41,8	53,5	48,6	27	35,1	32,7	42,5		
A/A	23	20,9	19,2	17,5	10	13,0	7,2	9,3		

Примечание: P – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене интерлейкина 12В rs 2853694 А/С у пациентов с ГЭРБ и в контроле

Генотипы в гене ИЛ-12В rs 2853694 А/С	Пациенты с ГЭРБ (n=110)				p= 0,8	Контроль (n=77)				p= 0,8
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
А/А	61	55,5	64,1	58,3	48	62,3	46,8	60,8		
А/С	46	41,8	39,7	36,1	24	31,2	26,5	34,4		
С/С	3	2,7	6,1	5,5	5	6,5	3,8	4,9		

Примечание: P – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Выявлено три генотипа ИЛ 10 в положении 1082 (G/G, G/A, A/A) как у пациентов с ГЭРБ, так и в группе контроля. Установлено, что генотип ИЛ10(1082G/G) был характерен для контрольной группы (ОШ=0,550 ДИ 95% 0,304-0,992). Частота аллеля А полиморфного локуса 1082G/A ИЛ10 у пациентов с ГЭРБ наблюдалась чаще, чем у здоровых (ОШ=1,636 ДИ 95% 1,059-2,529), см. таблицу 21.

Частота генотипов и аллелей гена интерлейкина 10 в положении 1082G/A у пациентов с ГЭРБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	Пациенты с ГЭРБ (n=110) n/%	Контрольная группа (n=77) n/%	p/ χ^2
G/G	41/37,3	40/51,9	0,05/3,97
G/A	46/41,8	27/35,1	0,35/0,87
A/A	23/17,3	10/13,0	0,16/1,96
G	128/58,2	107/69,5	0,03/4,95
A	92/41,8	47/30,5	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Изучение полиморфного локуса G1082A ИЛ-10 у пациентов с ГЭРБ не показало статистически значимых различий у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия изменений слизистой оболочки пищевода, клинических проявлений заболевания и типа рефлюкса. Данные представлены в таблице 22.

Генотипы интерлейкина 10 в положении 1082G/A у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинических проявлений заболевания

Признак	Полиморфный локус G1082A ИЛ-10 n/%				
	G/G	G/A	A/A	G	A
Наличие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=19)	6/31,6	10/52,6	3/15,8	22/57,9	16/42,1
Отсутствие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=52)	16/30,8	25/48,1	11/21,1	57/54,8	47/45,2
p/ χ^2	0,88/0,27			0,74/0,11	
Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику GerdQ (n=37)	17/46,0	14/37,8	6/16,2	48/64,9	26/35,1
Пациенты, набравшие менее 8 баллов по опроснику GerdQ (n=70)	22/31,4	32/45,7	16/22,9	76/54,3	64/45,7
p/ χ^2	0,32/2,27			0,14/2,23	
Пациенты, имеющие изжогу один и более раз в неделю (n=72)	28/38,9	30/41,7	14/19,4	86/59,7	58/40,3
Пациенты без изжоги (n=34)	11/32,4	16/47,0	7/20,6	38/55,9	30/44,1
p/ χ^2	0,80/0,44			0,60/0,28	
Пациенты, испытывающие регургитацию один и более раза в неделю (n=75)	30/40,0	30/40,0	15/20,0	90/60,0	60/40,0
Пациенты без регургитацию (n=28)	8/28,6	14/50,0	6/21,4	30/53,6	26/46,4
p/ χ^2	0,54/1,22			0,41/0,69	
Пациенты с кислым рефлюксом (n=57)	24/42,1	19/33,3	14/24,6	67/58,8	47/41,2
Пациенты со смешанным рефлюксом (n=38)	15/39,5	15/39,5	8/21,0	38/50,0	38/50,0
p/ χ^2	0,82/0,40			0,23/1,41	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

При изучении полиморфного локуса A1188C интерлейкина 12 не установлено статистически значимых различий в распространенности генотипов и аллелей между группами пациентов с ГЭРБ и контролем (таблица 23).

Таблица 23

Частота генотипов и аллелей гена интерлейкина 12 в положении 1188A/C у пациентов с ГЭРБ и в группе контроля

Генотипы и аллели	Пациенты с ГЭРБ (n=110) n/%	Контрольная группа (n=77) n/%	p/ χ^2
A/A	61/55,5	48/62,3	0,20/3,24
A/C	46/41,8	24/31,2	
C/C	3/2,7	5/6,5	
A	168/76,4	120/77,9	0,73/0,12
C	52/23,6	34/22,1	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Изучение генотипов ИЛ12 A1188C в группе пациентов с ГЭРБ показало, что пациенты, испытывающие изжогу один и более раза в неделю, чаще имели генотип ИЛ12 1188C/C (ОШ=7,97 ДИ 95% 1,0-63,34) и аллель С (ОШ=2,34 ДИ 95% 1,23-4,62) в отличие от больных, не имеющих данный симптом. В то время как, не выявлено статистически значимых различий в распространенности генотипов и аллелей изучаемого генотипа в зависимости от наличия изменений слизистой оболочки, типа рефлюкса и еженедельного симптома регургитации (таблица 24).

Генотипы интерлейкина 12 в положении 1188A/C у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинических проявлений заболевания

Признак	Полиморфный локус A1188C ИЛ-12 n/%				
	A/A	A/C	C/C	A	C
Наличие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=19)	13/68,4	6/31,6	0	32/84,2	6/15,8
Отсутствие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=52)	28/53,8	21/40,4	3/5,8	77/74,0	27/26,0
p/ χ^2	0,40/1,89			0,20/1,41	
Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику GerdQ (n=37)	20/54,1	16/43,2	1/2,7	56/75,7	18/24,3
Пациенты, набравшие менее 8 баллов по опроснику GerdQ (n=70)	39/55,7	29/41,4	2/2,9	107/76,4	33/23,6
p/ χ^2	0,98/0,03			0,90/0,015	
Пациенты, имеющие изжогу один и более раз в неделю (n=72)	28/38,9	30/41,7	14/19,4	86/59,7	58/40,3
Пациенты без изжоги (n=34)	20/58,8	13/38,3	1/2,9	53/77,9	15/22,1
p/ χ^2	0,04/6,54			0,01/6,79	
Пациенты, испытывающие регургитацию один и более раза в неделю (n=75)	44/58,7	29/38,7	2/2,6	117/78,0	33/22,0
Пациенты без регургитации (n=28)	13/46,4	14/50	1/3,7	40/71,4	16/28,6
p/ χ^2	0,54/1,24			0,33/0,971	
Пациенты с кислым рефлюксом (n=57)	33/57,9	22/38,6	2/3,5	88/77,2	26/22,8
Пациенты со смешанным рефлюксом (n=38)	21/55,3	16/42,1	1/2,6	58/76,3	18/23,7
p/ χ^2	0,93/0,15			0,89/0,02	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Таким образом, генотип ИЛ-10 1082 G/G чаще наблюдался у респондентов контрольной группы, при этом аллель ИЛ-10 1082A чаще встречался у пациентов с ГЭРБ. Изучение полиморфного локуса G1082A ИЛ-10 у пациентов с ГЭРБ не

выявило статистически значимого различия в зависимости от клинических и инструментальных признаков. Частота полиморфизма генов ИЛ-12 β в изучаемых когортах не показала статистически значимого результата, однако у пациентов с ГЭРБ, испытывающих изжогу один и более раз в неделю, генотип ИЛ 12В 1188С/С и аллель С встречались чаще, чем у больных не имеющих пищеводных симптомов заболевания.

4.3 Полиморфизм генов С825Т β 3-субъединицы G-белка у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Распределение частот генотипа полиморфного локуса С825Т GNB β 3 в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга, $p > 0,05$ (см. таблицу 25).

Таблица 25

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене бета-субъединицы G-белка rs 1129649 С/Т у пациентов с ГЭРБ и в контроле

Генотипы в гене GNB β 3 rs 1129649 С/Т	Пациенты с ГЭРБ (n=110)				p= 0,8	Контроль (n=77)				p= 0,7
	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты			Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
С/С	67	60,9	61,9	56,3		43	55,8	40,7	52,9	
С/Т	31	28,2	41,3	37,5		26	33,8	30,5	39,6	
Т/Т	12	10,9	6,9	6,3		8	10,4	5,7	7,4	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Как у пациентов с ГЭРБ, так и в контроле выявлено наличие трех генотипов GNB β 3 C825T (C/C, T/T, C/T). Не выявлено различий в частоте генотипов и аллелей между группами, см. таблицу 26.

Таблица 26

Частота генотипов и аллелей гена GNB β 3 в положении 825T/C у пациентов с ГЭРБ и группе контроля

Генотипы и аллели	Пациенты с ГЭРБ n /%	Контрольная группа n /%	p/ χ^2
C/C	67/60,9	43/55,8	0,49/0,48
C/T	31/28,2	26/33,8	0,42/0,667
T/T	12/10,9	8/10,4	0,91/0,01
T	55/25,0	42/27,3	0,62/0,24
C	165/75,0	112/72,7	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

При проведении оценки частоты генотипов GNB β 3 в положении 825T/C в зависимости от наличия или отсутствия основных симптомов ГЭРБ (изжога и регургитация не менее 1 раза в неделю), наличия порогового уровня баллов согласно анкете GerdQ (8 и более), наличия или отсутствия поражения слизистой оболочки пищевода и вида патологического рефлюкса, установлено, что у лиц с изжогой возникающей не реже одного раза в неделю чаще встречался генотип GNB β 3 825C/T (ОШ=2,9 95% ДИ 0,997-8,439). Нами не выявлено статистических значимых различий в частоте полиморфных вариантов гена 825 C/T GNB β 3 у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия порогового уровня баллов согласно опроснику GerdQ, повреждения слизистой оболочки пищевода и вида патологического рефлюкса, см. таблицу 27.

Генотипы и аллели GNB β 3 в положении 825 С/Т у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинических проявлений заболевания

Признак	Полиморфный локус A1188C ИЛ-12 n/%				
	A/A	A/C	C/C	A	C
Наличие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=19)	10/52,6	5/26,3	4/21,1	25/65,8	13/34,2
Отсутствие эндоскопических признаков изменения слизистой оболочки пищевода (n=52)	32/61,5	16/30,8	4/7,7	80/76,9	24/23,1
p/ χ^2	0,29/2,48			0,18/1,79	
Пациенты, набравшие 8 и более баллов по опроснику GerdQ (n=37)	20/54,1	12/32,4	5/13,5	52/70,3	22/29,7
Пациенты, набравшие менее 8 баллов по опроснику GerdQ (n=70)	45/64,3	18/25,7	7/10,0	108/77,1	32/22,9
p/ χ^2	0,59/1,07			0,27/1,21	
Пациенты, имеющие изжогу один и более раз в неделю (n=72)	41/56,9	24/33,3	7/9,8	106/73,6	38/26,4
Пациенты без изжоги (n=34)	24/70,6	5/14,7	5/14,7	53/77,9	15/22,1
p/ χ^2	0,045/4,03			0,48/0,46	
Пациенты, испытывающие регургитацию один и более раза в неделю (n=75)	42/56,0	25/33,3	8/10,7	109/72,7	41/27,3
Пациенты без регургитации (n=55)	32/58,2	14/25,3	9/17,3	78/70,9	32/29,1
p/ χ^2	0,48/1,47			0,76/0,10	
Пациенты с кислым рефлюксом (n=58)	36/62,1	16/27,6	6/10,3	88/75,9	28/24,1
Пациенты со смешанным рефлюксом (n=37)	22/59,5	9/24,3	6/16,2	53/71,6	21/28,4
p/ χ^2	0,69/0,73			0,52/0,42	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Таким образом, при изучении частоты генотипов полиморфного локуса 825 C/T GNB β 3 у пациентов с ГЭРБ и в контроле, проживающих на территории Забайкальского края, не получено статистически значимых различий между группами. Генотип CNB β 3 825 C/T был ассоциирован с ГЭРБ у пациентов, имеющих симптом «изжоги» не менее одного раза в неделю.

ГЛАВА V. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

5.1 Предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Для определения независимых факторов риска развития ГЭРБ проведен бинарный логистический регрессионный анализ. Наряду с изучаемыми генетическими маркерами в модели рассматривались известные традиционные факторы риска развития заболевания, такие, как избыточная масса тела и ожирение, курение, употребление кофе, алкоголя, возраст. Отсутствие фактора было закодировано «0», наличие – «1». Кодировка полиморфных вариантов генов изучаемых про- и противовоспалительных цитокинов, $\beta 3$ -субъединицы G-белка проведена на основании таблиц сопряженности. Варианты кодов представлены в таблице 28.

Таблица 28

Коды факторов бинарного логистического анализа для формирования модели
прогнозирования развития ГЭРБ

Фактор	Характеристика	Код	
		1	0
1	2	3	4
Курение	Не менее 1 сигареты в день на протяжении 30 дней	Да	Нет
Алкоголь	60 мл. водки, коньяка или виски крепость. 40% об., 150 мл. крепленного вина, крепость 17-20% об., 200 мл. сухого вина, крепость 11-13% об., 500 мл. пива, крепость 5% об. не реже 1 раза в неделю	Да	Нет
Кофе	Ежедневный прием кофе не менее 1 чашки	Да	Нет
Избыточная масса тела	ИМТ>25 вес(кг)/рост (м ²)	Да	Нет
Пол		Муж	Жен

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4
Возраст (лет)	Старше 40 лет	Да	Нет
ИЛ-12	Полиморфный локус 1188 A/C	A/A, A/C	CC
ИЛ-10	Полиморфный локус 1082G/A	G/A	G/G, A/A
ИЛ-1 β	Полиморфный локус 31 T/C	T/C	T/T, C/C
ИЛ-1 β	Полиморфный локус 511 T/C	T/T, T/C	C/C
GNB β 3	Полиморфный локус 824 C/T	C/T	C/C, T/T

Как видно из таблицы 29 ИЛ-1 β (rs 1143633), избыточная масса тела, возраст старше 40 лет выступали предикторами развития заболевания. Мужской пол, как фактор риска развития заболевания, стремился к уровню пороговой значимости.

Таблица 29

Коэффициенты регрессии в модели прогнозирования развития
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

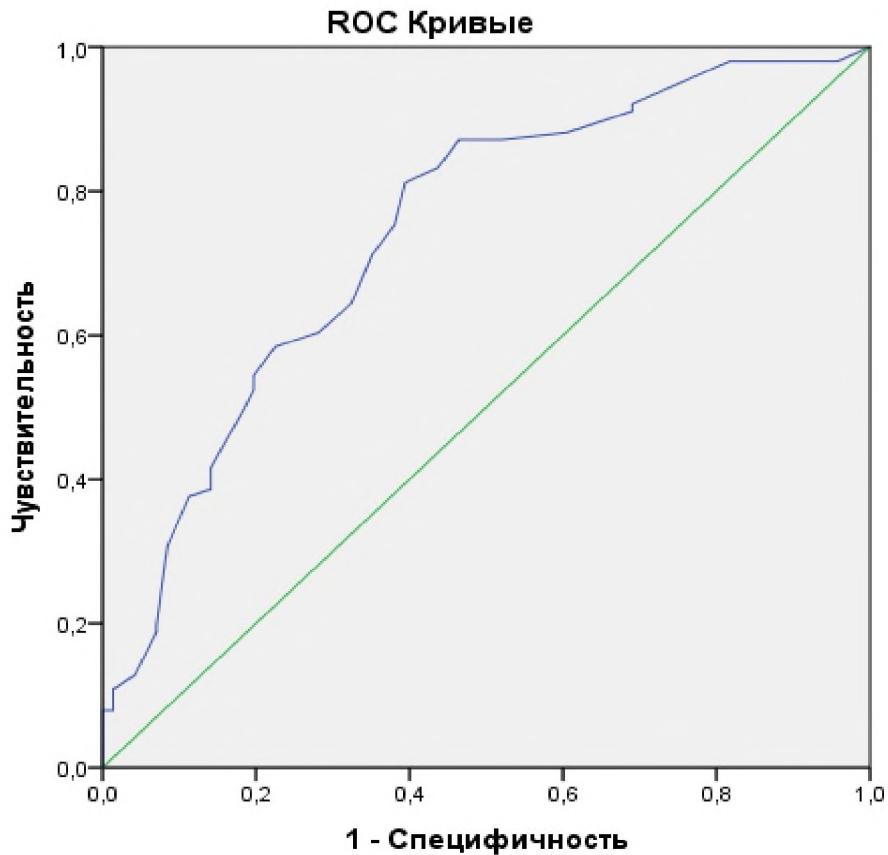
Показатель	beta	Среднеквадратичная ошибка	P
ИЛ-1 β 31T/C	0,742	0,348	0,033
Избыточная масса тела	1,322	0,396	0,001
Возраст старше 40 лет	0,801	0,402	0,046
Мужской пол	-0,683	0,355	0,055
ИЛ 10 1082G/A	0,534	0,345	0,122
Константа	-0,165	0,433	0,703

Значения выявленных предикторов развития ГЭРБ и мужской пол были включены в уравнение логистической регрессии. Обращает на себя внимание, что добавление в формулу регрессионного анализа значение ИЛ-10 (rs 1800896) площадь ROC кривой (AUC) увеличивалась с 0,604 до 0,744, что являлось статистически значимым $p < 0,0001$. Разработанная модель прогнозирования развития заболевания отражена в уравнении логистической регрессии:

$$(1) y = \frac{1}{1 + e^{-(-0,165 + (0,534 * Gen1) + 0,742 * Gen2 + 1,322 * ИМТ + (-0,801 * \text{возраст}) + (-0,683 * \text{пол}))}}$$

где: y -значение зависимой переменной, e -основание натурального логарифма ($\approx 2,72$); $-0,165$ - значение константы логистической регрессии; $0,534$, $0,742$, $1,322$, $-0,801$, $-0,683$ - нестандартизованные коэффициенты β ; Gen1 – полиморфные варианты гена ИЛ-10 1082G/A, Gen2 - полиморфные варианты гена ИЛ-1 β 31 T/C. Чувствительность разработанной модели составляет $0,81$, специфичность – $0,61$.

Данная модель обладает хорошей прогностической значимостью (AUC= $0,744$, 95% ДИ $0,668-0,819$, $p < 0,0001$; стандартная ошибка $0,039$). При этом высокую вероятность развития заболевания могут иметь лица, у которых коэффициент регрессии (y) составит $0,5$ и более. На рисунке 20 представлена модель прогнозирования развития ГЭРБ.



ДиAGONАЛЬНЫЕ сегМЕНТЫ, сгенерированные связями.

Рисунок 20. ROC-кривая модели прогнозирования развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского

Генотип ИЛ-1 β 31T/C, избыточная масса тела и возраст старше 40 лет могут выступать в роли предикторов развития ГЭРБ, которые в сочетании с генотипом ИЛ-10 1082 G/A и мужским полом обладают хорошей прогностической значимостью.

5.2 Предикторы развития эрозивного эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Для определения независимых факторов риска развития ЭЭ проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов развития поражения слизистой оболочки рассматривались клинические, инструментальные и генетические признаки. Кодировка полиморфных вариантов генов изучаемых про- и противовоспалительных цитокинов, β 3-субъединицы G-белка проведена на

основании таблиц сопряженности. Кодировка предполагаемых факторов представлена в таблице 30.

Таблица 30

Коды факторов бинарного логистического анализа для формирования модели развития эрозивного эзофагита

Фактор	Характеристика	Код	
		1	0
Курение	Не менее 1 сигареты в день на протяжении 30 дней	Да	Нет
Алкоголь	200 мл. вина/ 500 мл. пива/ 50 г. водки не реже 1 раза в 2 недели	Да	Нет
Кофе	Ежедневный прием кофе не менее 1 чашки	Да	Нет
Избыточная масса тела	ИМТ>25 вес(кг)/рост (м ²)	Да	Нет
Анкета Gerd Q	8 и более баллов	Да	Нет
Возраст (лет)	Старше 40 лет	Да	Нет
Симптом «изжоги»	1 и более раза в неделю	Да	Нет
Симптом «отрыжки»	1 и более раза в неделю	Да	Нет
Показатель DeMeester	более 14,72	Да	Нет
Время рН в пищеводе менее 4Ед	Более 6%	Да	Нет
ГПОД	2-4 степень	Да	Нет
ИЛ-10	Полиморфный локус 1082G/A	A/A	G/G, G/A
ИЛ-12	Полиморфный локус 1188 A/C	A/C	A/A, CC
ИЛ-1β	Полиморфный локус 31 T/C	T/C	T/T, C/C
ИЛ-1β	Полиморфный локус 511 T/C	T/C	T/T, C/C
GNBβ3	Полиморфный локус 824 C/T	C/C	C/T, T/T

По данным анализа установлено, что ИЛ-12 (rs 2853694) и курение выступали предикторами прогрессирования заболевания с развитием поражения СО. Курение, как фактор риска развития эзофагита, стремился к уровню пороговой значимости.

Значения выявленных предикторов развития ЭЭ и курение были включены в уравнение логистической регрессии, см. таблицу 31.

Таблица 31

Коэффициенты регрессии в модели прогнозирования развития рефлюкс-эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

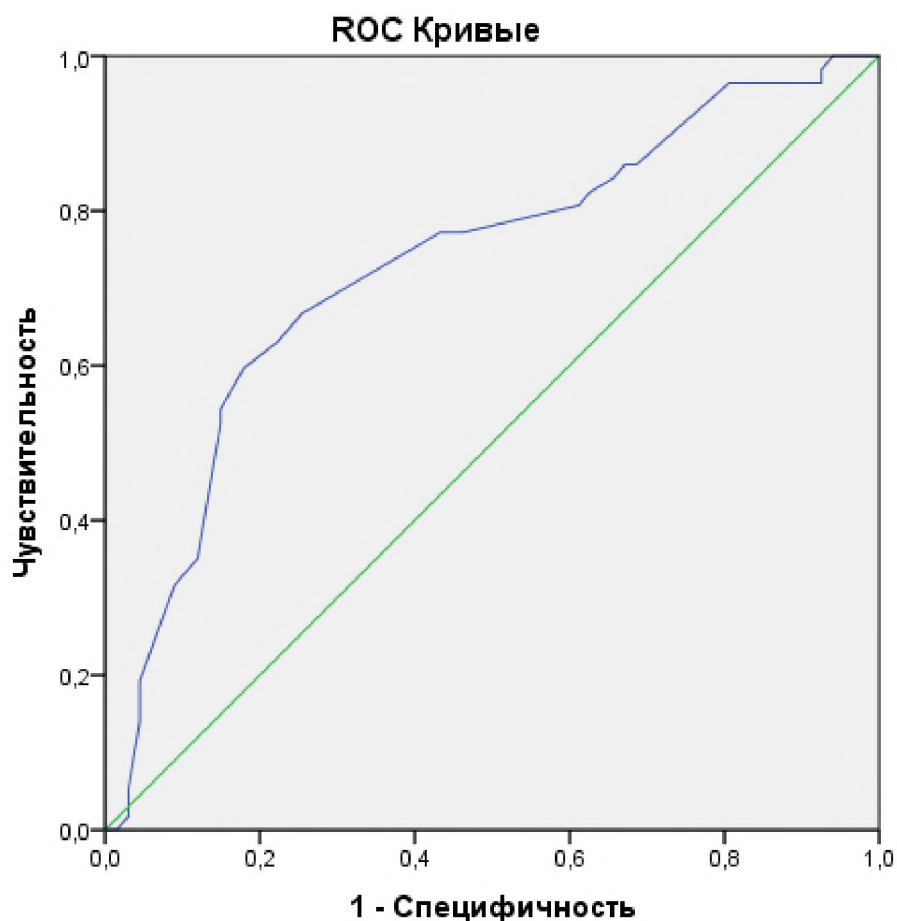
Показатель	beta	Среднеквадратичная ошибка	P
ИЛ-12 1188 А/С	-1,782	0,737	0,016
ГПОД	1,841	0,976	0,059
Курение	1,872	0,379	0,029
Константа	-0,830	0,379	0,029

Разработанная модель прогнозирования развития заболевания отражена в уравнении логистической регрессии:

$$(2) y = \frac{1}{1 + e^{-(-0,830 + (-1,782 * Gen) + 1,872 * Курение + 1,841 * ГПОД)}}$$

где: y-значение зависимой переменной, e-основание натурального логарифма ($\approx 2,72$); -0,830 - значение константы логистической регрессии; 1,872, 1,841 - нестандартизованные коэффициенты beta; Gen – полиморфные варианты гена ИЛ-12 1188 А/С.

Чувствительность разработанной модели составляет 0,60, специфичность – 0,82. При коэффициенте регрессии (y) равным 0,3 и более, у пациента будет иметь место высокий риск развития эрозивного рефлюкс-эзофагита. Данная модель обладает хорошей прогностической значимостью (AUC=0,783, 95% ДИ 0,667-0,899, $p < 0,0001$; стандартная ошибка 0,059), см. рисунок 21.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 21. ROC-кривая модели прогнозирования развития рефлюкс-эзофагита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Таким образом, генотип ИЛ-12 1188A/C и курение могут выступать в роли факторов риска развития ЭЭ, которые в сочетании с наличием у пациента ГПОД обладают хорошей прогностической значимостью.

ГЛАВА VI. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P450 CYP2C19 У ЖИТЕЛЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

6.1 Полиморфизм генов цитохрома P450 (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17) у жителей Забайкальского края

Базисными препаратами для лечения КЗЗ, в частности ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы [46]. Эффект ингибиторов протонного насоса существенно зависит от скорости выведения препаратов из организма. Так как метаболизм ИПП происходит, главным образом, в печени при участии системы цитохрома P450, полиморфизм генов системы цитохрома CYP2C19 является определяющим фактором того, что скорость наступления, длительность антисекреторного эффекта и НЯ ингибиторов протонной помпы у пациентов будут существенно различаться [34].

Мы провели исследование полиморфизма генов CYP2C19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560). Распределение генотипов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 на 187 лицах, проживающих на территории Забайкальского края (110 больных ГЭРБ и 77 контроля).

Нами были объединены группа больных ГЭРБ и контроль, т.к. не получено статистически значимых различий в распространенности полиморфных вариантов генов CYP2C19. Кроме того, нас интересовала распространенность метаболизаторов ИПП в общей популяции населения Забайкальского края. Данные представлены в таблице 32.

Таблица 32

Полиморфизм генов CYP2C19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560) у пациентов с ГЭРБ и в группе контроля

Генотип	Пациенты с ГЭРБ n/%	Контроль n/%	P
CYP2C19*2			
G/G	91/82,7	62/80,5	0,24/2,89
G/A	19/17,3	13/16,9	
A/A	0	2/2,6	
CYP2C19*3			
Trp/Trp	109/99,1	76/98,7	1,0
Trp/Ter	1/0,9	1/1,3	
Ter/Ter	0	0	
CYP2C19*17			
C/C	62/56,4	44/57,1	0,37/1,99
C/T	41/37,3	24/31,2	
T/T	7/6,3	9/11,7	

Примечание: p – уровень статистической значимости; n – количество пациентов (абсолютное число), χ^2 - критерий хи-квадрат

Перед тем, как приступить к расчетам частот генотипов, проведено тестирование на соответствие закону Харди-Вайнберга. При сравнении полученных и ожидаемых частот генотипов CYP2C19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560) не установлено статистически значимых различий. Следовательно, распределение генотипов в изучаемой популяции не противоречит закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая. Числовые значения полученных результатов представлены в таблицах 33, 34 и 35.

Таблица 33

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене CYP2C19 rs 4244285 G/A у лиц, проживающих на территории Забайкальского края

Генотипы в гене CYP2C19 rs 4244285 G/A	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p=0,9
	Абс.	%	Абс.	%	
G/G	153	81,8	152,7	81,7	
G/A	32	17,1	32,5	17,4	
A/A	2	1,1	1,7	0,9	

Примечание: n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости, соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Таблица 34

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp у лиц, проживающих на территории Забайкальского края

Генотипы в гене CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p=0,9
	Абс.	%	Абс.	%	
Trp/Trp	185	98,9	186	99	
Trp/Trp	2	1,1	1,9	1	
Ter/Ter	0	0	0,01	0	

Примечание: n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости, соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

Соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов в гене CYP2C19 rs 12248560 T/C у лиц, проживающих на территории Забайкальского края

Генотипы в гене CYP2C19 rs 12248560 T/C	Наблюдаемые частоты		Ожидаемые частоты		p=0,7
	Абс.	%	Абс.	%	
T/T	106	56,6	102,6	54,8	
T/C	65	34,8	71,8	38,4	
C/C	16	8,6	12,6	6,7	

Примечание: n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости, соответствие континууму Харди-Вайнберга при $p > 0,05$.

С целью систематизации полученных данных все участники были обозначены как EM, PM, IM, RM.

С учетом изученных полиморфизмов генов CYP2C19 респонденты были подразделены следующим образом:

- к EM (экстенсивные метаболизаторы) отнесены лица, имеющие дикие аллели в трех полиморфных локусах – CYP2C19*1/*1;
- к IM (промежуточные метаболизаторы) отнесены респонденты, имеющие один мутантный аллель или комбинацию «бесполезного» и «ускоряющего» метаболизм аллели;
- к PM (медленные метаболизаторы) отнесены гомозиготы или двойные гетерозиготы по «бесполезному аллелю»;
- к RM (ультрабыстрые метаболизаторы) – участники, являющиеся гетерозиготами или гомозиготами по «быстрому аллелю».

Установлено, что респонденты, проживающие на территории Забайкальского края, в 40% случаев являются экстенсивными и быстрыми/ультрабыстрыми

метаболизаторами, 17% приходится на – IM и только 1% лиц определены как RM. Данные о генотипах CYP2C19 в таблице 36.

Таблица 36

Частота полиморфизма генов CYP2C19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560) у респондентов, проживающих на территории Забайкальского края

CYP2C19 фенотип	CYP2C19 генотип	Респонденты (n)	%
EM	*1/*1	78	41,7
IM	*1/*2	24	17,1
	*2/*17	6	
	*1/*3	2	
	*3/*17	0	
	Всего	32	
PM	*2/*2	2	1,1
	*3/*3	0	
	*2/*3	0	
	Всего	2	
RM	*1/*17	59	40,1
	*17/*17	16	
	Всего	75	

Частота аллеля А полиморфного локуса CYP2C19 rs 4244285 G/A в исследуемой группе составила около 10%. Практически отсутствовали полиморфные варианты локуса CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp. Частота встречаемости аллеля Т CYP2C19 rs 12248560 T/C составила около 26%. Данные по частоте аллелей CYP2C19 представлены в таблице 37.

Частоты аллелей CYP2C19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560) у респондентов, проживающих на территории Забайкальского края

Аллель	n	%
CYP2C19 rs 4244285		
G	338	90,4
A	36	9,6
CYP2C19 rs 4986893		
Trp	372	99,5
Ter	2	0,5
CYP2C19 rs 12248560		
C	277	74,1
T	97	25,9

Среди населения Забайкальского края наблюдается высокая частота полиморфных вариантов CYP2C19, связанных с измененным ответом на ИПП. Генотипирование полиморфизмов CYP2C19 будет полезным инструментом для персонализированного назначения и дозирования ИПП.

6.2 Сравнительный анализ частоты аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 у жителей Забайкальского края с мировыми и Российскими данными

Проведен сравнительный анализ частоты аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 между населением отдельных стран и регионов Европы, России и полученными нами данными. Установлено, что частота данных аллелей у жителей Забайкальского края сопоставима с таковой населения Европы и лицами, проживающими в других регионах России. Результаты представлены в таблице 38 [40, 208, 210, 262].

Сравнительный анализ частоты аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17
среди населения Европы и различных регионов России

Страна/географический регион	n – число включенных	CYP2C19			P
		*2 %	*3 %	*17 %	
1	2	3	4	5	6
Хорватия	1247	15,2	2,3	23,5	0,230* 0,279** 0,694***
Чехия	265	8,0	1,6	29,0	0,690* 0,446** 0,624***
Дания	634	15,8	2,2	20,1	0,188* 0,298** 0,330***
Эстония	44 448	13,5	1,8	26,4	0,389* 0,389** 0,936***
Финляндия	13 956	17,5	3,5	19,6	0,103* 0,130** 0,288***
Германия	1758	14,9	1,1	24,9	0,254* 0,634** 0,871***
Греция	327	14,1	2,1	18,2	0,325* 0,318** 0,190***
Венгрия	591	13,3	1,6	23,0	0,412* 0,446** 0,634***
Италия	917	11,8	1,0	22,1	0,615* 0,682** 0,530***
Нидерланды	1158	14,1	1,5	19,0	0,325* 0,478** 0,243***
Норвегия	403	15,3	0	22	0,223* 0,479** 0,519***

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4	5	6
Польша	791	16,3	1,6	29,8	0,159* 0,453** 0,539***
Испания	2328	14,0	1,2	17,1	0,335* 0,590** 0,130***
Швеция	1816	14,0	1,6	19,2	0,335* 0,453** 0,257***
Украина	689	13,0	2,0	25,0	0,448* 0,340** 0,884***
Россия					
Московская область	971	14,0	0,6	27,4	0,335* 0,924** 0,811***
Саха-Якутия Якуты	268	17,53	3,92	-	0,102* 0,102** -
Саха-Якутия Европеиды	143	8,39	3,5	-	0,767* 0,130** -
Иркутская область	89	11,3	-	-	0,695* - -
Воронежская область	290	11,4	-	-	0,678* - -
Забайкальский край (собственные данные)	187	9,6	0,5	25,9	-

Примечание: n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости распространенности генотипов (* - CYP2C19*2, ** - CYP2C19*3, *** - CYP2C19*17), критерий χ^2

Следующим этапом нашего анализа явилось сравнение полученных результатов с данными авторов, изучавших частоту изучаемых аллелей цитохрома P450 среди азиатских этнических групп. Установлено, что аллель A CYP2C19 rs 4244285 чаще встречается среди населения Китая, Индии, Японии, Кореи, Тайланда, Вьетнама. Частота нефункционального аллеля CYP2C19*3 также чаще наблюдалась у населения азиатских этнических групп, в то время как частота T аллеля CYP2C19 rs 12248560 была характерна для жителей Забайкальского края. Результаты представлены в таблице 39.

Таблица 39

Сравнительный анализ частоты аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди азиатских этнических групп и населением Забайкальского края

Страна/географический регион	n – число включенных	CYP2C19			p	OR (95% ДИ)
		*2 %	*3 %	*17 %		
1	2	3	4	5	6	7
Китай [69]	6686	31,1	4,61	-	<0,001* 0,066**	4,25 (1,9349,350)
Китай [113]	1129	-	-	2,5	<0,001** *	13,63 (3,6;51,68)
Индия [121]	206	40,2	0	19,2	<0,001* 0,479** 0,257***	6,33 (2,91; 13,76)
Иран [225]	1229	21,4	1,7	27,1	0,022* 0,416** 0,847***	2,56 (1,13;5,81)
Ирак [49]	221	15,2	0,2	19,5	0,230* 0,720** 0,280***	
Япония [101]	265	27,9	12,8	1,13	<0,001* <0,001** <0,001** *	3,64 (1,64;8,1) 29,21 (1,71;500) 31,43 (4,55;216,8)

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4	5	6	7
Корея [72]	271	28,4	10,1	1,5	<0,001* 0,003** <0,001***	3,74 (1,69; 8,27) 22,36 (1,29; 388) 22,95 (4,31;122,3)
Таиланд [112]	1051	41,9	13,0	4,3	<0,001* <0,001** <0,001***	6,79 (3,13; 14,74) 29,74 (1,74;508) 7,78 (2,68;22,56)
Вьетнам [106]	100	20,5	2,1	1	0,032* 0,318** <0,001***	2,43 (1,1; 5,53) 34,6 (4,59;260,9)
Забайкальский край (собственные данные)	187	9,6	0,5	25,9	-	

Примечание: n – количество пациентов, p – уровень статистической значимости частоты генотипов (* - CYP2C19*2, ** - CYP2C19*3, *** - CYP2C19*17), критерий χ^2

Таким образом, частота аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 у населения Забайкальского края сопоставима с данными из Европы другими регионами России и статистически значимо отличается от результатов, полученных при изучении азиатских этнических групп. Среди населения Забайкальского края имеет место высокая частота аллеля T CYP2C19 rs 12248560, что может быть причиной снижения ответа на ИПП при лечении КЗЗ, в частности пациентов с ГЭРБ.

Клинические примеры

Клинический пример 1

Больная Х. 38 лет обратилась к оториноларингологу по поводу «кома в горле». С данными жалобами пациентка была направлена к гастроэнтерологу. К сожалению, описания ларингоскопии у больной не было. Жалобы беспокоят около одного месяца, связывает со стрессовой ситуацией.

Для оценки ларингофарингиального рефлюкса (ЛФР) использовали опросник «Индекс симптомов рефлюкса», который был разработан P.S. Belafsky, J.A. Koufman [87]. В нашей стране данный опросник адаптирован В.Е. Кокориной в 2009 году и содержит из 9 вопросов. Каждый симптом оценивается пациентом по степени выраженности от 0 до 5 баллов [22, 51, 216]. Пациентке было предложено оценить свои жалобы согласно шкале Кауфмана, данные представлены в таблице 40.

Таблица 40

Шкала «Индекс симптомов рефлюкса» по Кауфману (2001) для пациентки Х. 38 лет

Название симптома	Оценка симптома ЛФР в баллах					
	0	1	2	3	4	5
Дисфония, голосовая утомляемость	+					
Першение и желание полоскать горло	+					
Затруднение при глотании еды, жидкости, таблеток	+					
Кашель после принятия пищи или в положении лежа	+					
Затруднение дыхания, удушье	+					
Постоянный мучительный кашель	+					
Ощущение кома в горле						+
Изжога, отрыжка кислым, боль за грудиной					+	
Обильное количество слизи в горле	+					

Субъективная шкала «ИСР» разработана с целью систематизации гортанных симптомов и возможности предварительной диагностики ЛФР. Опросник, предложенный Кауфманом в 2001 г., оценивает выраженность каждого из

симптомов рефлюкса от 0 до 5 баллов, а суммарные 13 баллов трактуются как положительный результат [51, 137].

Наша пациентка набрала 9 баллов, что не позволило говорить о наличии типичных симптомов ЛФР.

С целью оценки симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта пациентке было предложено заполнить опросник GerdQ. Результаты представлены в таблице 41.

Таблица 41

Опросник Gerd Q для пациентки X. 38 лет

А	<i>1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	0	-	-	-
	<i>2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?</i>			
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
-	-	-	3	
В	<i>3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	-	-	2	-
	<i>4. Как часто вы ощущали тошноту?</i>			
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	
С	<i>5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?</i>			
	0 дней (0 баллов)		0 дней (0 баллов)	
	0		0	
	<i>6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортанол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?</i>			
0 дней (0 баллов)		0 дней (0 баллов)		
-		-		

По итогам опросника GerdQ пациентка набрала 6 баллов, что также не являлось клинически значимым для диагностики ГЭРБ (пороговый показатель 8 и более баллов).

Пациентка охарактеризовала себя, как европеоид, кроме того, отметила, что в 3-х поколениях родословной не отмечено лиц монголоидной расы.

Из анамнеза жизни установлено, что больная курит не регулярно (1 сигарету около 3-4 раз в месяц), редко употребляет кофе (1 чашка 1 раз в неделю), примерно 1 раз в неделю употребляет алкоголь. Длительное время страдает хроническим фарингитом, ларингитом.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые обычные, лимфоузлы, щитовидная железа не пальпируются. Отеков нет. Рост 165 см., вес 67 кг., ИМТ 25 вес (кг)/рост м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 126/83 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 9*8*7см. Стул ежедневно, оформленный, тип по Бристольской шкале 3-4. Поколачивания по костовебральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Больной было предложено пройти обследование (эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, суточную рН-импедансометрию) с целью уточнения генеза имеющихся симптомов.

ЭГДС: пищевод свободно проходим, в нижней трети полосы гиперемии, кардия смыкается кратковременно.

Пациентке проведена суточная рН-импедансометрия. Зонд введен трансназально, выполнен рентгенологический контроль расположения датчиков. рН-датчик №1 установлен на уровне 12 см ниже НПС. По данным суточной рН-метрии определялось гипоацидное состояние (рН, вычисленный по средней концентрации ионов Н⁺, составила 2,6 единицы).

рН-датчик №2 был расположен в пищеводе на высоте 5 см. над краем НПС. За время исследования зарегистрировано 70 кратковременных (менее 5 мин) кислых (рН менее 4 единиц) ГЭР, возникающих как после еды, так и не связанных

с приемом пищи, в том числе в ночное время 7 рефлюксов. Три рефлюкса имели продолжительность более 5 минут. Процент времени рН менее 4,0 единиц составил 5,6, что не позволяет убедительно говорить о наличии патологического кислого ГЭР. Обобщенный показатель DeMeester равен 19,85 (норма менее 14,72) [68].

рН-датчик № 3 установлен на уровне 19 см. над краем НПС. За время мониторинга было зарегистрировано 11 кислых рефлюксов, один из них длился более 5 минут, рефлюксы возникали вне связи с едой.

По результатам суточной импеданс-рН-метрии было выявлено 138 жидких и смешанных рефлюксов, кроме того, у пациентки определялось 23 газовых ГЭР. По химическому составу выделено 94 кислых, 10 слабокислых и 34 щелочных рефлюкса.

С точки зрения развития внепищеводных проявлений ГЭРБ имеет значение регистрация у пациентки высоких ГЭР. Из общего числа рефлюксов высоты 19 см. над краем НПС достигли 32 рефлюкса (16 жидких и 16 смешанных) с химической характеристикой: 19 кислых, 2 слабокислых, 11 щелочных. Общее время экспозиции болюса относительно уровня НПС у больной составило 6,9% (норма менее 1,4%) на 5 см. выше НПС и 3,18% (норма менее 0,8%) на 15 см. выше НПС.

Нами сделан вывод о наличии у пациентки высоких патологических кислых, слабощелочных жидких и смешанных рефлюксов с длительной экспозицией болюса на 5 и 15 см. выше НПС, что, может, свидетельствовать о наличии внепищеводных проявлений ГЭРБ. На рисунке 22 представлен фрагмент суточной рН-импедансометрии больной.

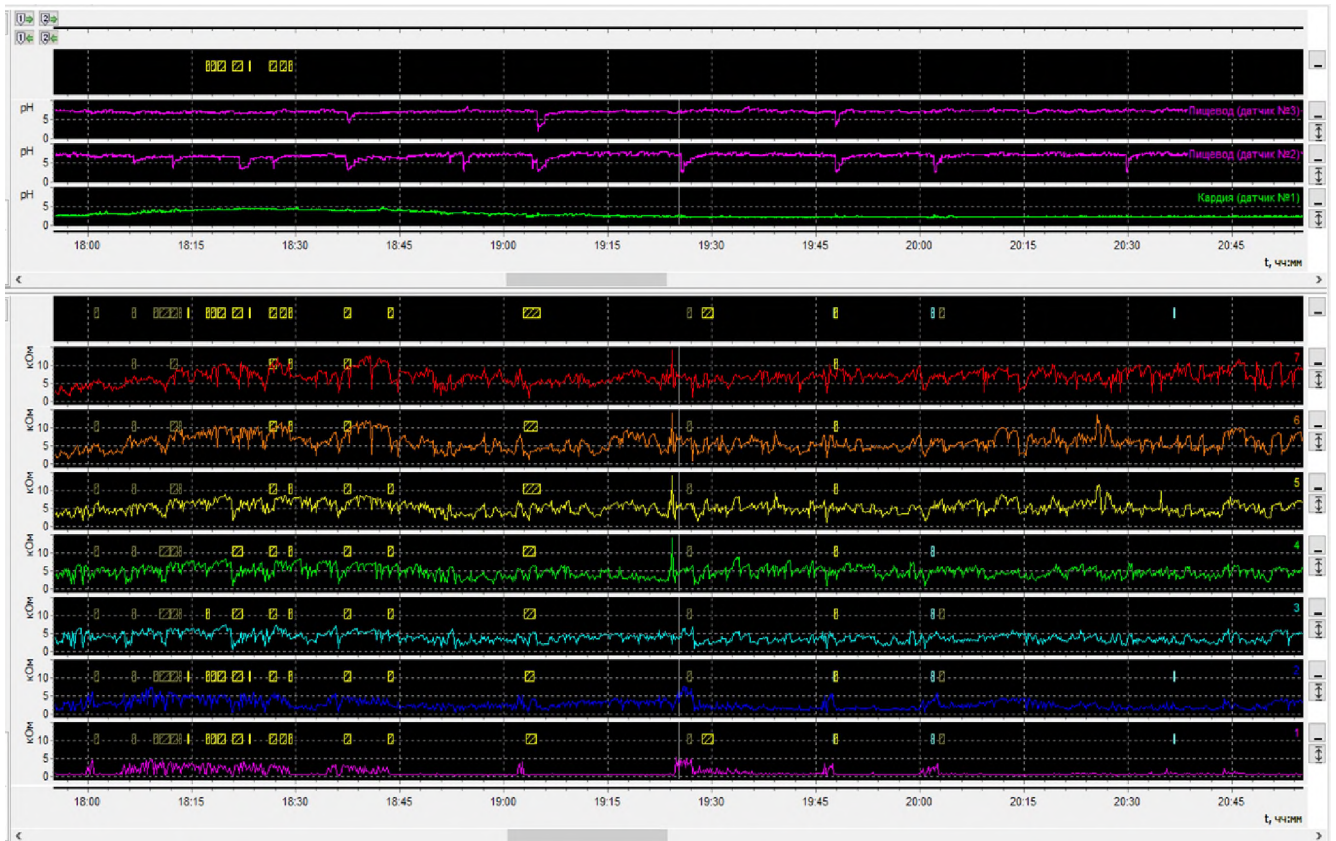


Рисунок 22. Фрагмент графика суточной рН-импедансометрии пациентки Х. 38 лет (кислые и слабокислые жидкие и смешанные высокие рефлюксы).

По результатам обследования установлен диагноз: ГЭРБ. Катаральный рефлюкс-эзофагит.

Пациентка прошла генетическое тестирование на выявление полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, бета-3-субъединицы G-белка и CYP2C19 *2, *3, *17.

Генетический профиль изученных полиморфных локусов генов Больной Х. 38 лет:

- ИЛ-10 G1082A
- ИЛ-12 A1188C
- ИЛ-1 β T31C
- ИЛ-1 β T511C
- GNB β 3 C825C
- CYP2C19 rs 4244285 G/G

- CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp

- CYP2C19 rs 12248560 C/T

Таким образом, среди изученных показателей у пациентки выявлены дополнительные генетические факторы риска развития ГЭРБ, в том числе рефлюкс-эзофагита (генотипы ИЛ-1 β 31Т/С, ИЛ-12 А1188С), кроме того, больная курит, что также могло способствовать развитию поражения слизистой оболочки.

Нами проведен расчет коэффициента регрессии с использованием уравнения прогнозирования развития ГЭРБ у пациентки X 38 лет:

$$(3) y = \frac{1}{1+2,72-(-0,165+(0,534*1))+0,742*1+1,322*1+(-0,801*0)+(-0,683*0)} = 0,92$$

Учитывая, коэффициент регрессии равный 0,92, больная имела высокий риск развития ГЭРБ.

В связи с тем, что выявлены генетические факторы, являющиеся предикторами развития рефлюкс-эзофагита, проведен расчет риска формирования данной патологии с использованием модели прогнозирования рефлюкс-эзофагита:

$$(4) y = \frac{1}{1+e^{-(-0,830+(-1,782*1)+1,872*0+1,841*0)}} = 0,07$$

Учитывая полученный коэффициент (0,07), у пациентки выявлен низкий риск развития эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Пациентка определена как «быстрый» метаболизатор CYP2C19. Учитывая, рекомендации по назначению ИПП у пациентов с КЗЗ в зависимости от фенотипа метаболизатора (см. таблица. 4) [75], необходимо рассмотреть вопрос об увеличении дозы ИПП на 50-100% или подбора препаратов, менее зависимых от метаболизма через цитохром CYP2C19 (пантопразол и рабепразол).

Пациентке даны рекомендации по прекращению курения, не употреблять пищу за два часа до сна. Соблюдать трех/четырёхразовое питание, избегать «перекусов». Не носить тугую, стесняющую одежду. Не поднимать тяжести более 8-10 кг. на обе руки. Не выполнять работ, сопряженных с наклоном туловища, физических упражнений, связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса. Избегать употребления в пищу томатов, кислых фруктовых соков, продуктов,

усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе. Ограничить употребление алкоголя, горячей и холодной пищи, газированных напитков.

Медикаментозное лечение больной Х. 38 лет проводилось поэтапно.

1 этап лечения: Рабепразол 0,02 по 1 таблетка 1 раза в день, 4 недели

2 этап: Рабепразол 0,01 1 таблетка 1 раз в день (утро), внутрь, 16 недель.

В связи с наличием у пациентки смешанных (слабокислых и слабощелочных рефлюксов) были добавлены антациды и препараты урсодезоксихолиевой кислоты.

Контрольные визиты были запланированы на 28-ой, 56-ой и 112 день.

На втором и третьем визите пациентка отмечала положительную динамику в виде купирования жалоб (комков в горле не беспокоил).

На визите 112-день пациентка предоставила данные повторного эндоскопического исследования, по результатам которого изменений в пищеводе не выявлено, признаков воспаления слизистой желудка нет. Пациентке даны рекомендации продолжить лечение по плану.

Клинический пример 2

Больная Д., 54 года. Обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на частую изжогу, отрыжку, тошноту. Данные жалобы пациентку беспокоят много лет. Самостоятельно принимает антациды с временным положительным эффектом.

Больной предложено заполнить опросник GerdQ, данные представлены в таблице 42.

Опросник Gerd Q для пациентки Д. 54 года

А	<i>1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	-	1	-	-
	<i>2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
-	-	2	-	
В	<i>3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	0	-	-	-
	<i>4. Как часто вы ощущали тошноту?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
-	-	-	3	
С	<i>5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	0	-	-	-
	<i>6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортонал, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
-	-	-	3	

Согласно опросника GerdQ пациентка набрала 9 баллов, что являлось клинически значимым параметром (положительный результат регистрируется при 8 и более баллов).

Из анамнеза жизни выяснено, что больная курит на протяжении 35 лет по 20 сигарет в день, не пьет кофе, примерно один раз в месяц употребляет алкоголь, предпочитает крепкие алкогольные напитки (водка до 350 мл).

При выяснении этнической принадлежности отнесла себя к лицам бурятской этнической группы. На протяжении трех поколений родственники также были бурятами.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые обычные, лимфоузлы, щитовидная железа не пальпируются. Отеков нет. Рост 159 см., вес 95 кг., ИМТ 38 вес (кг)/рост (м²). Дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 130/85мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 10*9*8см. Стул ежедневно, оформленный, тип по Бристольской шкале 3-4. Поколачивания по костовебральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Больной было предложено пройти обследование (эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, суточная рН-импедансометрия, рентгеноскопия пищевода и желудка с контрастированием сульфатом бария).

ЭГДС: пищевод свободно проходим, на 32 см. от резцов эрозия длиной до 10 мм., проведена биопсия. На остальных участках слизистая гиперемирована. Кардия не изменена. Микроскопически: хронический эзофагит.

Рентгеноскопия пищевода и желудка: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для бариевой взвеси. Контуры его ровные эластичные. Кардия функционирует. При исследовании на трохоскопе сброса контраста из желудка в пищевод и данных за грыжу пищеводного отверстия диафрагмы не получено.

Желудок обычного расположения, гипотоничен, содержит слизь. Контуры желудка ровные, эластичные. Складки уплощены, поверхность слизистой слегка зернистая. Перистальтика средней глубины. Эвакуация своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров с четкими ровными контурами. Продвижение контрастного вещества по подкове свободное.

Пациентке проведена суточная рН-импедансометрия. Зонд введен трансназально, выполнен рентгенологический контроль расположения датчиков. рН-датчик №1 установлен на уровне 12 см ниже НПС. По данным суточной рН-

метрии определялась нормальная концентрация ионов H^+ (рН, вычисленный по средней концентрации ионов H^+ составил 1,6 единицы).

рН-датчик №2 был расположен в пищеводе на высоте 5 см. над краем НПС. За время исследования зарегистрировано 25 кратковременных (менее 5 мин) и 1 длинный (5 мин. 46 сек.) кислых (рН менее 4 единиц) ГЭР, возникающих как после еды, так и не связанных с приемом пищи, в том числе, в ночное время 3 рефлюкса. Процент времени рН менее 4,0 единиц составил 40,69, что в 9 раз превышала нормальные показатели. Обобщенный показатель DeMeester равен 131,16 (норма менее 14,72) [68].

рН-датчик № 3 установлен на уровне 19 см. над краем НПС. За время мониторинга было зарегистрировано 10 кислых кратковременных рефлюксов, которые возникали вне связи с едой.

По результатам суточной импеданс-рН-метрии было выявлено 111 жидких и смешанных рефлюксов. По химическому составу выделено 105 кислых, 6 слабокислых ГЭР. Время экспозиции кислоты у больной составило 10,57 % (норма до 5%), экспозиция болюса 6,70 % (норма менее 1,4).

Нами был сделан вывод о наличии у больной кислых, смешанных (жидкость+газ) высоких рефлюксов с длительной экспозицией кислоты в пищеводе. На рисунке 23 представлен фрагмент графика суточной рН-импедансометрии больной Д. 54 лет.

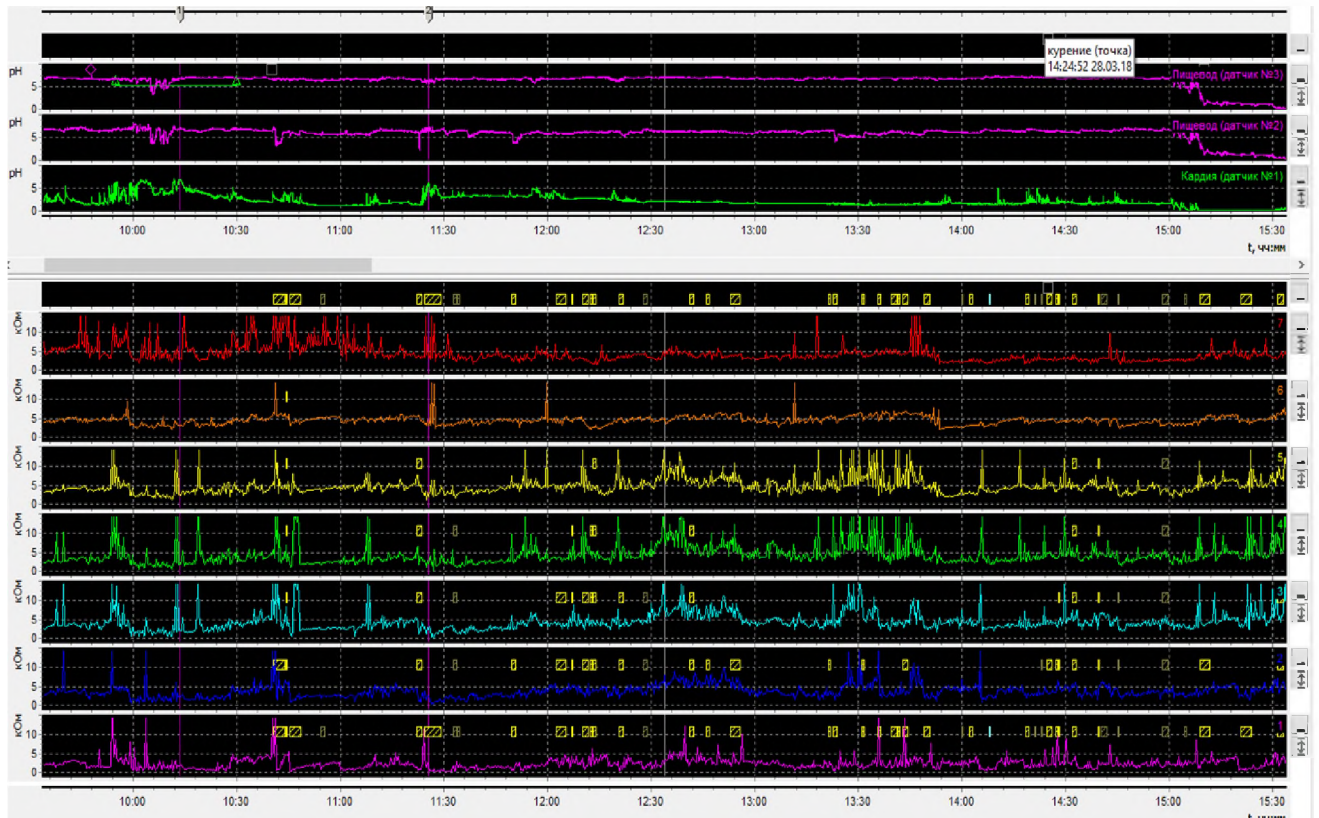


Рисунок 23. Фрагмент графика суточной рН-импедансометрии пациентки Д. 54 лет: кислые и слабокислые жидкие и смешанные рефлюксы

В результате обследования пациентке установлен диагноз:

ГЭРБ. Дистальный рефлюкс-эзофагит степень В. Алиментарно-конституциональное ожирение 3 степени.

Пациентка прошла генетическое тестирование на выявление полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, бета-3-субъединицы G-белка и CYP2C19 *2, *3, *17.

Генетический профиль изученных полиморфных локусов генов Больной Д, 54 г.:

- ИЛ-10 A1082A
- ИЛ-12 A1188C
- ИЛ-1 β C31C
- ИЛ-1 β T511T
- GNB β 3 T825T

- CYP2C19 rs 4244285 G/G
- CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp
- CYP2C19 rs 12248560 C/C

Таким образом, у пациентки наряду с клиническими факторами риска развития заболевания (возраст старше 40 лет, курение) выявлен дополнительный предиктор прогрессирования ГЭРБ (генотип ИЛ-12 1188А/С).

Проведен расчет риска развития заболевания с применением уравнения прогнозирования развития ГЭРБ:

$$(5) y = \frac{1}{1+2,72-(-0,165+(0,534*0))+0,742*0+1,322*1+(-0,801*1)+(-0,683*0)} = 0,6$$

Учитывая, полученный коэффициент регрессии равный 0,6, больная имеет высокий риск развития заболевания.

С использованием уравнения расчета риска развития эрозивного рефлюкс-эзофагита:

$$(6) y = \frac{1}{1+2,72-(-0,830+(-1,782*1))+1,872*1+1,841*0} = 0,32$$

установлено, что пациентка имеет высокий риск развития рефлюкс-эзофагита.

Больная являлась экстенсивным метаболитатором лекарственных средств. В связи с чем у пациентки ожидался положительный ответ на любой ИПП.

Пациентке даны рекомендации по снижению массы тела, прекращению курения, не употреблять пищу за два часа до сна. Соблюдать трех/четырёхразовое питание, избегать «перекусов». Не носить тугую, стесняющую одежду. Не поднимать тяжести более 8-10 кг. на обе руки. Не выполнять работ, сопряженных с наклоном туловища, физических упражнений связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса. Избегать употребления в пищу томатов, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе. Ограничить употребление алкоголя, горячей и холодной пищи, газированных напитков.

Медикаментозное лечение больной Д. 54 лет проводилось поэтапно.

1 этап. Рабепразол 0,02 по 1 таблетка 1 раз в день, 8 недель.

2 этап. Рабепразол 0,01 1 таблетка 1 раз в день (утро), внутрь, 24 недели.

Контрольные визиты были запланированы на 28-ой, 56-ой и 112 день.

На втором и третьем визите пациентка отмечала положительную динамику в виде купирования жалоб (изжога, отрыжка и не беспокоили), согласно опроснику, GerdQ больная набрала 0 баллов.

На визите 112-день пациентка предоставила данные повторного эндоскопического исследования, по результатам которого эрозивного повреждения слизистой не выявлено, однако сохранялись признаки катарального эзофагита. Даны рекомендации продолжить терапию по схеме с последующим контролем у гастроэнтеролога.

Клинический пример 3

Больная К. 19 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на жжение по ходу пищевода, отрыжку воздухом, периодически заброс пищи в пищевод.

Считает себя больной около года, когда после смены места жительства стали беспокоить вышеуказанные жалобы.

Пациентка заполнила опросник GerdQ, результаты представлены в таблице 43.

Опросник Gerd Q для пациентки К. 19 лет

А	<i>1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	-	-	2	-
	<i>2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?</i>			
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
-	-	2	-	
В	<i>3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	0	-	-	-
	<i>4. Как часто вы ощущали тошноту?</i>			
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	
С	<i>5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?</i>			
	0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)
	-	1	-	-
	<i>6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортонол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?</i>			
0 дней (0 баллов)	1 день (1 балл)	2-3 дня (2 балла)	4-7 дней (3 балла)	
0	-	-	-	

Согласно данного опросника пациентка набрала 5 баллов, что не соответствовало клинически значимому показателю (в норме менее 8 баллов).

Из анамнеза жизни выяснено, что больная является учащейся высшего учебного заведения. Охарактеризовала себя как европеоид, на протяжении трех поколений наличие родственников монголоидной расы отрицает. Не курит, не употребляет алкогольные напитки, пьет кофе (1 чашку в сутки). Наличие хронических заболеваний внутренних органов отрицает.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые обычные, лимфоузлы, щитовидная железа не пальпируются. Отеков нет. Рост 169 см., вес 61 кг., ИМТ 21,4 вес (кг)/рост (м²). Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 110/70 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 10*9*8см. Стул ежедневно, оформленный, тип по Бристольской шкале 3-4. Поколачивания по костoverтебральным углам с обеих сторон безболезненное. Мочеиспускание в норме.

Больной было предложено пройти обследование (эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, суточная рН-импедансометрия).

ЭГДС: просвет пищевода свободно проходим, кардиальный отдел на 40 см. от резцов. Слизистая оболочка пищевода не изменена, кардиальный жом полностью не смыкается.

Пациентке проведена суточная рН-импедансометрия. Зонд введен трансназально, выполнен рентгенологический контроль расположения датчиков. рН-датчик №1 установлен на уровне 12 см ниже НПС. По данным суточной рН-метрии определялась нормальная концентрация ионов H⁺ (рН, вычисленный по средней концентрации ионов H⁺ составил 1,7 единицы).

рН-датчик №2 был расположен в пищеводе на высоте 5 см. над краем НПС. За время исследования зарегистрировано 34 кратковременных (менее 5 мин) и 2 длинных кислых (рН менее 4 единиц) ГЭР, возникающих как после еды, так и не связанных с приемом пищи, в том числе. Процент времени рН менее 4,0 единиц составил 64,49, что в 11 раз превышало нормальные показатели. Обобщенный показатель DeMeester равен 160 (норма менее 14,72) [68].

рН-датчик № 3 установлен на уровне 19 см. над краем НПС. За время мониторинга было зарегистрировано 26 кратковременных и 1 длительный (более 5 минут) кислых рефлюксов, которые возникали вне связи с едой.

Во время проведения исследования пациентка в дневнике отмечала время возникновения изжоги. Индекс симптома изжоги составил 100%, индекс

чувствительности симптома 2,8%, вероятность ассоциации симптома 95,6%, что свидетельствует о высокой связи с рефлюксом.

По результатам суточной импеданс-рН-метрии было выявлено 216 жидких и смешанных рефлюксов. По химическому составу выделено 208 кислых, 6 слабокислых ГЭР. Время экспозиции кислоты у больной составило 13,49 % (референсные значения до 5%), экспозиция болюса 11,59 % (референсные значения менее 1,4) на 5 см. выше НПС и 4,68 % (референсные значения менее 0,8) на 15 см. выше НПС.

У пациентки имеют место высокие патологические кислые смешанные рефлюксы с длительной экспозицией кислоты и болюса в пищеводе. Имеет место высокая ассоциация между симптомом изжоги и рефлюксом желудочного содержимого в пищевод. Данные суточной рН-импедансометрии представлены на рисунке 24.

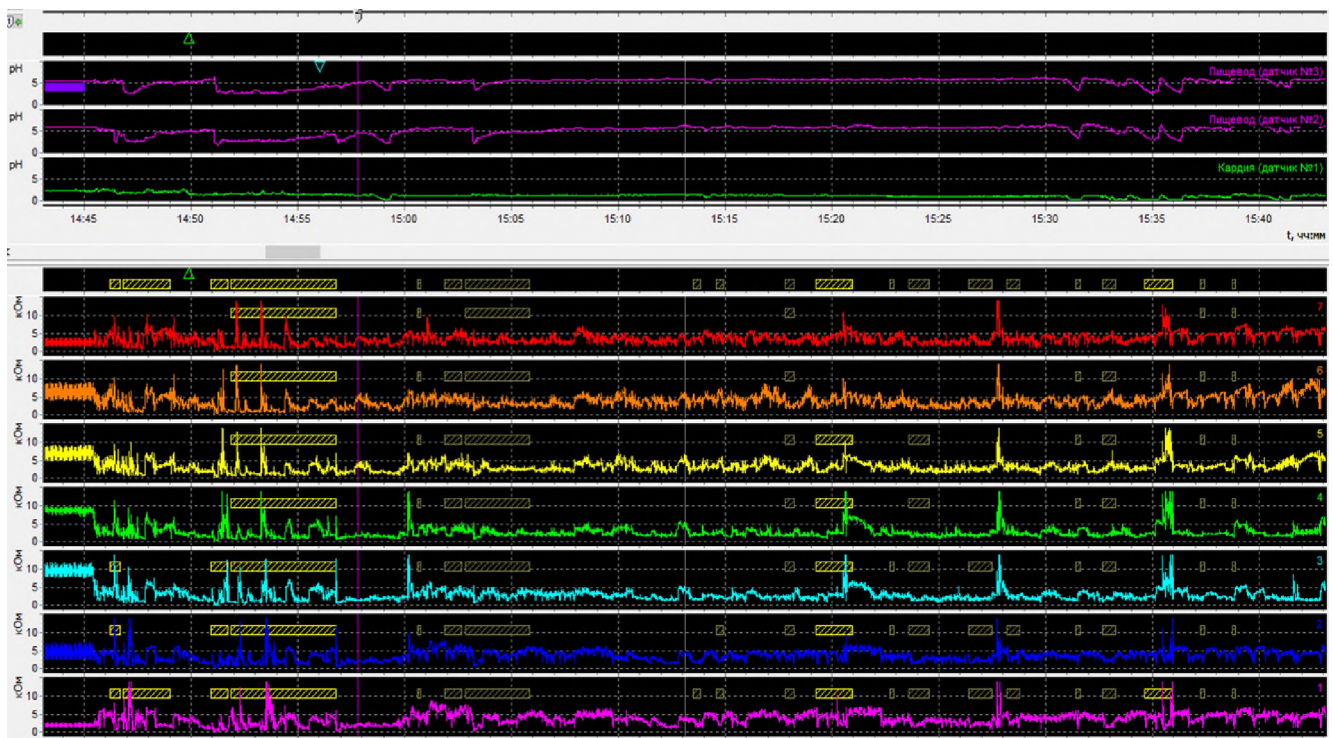


Рисунок 24. Фрагмент графика суточной рН-импедансометрии пациентки К. 19 лет: кислые смешанные рефлюксы. В момент возникновения рефлюкса пациентка указала наличие изжоги.

По результатам обследования установлен диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита.

Пациентка прошла генетическое тестирование на выявление полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, бета-3-субъединицы G-белка и CYP2C19 *2, *3, *17.

Генетический профиль изученных полиморфных локусов генов Больной К, 19 лет.:

- ИЛ-10 G1082A
- ИЛ-12 A1188A
- ИЛ-1 β T31C
- ИЛ-1 β T511T
- GNB β 3 T825C
- CYP2C19 rs 4244285 G/G
- CYP2C19 rs 4986893 Trp/Trp
- CYP2C19 rs 12248560 C/C

Проведен расчет риска развития заболевания с применением уравнения прогнозирования развития ГЭРБ:

$$(7) y = \frac{1}{1+2,72^{-(-0,165+(0,534*1)+0,742*0+1,322*0+(-0,801*0)+(-0,683*0)}} = 0,6$$

Учитывая, полученный коэффициент регрессии равный 0,6, больная имеет высокий риск развития заболевания.

В данном клиническом примере у больной отсутствуют традиционные факторы риска развития заболевания (возраст старше 50 лет, курение, ожирение). Однако выявлен дополнительный генетический предиктор ГЭРБ (генотип ИЛ1 β 31T/C). Больная является экстенсивным метаболизатором лекарственных средств, и не требует подбора ИПП, в связи с чем у пациентки ожидается положительный ответ на любой препарат.

Пациентке даны рекомендации: соблюдать трех/четырёхразовое питание, избегать «перекусов». Не носить тугую, стесняющую одежду. Не поднимать тяжести более 8-10 кг. на обе руки. Не выполнять работ, сопряженных с наклоном

туловища, физических упражнений связанных с перенапряжением мышц брюшного пресса. Избегать употребления в пищу томатов, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе. Ограничить употребление алкоголя, горячей и холодной пищи, газированных напитков.

Медикаментозное лечение больной К. 19 лет проводилось поэтапно.

1 этап. Рабепразол 0,02 по 1 таблетки 1 раза в день, внутрь 4 недели. Назначены прокинетики (тримебутин).

2 этап. Рабепразол 0,01 по 1 таблетки 1 раза в день, внутрь 16 недель.

Контрольные визиты были запланированы на 28-ой, 56-ой и 112 день.

На 28-ой, 56-ой и 112-й дни пациентка отмечала положительную динамику в виде купирования жалоб, согласно опросника GerdQ больная набрала 0 баллов.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с широкой распространенностью ГЭРБ, изучение эпидемиологии заболевания является одной из актуальнейших задач современной медицины. Все эпидемиологические данные основаны на результатах опроса пациентов, с использованием специально разработанных тестовых заданий. Одним из наиболее распространенных опросников является анкета GerdQ.

Нами изучена эпидемиология ГЭРБ среди жителей Забайкальского края. В своем исследовании мы использовали опросник GerdQ, и поэтому на первом этапе смогли оценить распространенность еженедельных симптомов заболевания. Кроме того, в нашем исследовании мы учитывали этническую особенность нашего региона, в котором проживают люди коренной народности (буряты) [13]. Суммарная распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ, о которых сообщается в популяционных исследованиях по всему миру, составляет примерно 13% [150]. Высокую распространенность заболевание имеет в Южной Азии и Юго-Восточной Европе – более 25%, а самую низкую в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции – ниже 10% [150]. Еженедельные симптомы в США составляют примерно 20% [272]. В России распространенность симптомов ГЭРБ оценивалась в метаанализе 11 исследований, включивших 47247 респондентов. Были показаны значительные вариации еженедельных симптомов изжоги и отрыжки (от 6,4% до 23,6%, что в среднем составило 14,5%) [50]. Мы получили более низкие результаты в сравнении с общероссийскими (12,9%), что может быть связано с этническими особенностями лиц, проживающих на территории Забайкальского края [13].

До 2004 года ГЭРБ считалась редким явлением в азиатских странах по сравнению с западными. В последнем азиатско-тихоокеанском консенсусе, отмечается неуклонный рост данной патологии у лиц азиатской национальности и достигает 18,7%-25% [70]. В многоцентровом эпидемиологическом индийском

исследовании показатель выявляемости ГЭРБ составил 7,6% [129], в то время, другие исследования в Индии сообщали о частоте встречаемости данной патологии, достигающий 18,7% [226]. Эпидемиологическое исследование из пяти регионов Китая показало, что распространенность симптоматической ГЭРБ в среднем составила 3,1% и значительно варьирует среди пяти регионов (с 1,7% в Гуанчжоу до 5,1% в Ухане) [61]. Также было показано отличие в заболеваемости между городским и сельским населением. В Шанхае ГЭРБ была выявлена в 6,4% [130]. В одном из последних многоцентровых эпидемиологических исследований в Китае, с участием более восьми тысяч человек было показано, что еженедельные симптомы изжоги и отрыжки испытывают 17,8 % населения [95]. По данным Национального реестра медицинского страхования Kim et al показали увеличение заболеваемости ГЭРБ в Корее с 4,59 % в 2005 году до 7,27 % в 2009. В систематическом обзоре эпидемиологии ГЭРБ в Японии авторы делают заключение о распространенности заболевания, достигающей 10 % [255].

В Российской Федерации наблюдается значительный разброс эпидемиологических показателей среди взрослого населения, что, вероятно, связано с многонациональностью населения. На её территории проживает более 190 народов, в число которых входят не только коренные малые и автохтонные народы страны. За 2002-2010 года численность населения большинства «европейских» народов, проживающих на территории Российской Федерации, уменьшается [7]. Особенно низкие показатели распространенности получены в регионах Восточной Сибири, Хакасии, Казани, что, вероятно, связано с определенным этническим составом данных регионов. В тоже время, в регионах с преобладанием лиц европейского типа (в том числе казаки, поморы) данный показатель значительно выше [1, 2, 5, 12, 37, 44, 50]. При этом симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни реже встречались у представителей эвенкийской этнической группы (6,4 %) [2]. Распространенность ГЭРБ в различных регионах России представлена в таблице 44.

Распространенность ГЭРБ в различных регионах России

Исследование	Регион	Количество респондентов в исследовании	Частота изжоги и/или регургитации (не менее 1 раза в неделю) а %
Старостин Б.Д., 2000	Санкт-Петербург	1898	17,8
Курилович С.А., 2000	Новосибирск	1701	10,2
Лазебник Л.Б., 2004, 2007	Москва	1065	23,6
Курилович С.А., 2009	Новосибирск	1040	17,0
Исаков В.А. (АРИАДНА)	11 городов	14521	22,7
Лазебник Л.Б., 2009 (МЭГРЕ)	6 городов Казань Кемерово Красноярск Рязань Санкт-Петербург Саранск	7812	(M _{ср} =13,1) 14,1 11,3 11,6 14,1 14,3 13,4
Цуканов В.В., 2009	Восточная Сибирь	10780 6678 (европеоиды) 2085 (хакасы) 1445 (тувинцы) 572 (эвенки)	12,3 10,3 12,9 6,4
Буторин Н.Н., 2010	Хакасия	1411 905 (европеоиды) 506 (хакасы)	14,7 10,3
Абдулхаков С.Р., 2011	Казань	908	7,2
Старостин Б.Д., 2013	Санкт-Петербург	3754	22,5

Изучение распространенности симптомов ГЭРБ у бурят показало более низкие показатели (7,4%), по сравнению с европеоидами, проживающими на территории Забайкальского края, при этом данные различия имели статистическую значимость. В то же время, при выделении отдельных групп европеоидов и бурят, мы видим большую встречаемость симптомов заболевания у первых (16,1%), сопоставимую с таковой с западными странами и европеоидами, проживающими в Российских регионах [13].

Буряты – коренное население Бурятии, численность оценивается в 620 тыс. человек. Данная этническая группа относится к числу народов с недостаточно изученным происхождением. Исследования Томского НИИ медицинской генетики показали невысокое генетическое разнообразие в популяции народов Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты). Межпопуляционные различия, полученные по совокупности пяти полиморфных локусов, составляют около 1%, что свидетельствует о невысоком генетическом разнообразии, отсутствии притоков генов извне, а, следовательно, связано со значительной изолированностью бурятского этноса [23]. Возможно, что генетическое сходство эвенков и бурят является причиной сопоставимого распространения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди представителей данных народностей.

В европейской когорте отмечена четкая взаимосвязь роста лиц с проявлениями ГЭРБ с возрастом [45]. В нашем исследовании мы также наблюдали прямую зависимость возраста и проявлений гастроэзофагеального рефлюкса. В то же время мы не обнаружили подобной зависимости у лиц бурятского этноса [13]. В работах авторов, изучавших азиатские популяции, также не было выявлено зависимости развития заболевания и возраста [255]. Ведущим фактором риска развития и прогрессирования ГЭРБ, в том числе его эрозивной формы, обозначено повышение индекса массы тела более 25 вес (кг)/рост (m^2) [23, 105, 239, 258, 266]. Однако нами не было выявлено зависимости распространения симптомов ГЭРБ от

массы тела, возможно, это связано с небольшой выборкой пациентов с симптомами ГЭРБ бурятской группы.

Yuan Cheng и соавт (2021 г.) провели систематическую оценку факторов окружающей среды при ГЭРБ, в которую вошли обзоры и метаанализы. Всего в работу было включено 23 публикации (13 метаанализов и 10 систематических обзоров), в которых оценивалась роль 24 факторов окружающей среды. Выявлено 7 факторов риска развития и прогрессирования заболевания: избыточный вес/ожирение, центральное ожирение, курение, алкоголь, прием НПВП, кофе, эрадикация *Helicobacter Pylori* и 1 протективный фактор: физическая активность [254]. В нашем исследовании избыточная масса тела (при ИМТ более 25 вес (кг)/рост (м²)), возраст старше 40 лет определены как предикторы развития заболевания.

Необходимо отметить, что распространенность симптомов ГЭРБ в Северной Америке, Европе и Юго-Восточной Азии увеличилась примерно на 50% относительно исходного уровня распространенности в начале 1990-х годов [127]. В популяционном продольном исследовании норвежского округа с 1995 по 2009 гг., ежедневная частота появления любых новых симптомов ГЭРБ составила 3,1%, а тяжелых симптомов ГЭРБ – 0,2% [93]. В России также отмечается рост распространенности данной патологии. Так, изучение эпидемиологии заболевания у жителей Санкт-Петербурга (Старостин Б.Д. 2000 и 2013 гг.) показало увеличение доли лиц с симптомами ГЭРБ с 17,8% до 22,5% [50]. Учитывая возрастающую роль данной патологии в клинике внутренних болезней, распространенность осложненных форм, ГЭРБ, вероятно, будет вносить существенный вклад структуру заболеваемости.

ГЭРБ может прогрессировать с развитием эрозивного поражения пищевода. Так, в проспективном продольном исследовании у 26% людей с НЭРБ на начальном этапе включения, при повторной эндоскопии через 2 года был выявлен ЭЭ. В другом аналогичном исследовании с периодом наблюдения 5 лет, эрозивные изменения были выявлены у 10% больных НЭРБ [133, 228]. С 2003 по 2006 гг. в США ежегодно было госпитализировано более 10500 пациентов с ЭЭ и 14000 со

стриктурами пищевода [127]. В трех популяционных исследованиях было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ независимо от наличия или отсутствия симптомов заболевания. Распространенность ЭЭ находилась в пределах от 6,4% в Китае до 15,5% в Швеции [35, 130, 133, 256].

В Забайкальском крае также отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с катаральным и эрозивным рефлюкс-эзофагитом. В 2016 году на территории Забайкальского края была проведена работа с похожим дизайном по изучению распространенности заболевания, которая составила 3,8% [35], в отличие от данных, полученных нами (4,9%) [42]. Однако в ранее проведенном исследовании не учитывались этнические особенности населения региона. В то же время, известно, что в европейской популяции гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь встречается значительно чаще, чем в азиатской [50]. Аналогичные данные получены при изучении распространенности эрозивного эзофагита S.H. Ko и соавт в 2017 г. Авторы анализировали эндоскопические исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у русских европеоидов, посетивших Корею и коренных корейцев. Распространенность патологии составила 20,2% и 9,8%, соответственно ($p < 0,001$) [244]. Несмотря на то, что эрозивный эзофагит реже встречается среди корейского населения, в данной популяции также отмечается рост патологии. В ранней работе из Кореи (В. J. Kim и соавт, 2011 г.) распространенность эрозивного эзофагита составляла 6,7% [221]. Однако в исследованиях из Китая наблюдается обратная зависимость. Эрозивные поражения слизистой оболочки пищевода выявлены у 17,3% респондентов (Тайвань, 2012 г.) [222], в то время как в более поздних работах данные изменения зарегистрированы в 9,53% случаев [60]. Изучение распространенности эрозивного эзофагита в США среди различных этнических групп (латиноамериканцы, европеоиды, негроидная раса) не выявили различий. Частота заболевания, по данным эндоскопии, составила 29,4% [132].

Мы получили сопоставимые данные по выявлению эрозивного эзофагита у представителей монголоидной этнической группы (бурят) – 6,2%, в то время как у

европеоидов показатель оказался значительно ниже (4,8%) [42]; однако не отличался от такового в работах отечественных авторов [43].

Во многих публикациях, посвященных результатам исследований, проведенных как на европеоидной, так и азиатской популяции, сообщается, что мужской пол может быть отнесен к факторам риска развития эрозивного эзофагита [35,196, 220]. Нами установлено, что мужчины европеоиды чаще страдали эрозивным поражением пищевода, по сравнению с женщинами, среди лиц бурятской этнической группы такой зависимости мы не выявили, что, вероятно, обусловлено малым числом выборки и требует дальнейшего изучения [42]. Кроме того, в нашем исследовании мужской пол являлся фактором риска поражения СО пищевода при ГЭРБ.

Немногочисленные данные посвящены изучению осложненного течения эрозивного эзофагита в различных этнических группах. А. Alkaddour и соавт. (2015 г.) выявили, что пищевод Барретта у пациентов с рефлюкс-эзофагитом реже развивается у афроамериканцев, чем у европеоидов ($p=0,029$) [67]. Нами не было установлено взаимосвязи между частотой осложненного течения ГЭРБ и этнической принадлежностью. Однако желудочная и кишечная метаплазия регистрировались только в европейской этнической группе [42].

Диагностика ГЭРБ базируется на выявлении симптомов заболевания, данных суточной внутрипищеводной рН-метрии и эзофагогастродуоденоскопии (оценивается наличие и выраженность изменений слизистой оболочки пищевода). В настоящее время международным стандартом диагностики ГЭРБ является суточная рН-импедансометрия. Критериями обнаружения ГЭР считается снижение рН в пищеводе до 4 Ед. и менее на уровне выше 5 см. НПС. Наиболее информативным методом исследования ГЭРБ является импеданс-рН-метрия – метод регистрации процесса прохождения по пищеводу жидких и газовых болюсов. Импеданс-рН-метрия пищевода позволяет не только обнаружить все эпизоды рефлюксов, но и наиболее точно характеризовать состояние среды рефлюксата (кислый, слабокислый, слабощелочной), вычислить время

осуществления химического и объемного клиренса, определить частоту, высоту и продолжительность рефлюкса [18].

Согласно современным представлениям, ГЭРБ является классическим кислотозависимым заболеванием, в связи с чем, базисными препаратами являются ИПП. При этом известно, что в 10-40% случаев на фоне приема ИПП наблюдается полное или частичное сохранение симптомов заболевания [134, 278]. Одной из причин неэффективности данной терапии могут быть слабокислые/слабощелочные рефлюксы [16, 55, 66, 99, 134, 144, 275].

Рефлюксат имеет чисто кислотный характер лишь у 50% больных ГЭРБ, тогда как у 39,7% выявляют кислотный рефлюкс с желчным компонентом, а у 10,63% больных обнаруживают желчный рефлюкс, имеющий щелочную реакцию среды [53]. В работе Кайбышевой В.О. и соавт. (2014 г.) у пациентов с ГЭРБ идентифицировано 51,2% кислых рефлюксов, 28,3% - слабокислых и 20,5% - щелочных [28]. При изучении типов рефлюксов с использованием импеданс-рН-метрии у пациентов с ГЭРБ, проживающих в Забайкальском крае, нами получены сопоставимые результаты. Кислый рефлюкс наблюдался у 62,7% больных, слабокислый – 20,6%, щелочной 16,7 %. Таким образом, своевременная диагностика некислых рефлюксов может способствовать выбору оптимальной терапии заболевания.

Анкеты являются чрезвычайно важным компонентом диагностики, выбора подходящего лечения, мониторинга терапевтического ответа без дорогостоящих и инвазивных исследований. В 2013 году российским врачам стал доступен для использования опросник GerdQ, чувствительность и специфичность которого в выявлении гастроэзофагеальных рефлюксов были достаточно высоки (65,4% и 91,7% соответственно) [31].

В результате нашего исследования 8 и более баллов согласно опроснику, Gerd Q чаще набирали пациенты с кислым рефлюксом (27 человек (42,2%)), чем лица, имеющие слабокислый и слабощелочной характер рефлюксата (3 (14,3%) и 3 (17,6%) больных, соответственно, $p=0,005$). Чувствительность данной анкеты не превышала 50%. Kun Wang и соавт. (2011 г.) изучали диагностическое значение

анкеты GerdQ, 24-часовой рН-метрии и импеданс-рН-метрии у пациентов с ГЭРБ. Частота диагностики заболевания составила 51,5%; 29,2% и 74,1% соответственно, при этом кислый рефлюкс имел положительную корреляционную связь с диагностически значимыми результатами опросника GerdQ и 24-часовой рН-метрией [120]. Позже в работе Li Ya Zhou и соавт. (2014г), посвященной изучению методов диагностики ГЭРБ, чувствительность и специфичность GerdQ и 24-часового мониторинга импеданса составили 57,7% и 48,9%; 66,4% и 43,3% соответственно. Чувствительность 24-часового импеданс-рН-мониторинга составила 93,7% [65]. В 2019 году был проведен метаанализ, целью которого была оценка различных диагностических тестов для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В исследование включено 40 работ, установлено, что для диагностики заболевания наиболее информативными являются рН-импеданс мониторинг и ЭДГС [71]. Становится понятным, что использование анкеты GerdQ для диагностики некислого рефлюкса, имеет ограниченный характер, в то время как суточное мониторирование импеданс-рН является эффективным методом исследования.

З.М. Орзиевым и соавторами (2018 г.) в работе, посвященной изучению значения характера рефлюксата в проявлении клинико-эндоскопических признаков ГЭРБ установлено, что в случаях щелочного рефлюкса более выраженными оказались симптомы одинофагии, дисфагии и горечь во рту, в то время как при кислом рефлюксе возрастала значимость изжоги и отрыжки [32].

Нами проведена оценка еженедельных симптомов изжоги и отрыжки у пациентов с ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата. При анализе первых результатов нами показано, что изжога чаще наблюдалась у пациентов, имеющих кислый и слабокислый рефлюкс, по сравнению с лицами с выявленным щелочным рефлюксом. В то же время частота встречаемости отрыжки у пациентов с различным видом рефлюкса была сопоставимой [15]. Однако, при анализе данных более расширенной выборки больных, не получено статистически значимых различий в распространенности типичных симптомов ГЭРБ у пациентов с различными типами ГЭР.

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) нередко называют болезнью-хамелеоном. Клиническая картина заболевания складывается как из пищеводных, так и внепищеводных проявлений, которые могут наблюдаться изолированно и в комбинациях [6, 26]. При этом внепищеводные симптомы часто лидируют, скрываясь под маской других болезней и в ряде случаев ГЭРБ манифестирует не типичной симптоматикой, а клинической маской. Наиболее известны так называемые «астматическая» и «кардиальные» маски ГЭРБ. В ряде случаев это затрудняет диагностику, отодвигает сроки установления правильного диагноза на несколько лет, что негативно сказывается на прогнозе заболевания [6, 26, 52]. Маев И.В. с соавт. (2018), подводя итог 20-летнего изучения особенностей течения ГЭРБ, отмечают, что у 88,5% пациентов с ГЭРБ имеется оториноларингологическая патология. Причем в подавляющем большинстве данная маска была представлена хроническим фарингитом [26]. Костюкевич О.И. и соавт. (2018) также отмечают, что сочетание ГЭРБ и патологии ЛОР – органов встречается в 88,5%, а наиболее часто выявляется сочетание хронического фарингита и ринита — в 23,3% случаев [6]. В нашей работе 27 (27,6%) пациентов были направлены на исследование оториноларингологом, либо указывали в предоставленной анкете наличие в анамнезе заболеваний ЛОР-органов (фарингит, ларингит, отит, ринит, гайморит). Кроме того, мы установили, что пациенты, направленные на импеданс-рН-метрию отоларингологом или указавшие в анкете заболевания ЛОР-органов (ларингит, отит, хронический ринит, осиплость голоса и т.д.), чаще имели щелочной рефлюкс [15]. Полученные нами результаты сопоставимы с данными других авторов. Так Jinrang Li с соавт. (2020 г.) в своей работе показали, что 74,1% от всех случаев рефлюксов у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов являются некислотными [270].

Кайбышевой В.О. и соавт. (2014 г.) в работе по изучению морфофункциональных изменений в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюксата установлено, что для больных с щелочным рефлюксом характерно увеличение количества щелочных и смешанных (кислотно-щелочных) рефлюксов, что проявляется в значительно более высокой, чем в других группах

распространенностью цилиндрической метаплазии эпителия пищевода кишечного типа (42,9%) [17]. Eugenio De Corso и соавт. (2021 г.) показали, что высокие концентрации желчных кислот в слюне связаны с высоким риском эзофагита и злокачественных новообразований верхних дыхательных путей в анамнезе [166]. В исследовании «случай-контроль» по изучению связи между ГЭРБ и полипами голосовых связок, установлено, что у лиц с этими образованиями количество проксимальных и вертикальных рефлюксов было значительно выше (p менее 0,05) [73]. Duo Zhang и соавт. (2014 г.) показали, что при ГЭРБ повышается риск развития рака гортани и глотки [142]. Таким образом, щелочной характер рефлюкса является предиктором не только прогрессирования ГЭРБ с развитием пищевода Барретта, но и неблагоприятного течения заболеваний ЛОР-органов. Однако имеющиеся в настоящее время данные в полной мере не могут доказать наличие связи между ларингофарингиальным рефлюксом и оториноларингологической патологией (лейкоплакия пищевода, стеноз гортани, гранулемы голосовой складки, папилломатоз гортани) [185].

Основными компонентами патогенеза ГЭРБ являются недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и снижение резистентности слизистой оболочки пищевода. Известно, что ГЭРБ связана с генетическими факторами. Наличие данной патологии у родителей и близких родственников повышает вероятность развития заболевания у потомства, в то же время не установлена возможность развития ГЭРБ у супругов [19]. Важную роль в патогенезе заболевания играют медиаторы воспаления. Интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 β) в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori* способны оказывать протективное влияние в отношении ГЭРБ [20]. Одним из актуальных направлений в изучении патогенеза заболевания является исследование роли генов, работы в области данной проблематики ведутся уже более десяти лет. В настоящее время роль провоспалительных цитокинов рассматривается не только как компонента патогенеза ГЭРБ, но и как фактора прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания. Однако работы в этом направлении демонстрируют противоречивые результаты [14].

Первое исследование, посвященное изучению полиморфизмов гена ИЛ-1 β 511Т/С у пациентов с жалобами на изжогу и регургитацию, имеющих эндоскопические признаки ГЭРБ, было представлено в 2003г. О.Р. Koivurova et al. В работе выявлено, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т более характерен для респондентов, имеющих признаки эзофагита [161]. Авторы из Японии, изучавшие полиморфизм данного цитокина, у пациентов с рефлюкс-эзофагитом (n=320) установили, что низкий риск развития ГЭРБ имели лица с аллелем ИЛ-1 β 511Т [175]. Исследователи из Турции также показали, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т был специфичен для здоровых лиц [269]. Учеными из Индии, проводившими исследование полиморфизма генов ИЛ-1 β на 144 пациентах с ГЭРБ и 368 потенциально здоровых лицах, также выявлена позитивная роль генотипа ИЛ-1 β -511Т/Т [96]. Противоположные данные получены в работе из Тайваня, показано, что генотип ИЛ-1 β -511Т/Т повышает риск развития рефлюкс-эзофагита [184]. В метаанализе, направленном на выявление связи между полиморфизмом ИЛ-1 β -511(С/Т) и риском ГЭРБ, основанном на восьми исследованиях со 1119 пациентами с гастроэзофагеальным рефлюксом, не выявлено определенных ассоциаций между изученными аллелями и генотипами, и предрасположенностью к ГЭРБ [79]. В нашем исследовании не было получено статистически значимых различий в распространенности генотипов ИЛ-1 β 511Т/С между пациентами с ГЭРБ и контролем [39].

Исследование полиморфизма ИЛ-1 β 31С/Т, проведенное в Бразилии на 98 больных ГЭРБ и на 285 контрольных наблюдениях, показало, что генотип ИЛ-1 β -31С/С имел отрицательную связь с ГЭРБ [164]. В другом исследовании авторы сделали вывод, что аллель ИЛ-1 β -31С повышает риск развития рефлюкс-эзофагита [184]. Нами установлено, что генотип ИЛ-1 β 31С/С чаще встречался в группе контроля, в то время как ИЛ-1 β 31Т/С – у пациентов. В то же время, генотип ИЛ-1 β 31С/С чаще встречался у больных ГЭРБ и у лиц, набравших 8 и более баллов согласно анкете Gerd Q и имеющих симптом «изжоги» один и более раза в неделю. Кроме того, ИЛ-1 β 31Т/С совместно с избыточной массой тела и возрастом старше 40 лет выступал фактором риска развития заболевания.

Некоторыми авторами проводилось изучение полиморфизма генов интерлейкина 10 у пациентов с ГЭРБ. Наиболее изученным является полиморфный локус ИЛ10 1082G/A. Учеными из Индии (2008 г.) установлено, что генотип ИЛ10(1082A/A) является потенциальным фактором риска развития заболевания и его осложнений [96]. Авторами из Нидерландов (2008 г.), которые изучали влияние полиморфизма цитокинов на развитие пищевода Барретта (ПБ) у 255 пациентов с ПБ и 247 с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) установлено, что комбинации генотипа ИЛ10(1082 A/A и A/G) были связаны с рефлюкс эзофагитом (ОШ1,4; ДИ 95% 1,05-1,85; $p=0,011$) [62]. Аналогичные данные получены учеными из Великобритании (2005 г.), которые изучали полиморфизм ИЛ 10(1082A/G) у 456 пациентов с ГЭРБ. Все пациенты были разделены на 3 группы: имеющие эзофагит, ПБ без дисплазии, ПБ с дисплазией или аденокарциномой. Установлено, что ИЛ10(1082A/A) чаще встречался у пациентов с ПБ и аденокарциномой, чем с эзофагитом. Авторами сделан вывод, что данный полиморфизм, наряду с демографическими показателями, может быть полезен в наблюдении за больными ГЭРБ [218]. При анализе первичных данных нами установлено, что генотип A/A встречался чаще у пациентов, чем в группе контроля и выступал предиктором развития заболевания [10]. Однако при статистической обработке конечных данных генотип ИЛ-10 1082 A/G в изучаемых группах не показал статистически значимых результатов.

Интерлейкин 12 (ИЛ12) представляет собой противовоспалительный цитокин, который играет ключевую роль в стимулировании иммунного ответа Th1 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Известно, что у лиц инфицированных *Helicobacter pylori* наблюдается повышенная экспрессия мРНК ИЛ12 в слизистой оболочке желудка. В то же время изучение генотипов и полиморфизмов гена ИЛ12 у пациентов с язвенной болезнью не выявило различий в отношении локализации язвы, статуса *Helicobacter pylori*, использования нестероидных противовоспалительных препаратов, возраста, пола, эпизодов кровотечений и семейного анамнеза язвенной болезни [251]. Широко обсуждается связь полиморфизма ИЛ12 с риском рака. Так, в метаанализе, посвященном изучению потенциальной роли полиморфизма гена ИЛ-12 в возникновении рака,

включившим 31 исследование с участием 10749 больных раком и 11921 здорового субъекта, установлено, что полиморфизм ИЛ-12 rs 32112227 (AA по сравнению с AC+CC, $p=0,004$) являлся фактором риска развития онкологического процесса. Авторами сделан вывод, что определение полиморфизма ИЛ-12 возможно использовать как биомаркеры предрасположенности к развитию онкологического процесса [252]. В исследовании из Китая проведено изучение связи полиморфизмов ИЛ-12 с раком пищевода. В работе приняли участие 426 пациентов с раком пищевода и 432 респондента группы контроля. Установлено, что полиморфизм ИЛ-12 (1188C/C и A/C) значительно связаны с риском развития рака пищевода. Кроме того, частота распространенности генотипов ИЛ-12 (1188C/C и A/C) была значительно выше у пациентов с низкой дифференцировкой. Авторами сделан вывод, что ген ИЛ-12 в своих полиморфных вариантах может способствовать развитию рака пищевода [83]. В то же время известно, что генотип ИЛ-12 (1188A/A) чаще преобладает у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом [96]. В нашем исследовании установлено, что около половины (45%) пациентов с ГЭРБ имели генотип ИЛ-12 (1188A/C и C/C) [10]. Кроме того, генотип ИЛ-12 1188A/C совместно с мужским полом выступал предиктором развития эрозивного эзофагита.

Полиморфизм гена $GNB\beta 3$ в положении 825 C/T дает три возможных генотипа (C/C, C/T, T/T). Аллель 825T в генотипе T/T или C/T вызывает образование усеченного, но функционально активного варианта сплайсинга. Аллель 825T предсказывает повышение активности G-белка и, тем самым, ускорение клеточных или физиологических реакций. Гомозиготные носители генотипа $GNB\beta 3$ 825C/C характеризуются замедлением ответа передачи сигнала [143]. Изучение роли полиморфизма гена $GNB\beta 3$ 825C/T первоначально проводилось у пациентов с функциональной диспепсией. Установлено, что генотип $GNB\beta 3$ 825C/T и аллель 825T чаще встречались у пациентов с диспепсией с синдромом эпигастральной боли [64, 91, 151, 155, 201]. В единичных работах определена роль аллеля 825T гена $GNB\beta 3$ в развитии постпрандиального дистресс-синдрома [64]. Роль полиморфизма гена $GNB\beta 3$ 825T/C у пациентов с синдромом

раздраженного кишечника (СРК) проанализирована в метаанализе, который включил одиннадцать исследований случай-контроль. Авторами показано, что аллель С играет протективную роль в развитии СРК с запором, генотип GNB β 3 825C/C показал прямую связь с развитием СРК с диареей [139].

Теоретической предпосылкой роли полиморфизма гена GNB β 3 825 C/T в формировании симптомов ГЭРБ стало предположение, что висцеральная гиперчувствительность участвует в формировании симптомов рефлюкса. Рецепторы способные связываться с G-белком, опосредуют реакцию на кислоту, нейротрансмиттеры и гуморальные факторы, модулирующие сенсорную функцию пищевода [139]. Таким образом, полиморфизм гена G-белка способен быть фактором, влияющим на появление изжоги и регургитации у пациентов с ГЭРБ.

В исследовании D.R. de Vries и соавт. (2009 г.), в котором приняло участие 363 пациента с ГЭРБ и 373 респондента группы контроля, было показано, что генотип C/T был более распространен у пациентов с ГЭРБ по сравнению с группой контроля, аллель 825T ассоциировался с повышенным восприятием рефлюкса [143]. Связь аллеля 825T с симптомами заболевания была показана и в более поздней работе, однако, генетическая изменчивость GNB β 3 не зависела от уровня кислотности в пищеводе [147]. В нашем исследовании генотип GNB β 3 825 C/T чаще встречался у пациентов, испытывающих симптом «изжоги» не менее одного раза в неделю [48].

В лечении ГЭРБ применяют антациды, альгинаты, прокинетики, ИПП, при наличии у больного щелочного рефлюкса используют препараты УДХК, при этом ИПП являются базисными препаратами в лечении данной патологии [46]. В метаболизме ИПП ключевую роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19). Именно он определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие феномена генетического полиморфизма [36]. Известно, что самый высокий pH (и эффект ИПП) у «слабых» метаболизаторов, промежуточный у гетерозигот и самый низкий у «экстенсивных» метаболизаторов [234].

Пациенты с генотипом CYP2C19 rs 4244285 (G/G) определяются как быстрые метаболизаторы ингибиторов протонной помпы, а больные с генотипом (G/A) и (A/A) имеют замедленный метаболизм лекарств. Замедление метаболизма ИПП также наблюдается у пациентов с полиморфизмом генов CYP2C19*3 [271]. CYP2C19*2 (rs4244285) является наиболее распространенным аллельным вариантом у европейцев и приводит к aberrантному сплайсингу и потере ферментативной активности [160], в отличие от азиатской популяции [268]. CYP2C19*3 в основном встречается в азиатских популяциях и редко у европейцев [160, 268]. В нашем исследовании распространенность «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов в основном была связана с полиморфизмом CYP2C19*2 (rs4244285), в то время как CYP2C19*3 (rs 4986893) не имела клинической значимости.

CYP2C19*17, увеличивает транскрипционную активность и вызывает сверхбыстрый метаболизм CYP2C19 [57]. Частота аллеля CYP2C19*17 у российских пациентов и населения Европы выше, чем в азиатских популяциях. Наши результаты по распространенности данного аллеля сопоставимы с результатами, полученными учеными из Европы и других регионов России. Распространенность «сверхбыстрых» метаболизаторов ИПП среди населения Забайкальского края составило 40,1%.

Рекомендации рабочей группы экспертов по фармакогенетике (CPIC и DPWG) содержат данные по оптимизации назначения 14 препаратов на основе генотипа [102]. Например, генотип CYP2C19 влияет на эффективность лечения и риск нежелательных явлений антидепрессантов, а для «сверхбыстрых» метаболизаторов CYP2C19 рекомендуется выбрать препарат, не зависящий от системы цитохрома P450 [167].

Учитывая большую роль в метаболизме ИПП CYP2C19 [57] и высокую распространенность «ультрабыстрых» метаболизаторов среди населения Забайкальского края, вероятно, следует назначать метаболически нейтральные препараты.

Таким образом, исследование особенностей течения ГЭРБ у жителей Забайкальского края требует дальнейшего изучения в связи с высокой частотой симптомов заболевания, наличия дополнительных генетических предикторов развития патологии и особенностей полиморфизма гена CYP2C19. Дальнейшие исследования могут позволить повысить эффективность лечения данной когорты пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Частота еженедельных пищеводных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края составила 12,9%. Симптомы заболевания реже встречались у бурят, по сравнению с лицами, не относящимися к бурятскому этносу (7,4% и 16,1% соответственно, $p=0,009$). Вредные привычки (курение, употребление алкоголя), прием кофе одинаково часто встречались у жителей края в обеих этнических группах вне зависимости от наличия симптомов ГЭРБ. Число лиц с избыточной массой тела не отличалась среди бурят и респондентов, не относящихся к данному этносу с наличием и без проявлений заболевания.
2. Частота эрозивного эзофагита у жителей Забайкальского края составила 4,9%. Эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода встречались у бурят в более молодом возрасте в отличие от лиц, не относящихся к данному этносу ($p=0,015$). Мужчины, не относящиеся к бурятскому этносу, чаще имели эрозивное повреждение пищевода, чем женщины ($p=0,002$). Осложнения эрозивного эзофагита с одинаковой частотой наблюдались у бурят и лиц, не относящихся к бурятскому этносу.
3. В результате суточной импеданс-рН-метрии у включенных в исследование пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, выявлено три типа рефлюкса: патологический кислый (62,7%), слабокислый (20,6%), слабощелочной (16,7%). Изжога один и более раз в неделю характерна для лиц, имеющих кислый ГЭР, чем для пациентов со слабощелочным рефлюксом. Отрыжка один и более раз в неделю с одинаковой частотой встречалась у больных с различными типами рефлюкса. Анкета GerdQ не информативна для диагностики заболевания, ассоциированного со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами.
4. Внепищеводные проявления заболевания встречались среди 27,6% пациентов, прошедших суточную рН-импедансометрию. Среди 70% больных выявлены патологические состояния, связь которых с ГЭРБ доказана; у 30% пациентов имелись заболевания лор-органов связь, которых с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом обсуждается. У пациентов с щелочным

характером рефлюкса чаще наблюдались внепищеводные проявления ГЭРБ, чем среди лиц с кислым ГЭР ($p=0,017$).

5. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в 2,2 раза чаще встречалось носительство генотипа Т/С гена ИЛ-1 β (rs 1143633) по сравнению с группой контроля. Среди пациентов с оценкой 8 и более баллов по опроснику GerdQ в 6,6 раза чаще выявлялся генотип ИЛ-1 β 31С/С. У больных, испытывающих изжогу один и более раз в неделю, в 4,3 раза чаще регистрировался генотип ИЛ-1 β 31С/С.
6. Аллель ИЛ-10 1082А в 1,6 раза чаще встречался у пациентов с ГЭРБ, чем в контроле. Генотип ИЛ-10 1082G/G чаще обнаруживался в группе контроля. Пациенты, испытывающие изжогу один и более раз в неделю, в 8 раз чаще имели генотип ИЛ-12 1188А/С, чем больные с отсутствием данного симптома. Полиморфные варианты гена β 3-субъединицы G-белка (rs 1129649) с одинаковой частотой встречались при ГЭРБ и в контроле. В группе больных ГЭРБ, среди лиц, испытывающих изжогу один и более раз в неделю, в 2,9 раза чаще обнаруживался генотип GNB β 3 825 С/Т в сравнении с пациентами без изжоги ($p=0,045$).
7. Согласно бинарной логистической регрессии, факторами риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются избыточная масса тела, возраст старше 40 лет и генотип ИЛ-1 β 31Т/С. Предикторами поражения слизистой оболочки пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита являются мужской пол и генотип ИЛ-12 1188А/С.
8. Распространенность «медленных» и «промежуточных» метаболизаторов среди населения Забайкальского края составляет 1,1% и 17,1% соответственно, в то время как доля «сверхбыстрых» метаболизаторов ИПП достигает 40,1%. Частота аллелей CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 у жителей Забайкальского края сопоставима с данными из европейских стран и другими регионами России, статистически значимо отличаясь от результатов в азиатских группах населения.
9. Высокая частота аллеля Т CYP2C19 rs 12248560 среди населения Забайкальского края (25,9%) свидетельствует о необходимости выбора «метаболически

нейтральных» ИПП (пантопризола, рабеппризола) или увеличении дозы ИПП на 50-100% в лечении пациентов с ГЭРБ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью индивидуализированного прогнозирования риска развития рефлюкс-эзофагита больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендовано проведение импеданс-рН-метрии с определением полиморфизма генов ИЛ-1 β (rs 1143634) и ИЛ-12 (rs 2853694). У мужчин, имеющих генотип ИЛ-12 1188A/C, повышен риск развития эрозивного рефлюкс-эзофагита, что требует динамического наблюдения за состоянием слизистой оболочки пищевода.
2. Для оптимизации терапии заболеваний лор-органов (ларингит, фарингит, отит и т.д.) целесообразно проведение рН-импедансометрии с целью выявления сопутствующего гастроэзофагеального рефлюкса, определения типа рефлюкса и подбора индивидуализированного лечения. У пациентов с ГЭРБ следует активно выявлять патологические состояния, свидетельствующие о внепищеводных проявлениях заболевания.
3. Для повышения эффективности терапии ГЭРБ жителям Забайкальского края необходимо определять характер рефлюксата с использованием суточной рН-импедансометрии.
4. Учитывая высокую распространенность «сверхбыстрых» метаболизаторов ИПП среди населения Забайкальского края у пациентов с резистентным течением ГЭРБ рекомендуется проведение генетического тестирования для определения полиморфных вариантов гена CYP2C19 (rs12248560), и назначение «метаболически нейтральных» препаратов (пантопразол, рабепразол) или повышении дозы ИПП на 50-100%.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В целях разработки персонифицированной тактики обследования и лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью планируется продолжить изучение генетических аспектов заболевания с учетом этнических особенностей и осложненного течения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКП – аденокарцинома пищевода
ВДП – верхние дыхательные пути
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИНФ – интерферон
ИПП – ингибитор протонной помпы
ИСР – индекс симптома рефлюкса
КЗЗ – кислото-зависимые заболевания
ЛФР – ларинго-фарингиальный рефлюкс
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НПС – нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ – неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НЯ – нежелательное явление
ОПП – острое почечное повреждение
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОШ – отношение шансов
ПБ – пищевод Барретта
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

РЭ – рефлюкс эзофагит

СО – слизистая оболочка

ТГ – триглицеридов

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЭ – эрозивный эзофагит

AUC – площадь подкривой

CYP - цитохром P450

EM – экстенсивные метаболитаторы

FDA – Food and Drug Administration

GNB β 3 – бета-3 субъединица G-белка

GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком

IM – промежуточные метаболитаторы

NM – нормальные метаболитаторы

RM – быстрые метаболитаторы

Th1 – Т-хелперы 1 типа

YM – ультрабыстрые метаболитаторы

H.p. - Helicobacter Pylori

PM – медленные метаболитаторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаков С.Р. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани / С.Р. Абдулхаков, Р.А. Абдулхаков // Практическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 82–85.
2. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставраки, Р.М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 20–29.
3. Беляева Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2013. – Vol. 3, issue (3). – P. 566–568.
4. Бордин Д.С. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга : методические рекомендации / Д.С. Бородин, О.Б. Янова, Э.Р. Валитова. – Москва : Медпрактика-М, 2013. – 27 с. – ISBN 978-5-98803-294-6.
5. Буторин Н.Н. Распространенность и факторы риска изжоги в организованной популяции административного центра Республики Хакасия / Н.Н. Буторин, О.С. Ржавичева, О.В. Хоменко // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. – 2010. – № 2. – С. 39–43.
6. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.И. Костюкевич, А.К. Рылова, Н.В. Рылова [и др.] // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – № 7 (II). – С. 76–81.
7. Водарский Я.Е. Территория и население России в XV-XVIII веках. Российская империя. От истоков до начала XIX века. Очерки социально-политической и экономической истории / Я.Е. Водарский, В.М. Кабузан. – Москва : Русская панорама, 2011. – 880 с.
8. Возможности 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ-ассоциированных заболеваний гортани / С.В. Старостина, В.М. Махов,

- О.А. Сторонова [и др.]. – DOI 10/21518/2079-70X-2020-16-62-72 // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 6–72.
9. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности патогенеза, клинической картины, диагностики и освидетельствования граждан / В.Б. Гриневич, А.Л. Чаплюк, О.Н. Петрова [и др.] // Военный медицинский журнал. – 2018. – № 8. – С 32–40.
 10. Генетический полиморфизм интерлейкинов 10 и 12b у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 10. – С. 94–98.
 11. Гурина О.П. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение / О.П. Гурина, О.Н. Варламова, Л.Ф. Мухитова // University Therapeutic Journal. – 2020. – Vol. 4 (2). – P. 66–74.
 12. Желудочно-кишечные симптомы у взрослого населения Новосибирска и факторы риска / О.В. Решетников, С.А. Курилович, М. Vobak [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – № 2. – С. 11–16.
 13. Жилина А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у жителей Забайкальского края / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 661–668.
 14. Жилина А.А. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1 β и антагониста рецептора интерлейкина-1, инфекции *Helicobacter pylori* и состояния слизистой оболочки желудка в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Vol. 4. – P. 44–48.
 15. Значение различных типов рефлюкса в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина, Н.В. Ларёва, Е.В. Лузина [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 27–32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/znachenie->

[razlichnyh-tipov-reflyuksa-v-formirovanii-klinicheskikh-projavlenij-gastroezofagealnoj-reflyuksnoj-bolezni](#) (дата обращения: 21.08.2021).

16. Кайбышева В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы / В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 4. – С. 4–13.
17. Кайбышева В.О. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – Vol. 5. – P. 28–36.
18. Капралова Н.В. Инновационные технологии в функциональной диагностике пищевода / Н.В. Капралова, А.Р. Рок // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – № 4 (5). – С. 275–282.
19. Карпович О.А. Клиническое значение полиморфных маркеров гена рецепторов мелатонина второго типа при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.А. Карпович, В.А. Снежинский, В.И. Шишко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – № 3 (18). – P. 243–247.
20. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современное состояние проблемы / П.Н. Ахмедова, Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова, С.А. Булгаков // Вестник ДГМА. – 2019. – № 2 (31). – С. 61–68.
21. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – № 27 (4). – С. 75–95.
22. Кокорина В.Э. Диагностика и лечение заболеваний ЛОР органов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью : специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой

- степени доктора медицинских наук / Кокорина Виктория Эдуардовна. – Хабаровск, 2010. – 316 с.
23. Колесникова Л.И. Этнические особенности патологических состояний у представителей коренной народности Прибайкалья (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, О.А. Первушина // Вестник ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 160–165.
24. Лукина А.С. Классификации рефлюкс-эзофагита и их критический анализ. 2016 г. / А.С. Лукина, Е.В. Казакова // Endoexpert : сайт. – URL: <https://endoexpert.ru/stati/klassifikatsii-reflyuks-ezofagita-i-ikh-kriticheskiy-analiz/> (дата обращения: 08.08.2021).
25. Маев И.В. Симптом изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 18–25.
26. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Итоги 20 лет наблюдений / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Г.Л. Юренев [и др.]. – DOI 10.18565/pharmateca.2018.13.30-43 // Фарматека. – 2018. – Vol. 13. – С. 30–43.
27. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – Р. 4–12.
28. Морфофункциональные изменения в пищевode при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от характера рефлюктата / В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, О.А. Сторонова [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 5. – С. 28–38.
29. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – Р. 177–190. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algoritmy-regressionnogo-analiza-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss/914/21.pdf> (дата обращения: 21.08.2021).

- 30.Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 151–163. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kachestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhiu-paketa-programm-spss> (дата обращения: 21.08.2021).
- 31.Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики / Л.Б. Лазебник, Е.А. Лялюкова, С.А. Алексеенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 150 (2). – С. 167–173.
- 32.Орзиев З.М. Значение характера рефлюксата в проявлении клинико-эндоскопических признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / З.М. Орзиев, Д.Х. Юлдашева. – DOI 10.18565/pharmateca.2018.3.17-20 // Фарматека. – 2018. – № 3. – С. 17–20.
- 33.Особенности функциональной активности макрофагального иммунитета при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от типа рефлюктата: in vitro модель / С.В. Лямина, И.В. Маев, С.В. Калиш [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 2. – С. 19–23.
- 34.Очилов А.К. Особенности гена сур2с19 для индивидуализации фармакотерапии / А.К. Очилов, Д.М. Мусаева // Новый день в медицине. – 2020. – № 1 (29). – С. 65–68.
- 35.Пензина О.Ж. Распространенность эрозивного эзофагита и пептических стриктур пищевода по данным эндоскопических исследований / О.Ж. Пензина, С.С. Потхоева, В.В. Суворова // Медицина завтрашнего дня : материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии, 17-20 апреля 2018 года, г. Чита. – Чита, 2018. – С. 93–94. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана.

36. Работягова Ю.С. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции / Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Vol. 1 (9). – P. 96–101.
37. Распространенность *Helicobacter Pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири / В.В. Цуканов, О.В. Хоменко, О.С. Ржавичева [и др.] // Российский медицинский журнал гастроэнтерологии и гепатологии колопроктологии. – 2009. – № 3. – С. 38–41.
38. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве / С. Бор, Л.Б. Лазебник, И. Мананников, И. Васильев // Dis Esophagus. – 2016. – № 29 (2). – С. 159–165.
39. Распространенность полиморфизма генов интерлейкина 1 бета у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проживающих в Забайкальском крае / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI: 10.20333/25000136-2022-1-32-36 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1. С. 32-36.
40. Распространенность полиморфного локуса 681G>A ГЕНА CYP2C19 в русской популяции / Т.А. Баирова, С.А. Чурбанова, С.И. Колесников, О.В. Калюжная // Acta Biomedica Scientifica. – 2014. – № 6. – С. 105–107.
41. Распространенность симптомов гастроэзофагеального рефлюкса при различных заболеваниях внутренних органов / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, Е.А. Туруло [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 5 (44). – С. 9.
42. Распространенность эзофагита у жителей Забайкальского края с учетом этнических особенностей / А.А. Жилина, Н.В. Ларёва, Е.В. Лузина, Е.В. Ишенина // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – № 4. – С. 43–49. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2019-god/rasprostranennost-jezofagita-u-zhitelej->

[zabaikalskogo-kraja-s-uchetom-ietnicheskih-osobennostej](#) (дата обращения: 25.08.2021).

43. Распространенность эрозивного эзофагита и пептических стриктур пищевода у жителей Ленинградской области / Д.И. Василевский, С.С. Скурихин, А.В. Луфт [и др.] // Хирургия. – 2015. – № 6. – С. 35–37.
44. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бордин [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 38–41.
45. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.О. Кайбышева, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 5. – С. 1–9.
46. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30 (4). – Р. 70–97.
47. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / С.И. Рапопорт, А.А. Лакшин, Б.В. Ракитин, М.М. Трифонов ; под редакцией Ф.И. Комарова. – Москва : ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 208 с. – ISBN 5-98803-014-9.
48. Роль полиморфного локуса С825Т бета-субъединицы G-белка (GNB β 3) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.46-50> // Терапия. – 2021. – № 9. – С. 46–50.

49. Сахиб Х.А. Генетический полиморфизм CYP2C19 в выборке иракского населения / Х.А. Сахиб, Б.И. Мохаммед, Б.А. Абдул-Маджид // *Int. J. Pharm. Биол. Sci.* – 2015. – Vol. 5. – P. 54–60.
50. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть 1). Эпидемиология факторы риска // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2014. – № 1-2. – С. 2–14.
51. Старостина С.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья / С.В. Старостина, В.М. Махов, А.В. Большаков. – DOI 10.26442/20751753.2019.11.190637 // *Consilium Medicum.* – 2019. – № 21 (11). – С. 9–14.
52. Тарасова Л.В. Всегда ли боль в груди считать атрибутом стенокардии? Из архива клинициста / Л.В. Тарасова, Е.И. Бусалаева. – DOI 10.18565/pharmateca.2020.2.105-111 // *Фарматека.* – 2020. – № 2. – С. 105–111.
53. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Трухманов Александр Сергеевич. – Москва, 2008. – 41 с.
54. Трухманов А.С. рН-импедансометрия пищевода : пособие для врачей / А.С. Трухманов, В.О. Кайбышева ; под редакцией В.Т. Ивашкина. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2013. – 32 с. – ISBN 978-5-98803-288-5.
55. Шептулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 81–85.
56. Яковенко А.В. рН-метрия в клинической практике : учебно-методическое пособие / А.В. Яковенко. – Москва : Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ, 2001. – 35 с.
57. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants / S.C.

- Sim, C. Risinger, M.-L. Dahl [et al.]. – DOI 10.1016/j.clpt.2005.10.002 // Clin Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 79. – P. 103–113.
58. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors / A.G. Clooney, C.N. Bernstein, W.D. Leslie [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2016. – Vol. 43. – P. 974–984.
59. A meta-analysis of interleukin-10-1082 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk / P. Ni, H. Xu, H. Xue [et al.]. – DOI 10.1089/dna.2011.1440 // DNA Cell Biol. – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 582–591.
60. A population-based survey of gastroesophageal reflux disease in a region with high prevalence of esophageal cancer in China / K. Wang, L. Zhang, Z.H. He [et al.]. – DOI 10.1097/CM9.0000000000000275 // Chin Med J (Engl). – 2019. – Vol. 132 (13). – P. 1516–1523.
61. A population-based survey of the epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China / J. He, X. Ma, Y. Zhao [et al.]. – DOI 10.1186/1471-230X-10-94 // BMC gastroenterology. – 2010. – № 10. – C. 94.
62. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus / L.M. Moons, J.G. Kusters, J.H. van Delft [et al.]. – DOI 10.1093/carcin/bgm241 // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29 (5). – P. 926–931.
63. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease / L. Hillman, R. Yadlapati, A.J. Thuluvath [et al.]. – DOI 10.1093/dote/dox055 // Dis Esophagus. – 2017. – Vol. 30 (9). – P. 1–15.
64. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community / C.E. Camilleri, P.J. Carlson, M. Camilleri [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (3). – P. 581–592.
65. Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology / L.Y. Zhou, Y. Wang, J.J. Lu [et al.]. – DOI 10.1111/1751-2980.12135 // J Dig Dis. – 2014. – Vol. 15 (5). – P. 230–238.
66. Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicentre study using combined ambulatory impedance-

- pH monitoring / I. Mainie, R. Tutuian, S. Shay [et al.]. – DOI 10.1136/gut.2005.087668 // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 10. – P. 1398–1402.
67. African American ethnicity is not associated with development of Barrett's oesophagus after erosive oesophagitis / A. Alkaddour, C. McGaw, R. Hritani [et al.]. – DOI 10.1016/j.dld.2015.06.007 // Dig Liver Dis. – 2015. – Vol. 47 (10). – P. 853–856.
68. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group / S. Roman, C.P. Gyawali, E. Savarino [et al.]. – DOI 10.1111/nmo.13067 // Neurogastroenterol Motil. – 2017. – Vol. 29 (10). – P. 1–15.
69. Analysis of CYP2C19 Genetic Polymorphism in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China / Z. Zhong, J. Hou, B. Li [et al.]. – DOI 10.12659/msm.905337 // Med Sci Monit. – 2017. – Vol. 23. – P. 6186–6192.
70. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus / K.M. Fock, N. Talley, K.L. Goh [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-311715 // Gut. – 2016. – Vol. 65 (9). – P. 1402–1415.
71. Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis / M. Zhang, J.E. Pandolfino, X. Zhou [et al.]. – DOI 10.1177/1756284819890537 // Therap Adv Gastroenterol. – 2019. – Vol. 12. – P. 1756284819890537.
72. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19* 2, CYP2C19* 3, and CYP2C19* 17 alleles / K.A. Kim, W.K. Song, K.R. Kim, J.Y. Park. – DOI 10.1111/j.1365-2710.2009.01069.x // J. Clin. Pharm. Ther. – 2010. – Vol. 35. – P. 697–703.
73. Association between gastroesophageal reflux disease and vocal fold polyps / Y. Zou, D. Deng, X. Li, Z. Yang. – DOI 10.1097/MD.00000000000025787 // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100 (20). – P. e25787.

74. Association between interleukin-1 beta-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan / A. Muramatsu, T. Azuma, T. Okuda [et al.]. – DOI 10.1007/s00535-005-1672-2 // *Journal of gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40 (9). – P. 873–877.
75. Association of CYP2C19 polymorphisms and lansoprazole-associated respiratory adverse effects in children / J.J. Lima, J.E. Lang, E.B. Mougey [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.03.017 // *J Pediatr*. – 2013. – Vol. 163. – P. 686–691.
76. Association of Cytokine Gene Polymorphisms with Gastritis in a Kazakh Population / G.N. Kulmambetova, M.K. Imanbekova, A.A. Logvinenko [et al.]. – DOI 10.7314/APJCP.2014.15.18.7763 // *Asian pacific journal of cancer prevention*. – 2014. – Vol. 15 (18). – P. 7763–7768.
77. Association of interleukin-1 beta gene polymorphisms with precancerous gastric lesions in African Americans and Caucasians / J. Zabaleta, M.C. Camargo, M.B. Piazuelo [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00387.x // *American journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101 (1). – P. 163–171.
78. Association of interleukin-10 -1082 A/G (RS1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls / A. Namazi, M. Forat-Yazdi, M. Jafari [et al.]. – DOI 10.1590/S0004-2803.201800000-18 // *Arq Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 55 (1). – P. 33–40.
79. Association of interleukin-1B gene polymorphisms at site 511 with gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis / M. Xue, S. Zhang, J. Li, W. Li. – DOI 10,1007/s10388-015-0498-0 // *Esophagus*. – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 74–79.
80. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis / W. Gomm, K. von Holt, F. Thomé [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2015.4791 // *JAMA Neurol*. – 2016. – Vol. 73. – P. 410–416.
81. Association of single nucleotide polymorphisms in IL-12 and IL-27 genes with colorectal cancer risk / Z.Q. Huang, J.L. Wang, G.G. Pan, YS. Wei. – DOI

- 10.1016/j.clinbiochem.2011.10.004 // Clin Biochem. – 2012. – Vol. 45 (1-2). – P. 54–59.
82. Associations between hepatocellular carcinoma risk and rs3212227 and rs568408 polymorphisms: a systematic review and meta-analysis / C. Kong, M. Chen, X. Fan, X. Chen. – DOI 10.1177/0300060520943420 // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48 (8). – P. 300060520943420.
83. Associations between polymorphisms in IL-12A, IL-12B, IL-12R β 1, IL-27 gene and serum levels of IL-12p40, IL-27p28 with esophageal cancer / Y.P. Tao, W.L. Wang, S.Y. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s00432-012-1269-0 // J Cancer Res Clin Oncol. – 2012. – Vol. 138 (11). – P. 1891–900.
84. Associations of IL-6 -174G>C and IL-10 -1082A>G polymorphisms with susceptibility to celiac disease: evidence from a meta-analysis and literature review / M. Aflatoonian, G. Sivandzadeh, M. Morovati-Sharifabad [et al.]. – DOI 10.1590/S0004-2803.201900000-60 // Arq Gastroenterol. – 2019. – Vol. 56 (3). – P. 323–328.
85. Automatic analysis of 24-h oesophageal impedance signals for detection of gastroesophageal reflux: how far are we? / G.J.M. Hemmink, M.C. Aanen, A.J. Bredenoord [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, suppl. 3. – A 209.
86. Bavishi C. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection / C. Bavishi, H.L. Dupont. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34. – P. 1269–1281.
87. Belafsky P.C. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI) / P.C. Belafsky, G.N. Postma, J.A. Koufman // J Voice. – 2002. – Vol. 16 (2). – P. 274–277.
88. Bor S. Reflux esophagitis, functional and non-functional / S. Bor. – DOI 10.1016/j.bpg.2019.101649 // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2019. – Vol. 40-41. – P. 101649.
89. Butt I. Esophageal pH Monitoring / I. Butt, F. Kasmin // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971729/> (дата обращения: 05.08.2021).

90. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome / M. Camilleri, I. Busciglio, P. Carlson [et al.]. – DOI 10.1152/ajpgi.90202.2008 // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 295 (2). – P. G219–225.
91. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia / N. van Lelyveld, J.T. Linde, M. Schipper [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2982.2008.01102.x // *Neurogastroenterol Motil.* – 2008. – Vol. 20 (7). – P. 767–773.
92. Castell D.O. Diagnosis of GERD: Multichannel intraluminal impedance / D.O. Castel, R. Tutuian // *Practical Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 19 (3). – P. 13–29.
93. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study / E. Ness-Jensen, A. Lindam, J. Lagergren [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2011-300715 // *Gut.* – 2012. – Vol. 61 (10). – P. 1390–1397.
94. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure / A.J. Bredenoord, B.L.A.M. Weusten, R. Timmer [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00945.x // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2470–2475.
95. Chinese GerdQ Research Group. Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GORDQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients / Y. Bai, Y. Du, D. Zou [et al.]. – DOI 10.1111/jgh.12125 // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2013. – Vol. 28. – P. 626–31.
96. Chourasia D. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease: what role do *Helicobacter pylori* and host genetic factors play? / D. Chourasia, U.C. Ghoshal // *Trop Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 13–19.
97. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing / J.J. Lima, C.D. Thomas, J. Barbarino [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.2015 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109 (6). – P. 1417–1423.
98. Clinical pharmacogenetics implementation: approaches, successes, and challenges / K.W. Weitzel, A.R. Elsey, T.Y. Langaee [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.c.31390 // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2014. – Vol. 166 (C). – P. 56–67.

99. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review / P. Zentilin, P. Dulbecco, E. Savarino [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2004. – Vol. 36, № 9. – P. 565–569.
100. Common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants / S. Sim, C. Risinger, M.L. Dahl [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 79 (1). – P. 103–113.
101. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese / M. Sugimoto, N. Shirai, M. Nishino [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-014-1713-y // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 1073–1078.
102. Comparison of the guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group / P.C. Bank, K.E. Caudle, J.J. Swen [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.762 // *Clin Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 103. – P. 599–618.
103. Comparison of the kinetic disposition of and serum gastrin change by lansoprazole versus rabeprazole during an 8-day dosing scheme in relation to CYP2C19 polymorphism / I. Ieiri, Y. Kishimoto, H. Okochi [et al.]. – DOI 10.1007/s002280100342 // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2001. – Vol. 57. – P. 485–492.
104. Convenient Method of Measuring Baseline Impedance for Distinguishing Patients with Functional Heartburn from those with Proton Pump Inhibitor-Resistant Endoscopic Negative Reflux Disease / T. Yoshimine, Y. Funaki, Y. Kawamura [et al.]. – DOI 10.1159/000490790 // *Digestion.* – 2019. – Vol. 99 (2). – P. 157–165.
105. Corley D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis / D.A. Corley, A. Kubo // *The American journal of gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2619–2628.

106. CYP2C19 genetic polymorphism in the Vietnamese population / N.P. Vu, H.T.T. Nguyen, N.T.B. Tran [et al.]. – DOI 10.1080/03014460.2019.1687750 // *Ann. Hum. Biol.* – 2019. – Vol. 46. – P. 491–497.
107. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole / T. Furuta, M. Sugimoto, C. Kodaira [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-009-0628-5 // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 693–698.
108. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole / K. Adachi, T. Katsube, A. Kawamura [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2036.2000.00840.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 1259–1266.
109. CYP2C19 genotype variability in patients with refractory gastroesophageal reflux after per-oral endoscopic myotomy (POEM) / Y.B. Perbtani, D.R. Westerveld, D.J. Yang, P.V. Draganov. – DOI 10.1055/a-1401-9853 // *Endosc Int Open.* – 2021. – Vol. 9 (6). – E843–E847.
110. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor / T. Furuta, M. Sugimoto, N. Shirai [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1199–1210.
111. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers / B. Gawrońska-Szklarz, U. Adamiak-Giera, E. Wyska [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-012-1252-3 // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 68. – P. 1267–1274.
112. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors / C. Sukasem, R. Tunthong, M. Chamnanphon [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S42332 // *Pharmacogenomics Pers. Med.* – 2013. – Vol. 6. – P. 85–91.
113. CYP2C19, PON1, and ABCB1 gene polymorphisms in Han and Uyghur populations with coronary artery disease in Northwestern Xinjiang, China, From

- 2014 Through 2019 / T. Wang, T. Zhao, S. Bao [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000020582 // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99. – P. e20582.
114. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) / J.B.A. Crusius, F. Canzian, G. Capella [et al.]. – DOI 10.1093/annonc/mdn400 // *Annals of oncology*. – 2008. – Vol. 19 (11). – P. 1894–1902.
115. Cytokine gene polymorphisms in gastric cancer patients from two Italian areas at high and low cancer prevalence / F. Perri, A. Piepoli, C. Bonvicini [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2005.01.011 // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 30 (5). – P. 293–302.
116. Dent J. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study / J. Dent, N. Vakil, R. Jones. – DOI 10.1136/gut.2009.200063 // *Gut*. – 2010. – № 59. – C. 714–21.
117. Determining the potential clinical value of panel-based pharmacogenetic testing in patients with chronic pain or gastroesophageal reflux disease / A.L. Elchynski, E.J. Cicali, M.C. Ferrer Del Busto [et al.]. – DOI 10.1038/s41397-021-00244-6 // *Pharmacogenomics J*. – 2021. – Vol. 21 (6). – P. 657–663.
118. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice / Y. Abe, Y. Sasaki, M. Yagi [et al.] // *Clin J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 87–102.
119. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología / F. Huerta-Iga, M.V. Bielsa-Fernández, J.M. Remes-Troche [et al.]. – DOI 10.1016/j.rgmx.2016.04.003 // *Revista de gastroenterología de México*. – 2016. – Vol. 81 (4). – P. 208–222.
120. Diagnostic values of GerdQ, 24-h ambulatory oesophageal pH and impedance-pH monitoring in Barrett's esophagus, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease / K. Wang, L.P. Duan, Y. Ge [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2011. – Vol. 91 (18). – P. 1228–1232.

121. Distribution of CYP2C19* 17 allele and genotypes in an Indian population / D. Anichavezhi, U. Chakradhara Rao, D. Shewade [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2710.2011.01294.x // *J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 37. – P. 313–318.
122. Effect of proton pump inhibitors and antibiotics on the gut microbiome of hospitalised older persons / C. O'Donoghue, K. Solomon, L. Fenelon [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2016.01.015 // *J Infect.* – 2016. – Vol. 72. – P. 498–500.
123. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH / N. Shirai, T. Furuta, Y. Moriyama [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2036.2001.01108.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2001. – Vol. 15 (12). – P. 1929–1937.
124. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials / H.L. Tang, Y. Li, Y.F. Hu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0062162 // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e62162.
125. El Rouby N. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine / N. El Rouby, J.J. Lima, J.A. Johnson. – DOI 10.1080/17425255.2018.1461835 // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 447–460.
126. Elevated tumour interleukin-1 beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer / D.A.C. Deans, S.J. Wigmore, H. Gilmour [et al.]. – DOI 10.1038/sj.bjc.6603446 // *British journal of cancer.* – 2006. – Vol. 95 (11). – P. 1568–1575.
127. El-Serag H.B. Temporal trends in new and recurrent oesophageal strictures in a Medicare population / H.B. El-Serag, M. Lau. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2007.03310.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 25 (10). – P. 1223–1229.
128. Endocannabinoids in the gastrointestinal tract / Y. Lee, J. Jo, H.Y. Chung [et al.]. – DOI 10.1152/ajpgi.00294.2015 // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2016. – Vol. 311 (4). – G655-G666.

129. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force / S.J. Bhatia, D.N. Reddy, U.C. Ghoshal [et al.]. – DOI 10.1007/s12664-011-0112-x // Indian J Gastroenterol. – 2011. – № 30. – P. 118–127.
130. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC) / D. Zou, J. He, X. Ma [et al.]. – DOI 10.3109/00365521.2010.521888 // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2011. – Vol. 46. – C. 133–41.
131. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors / F.W. Wang, M.S. Tu, H.Y. Chuang [et al.]. – DOI 10.1007/s10620-009-0888-z // Digestive diseases and sciences. – 2010. – Vol. 55. – P. 1320–1324.
132. Erosive Esophagitis in the Obese: The Effect of Ethnicity and Gender on Its Association / A. Abraham, S. Lipka, R. Hajar [et al.]. – DOI.org/10.1155/2016/7897390 // Gastroenterology Research and Practice. – 2016. – Vol. 2016. – P. 7897390.
133. Erosive Esophagitis Is a Risk Factor for Barrett’s Esophagus: A Community-Based Endoscopic Follow-Up Study / J. Ronkainen, N.J. Talley, T. Storskrubb [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106 (11). – P. 1946–1952.
134. Fass R. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors / R. Fass, D. Sifrim. – DOI 10.1136/gut.2007.145581 // Gut. – 2009. – Vol. 58 (2). – P. 295–309.
135. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) // U.S. Food and Drug Administration : site. – URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (дата обращения: 15.08.2021).
136. First-line eradication for Helicobacter pylori-positive gastritis by esomeprazole-based triple therapy is influenced by CYP2C19 genotype / Y. Saito, H. Serizawa, Y. Kato [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v21.i48.13548 // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – P. 13548–13554.

137. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction / K. Fraser-Kirk // *Aust Fam Physician*. – 2017. – Vol. 46 (1). – P. 34–39.
138. Fujimoto K. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in Japan / K. Fujimoto. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2004.02220.x // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2004. – Vol. 8. – P. 5–8.
139. G protein beta 3(GNβ3) C825T polymorphism and irritable bowel syndrome susceptibility: an updated meta-analysis based on eleven case-control studies / D. Jiang, D. Huang, W. Cai [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.23449 // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 2770–2781.
140. Gardiner S.J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice / S.J. Gardiner, E.J. Begg. – DOI 10.1124/pr.58.3.6 // *Pharmacol Rev*. – 2006. – Vol. 58. – P. 521–590.
141. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States / H.B. El-Serag, N.J. Petersen, J. Carter [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2004.03.077 // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126 (7). – P. 1692–1699.
142. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis / D. Zhang, J. Zhou, B. Chen [et al.]. – DOI 10.3109/00016489.2014.927592 // *Acta Otolaryngol*. – 2014. – Vol. 134 (10). – P. 982–989.
143. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) / D.R. de Vries, J.J. ter Linde, M.A. van Herwaarden [et al.]. – DOI 10.1038/ajg.2008.139 // *Am J Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 104 (2). – P. 281–285.
144. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett’s esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? / J. Tack, G. Koek, I. Demedts [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2004.04171.x // *Am. J. Gastroenterol*. – 2004. – Vol. 99. – P. 981–989.
145. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities / F. Rieder, L. Cheng, K.M.

- Harnett [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2006.10.009 // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 132 (1). – P. 154–165.
146. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study / R.M. Zagari, L. Fuccio, M.A. Wallander [e al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57 (10). – P. 1354–1359.
147. Genetic risk factors for perception of symptoms in GERD: an observational cohort study / A. Patel, S. Hasak, B.D. Nix [et al.]. – DOI 10.1111/apt.14414 // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2018. – Vol. 47 (2). – P. 289–297.
148. Genetic variants of immune-related genes IL17F and IL10 are associated with functional dyspepsia: A case-control study / R. Singh, U.C. Ghoshal, S. Kumar, B. Mittal. – DOI 10.1007/s12664-017-0788-7 // *Indian J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 36 (5). – P. 343–352.
149. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511*T/IL-1RN*1 (T1) haplotype may protect against the disease / D. Chourasia, B.R. Achyut, S. Tripathi [et al.]. – DOI 10.1038/ajg.2009.382 // *The American journal of gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104 (11). – P. 2704–2713.
150. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis / L.H. Eusebi, R. Ratnakumaran, Y. Yuan [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-313589 // *Gut*. – 2018. – Vol. 67 (3). – P. 430–440.
151. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia / G. Holtmann, W. Siffert, S. Haag [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2004.01.006 // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126 (4). – P. 971–979.
152. Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus / L. Izakovicova Holla, P. Borilova Linhartova, B. Hrdlickova [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2013.06.026 // *Human Immunology*. – 2013. – Vol. 74 (9). – P. 1161–1169.
153. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study

- report / J. Ronkainen, P. Aro, T. Storskrubb [et al.]. – DOI 10.1080/00365520510011579 // Scand J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40 (3). – P. 275–85.
154. Holtmann G. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful friendship in research and practice? / G. Holtmann, N.J. Talley. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00480.x // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (3). – P. 593–595.
155. Homozygous 825T allele of the GNB3 protein influences the susceptibility of Japanese to dyspepsia / T. Tahara, T. Arisawa, T. Shibata [et al.]. – DOI 10.1007/s10620-007-9923-0 // Dig Dis Sci. – 2008. – Vol. 53 (3). – P. 642–646.
156. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors-focus on rabeprazole / J. Horn. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2004.02161.x // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 20, suppl. 6. – P. 11–19.
157. <https://www.who.in> (дата обращения 22.01.2022)
158. <https://www.racgp.org.au/afp/2017/januaryfebruary/laryngopharyngealreflux-a-confounding-cause-of-aerodigestive-dysfunction> (дата обращения: 23.08.2021).
159. Huerta-Iga F. Sintomas Gastrointestinales en Mexico. Estudio SIGAME. Un Estudio de la Epidemiologia de los Trastornos Funcionales en Mexico / F. Huerta-Iga. – Mexico : ASECOM, 2015. – 847 p.
160. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese / S.M. de Morais, G.R. Wilkinson, J. Blaisdell [et al.] // Mol Pharmacol. – 1994. – Vol. 46. – P. 594–598.
161. IL-1 RN 2/2 genotype and simultaneous carriage of genotypes IL-1 RN 2/2 and IL-1 beta-511 T/T associated with oesophagitis in Helicobacter pylori-negative patients / O.P. Koivurova, J.M.J. Karhukorpi, E.T. Joensuu [et al.]. – DOI 10.1080/00365520310006504 // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2003. – Vol. 38 (12). – P. 1217–1222.

162. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico / M. Schmulson, D. Pulido-London, Ó. Rodríguez [et al.]. – DOI 10.4321/s1130-01082013000700004 // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2013. – Vol. 105 (7). – P. 392–399.
163. IL10 single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection / S. Assis, C.R. Marques, T.M. Silva [et al.]. – DOI 10.1111/hel.12119 // *Helicobacter.* – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 168–173.
164. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cag A strains decrease the risk of reflux esophagitis / D.M. Queiroz, J.B. Guerra, G.A. Rocha [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127 (1). – P. 73–79.
165. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma / G.A. Rocha, J.B. Guerra, A.M.C. Rocha [et al.]. – DOI 10.1002/ijc.20935 // *International journal of cancer.* – 2005. – Vol. 115 (5). – P. 678–683.
166. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux / E. De Corso, S. Baroni, G. Salonna [et al.]. – DOI 10.1111/coa.13643 // *Clin Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 46 (1). – P. 189–195.
167. Impact of CYP2C19 genotype on escitalopram exposure and therapeutic failure: a retrospective study based on 2,087 patients / M.M. Jukić, T. Haslemo, E. Molden, M. Ingelman-Sundberg. – DOI 10.1176/appi.ajp.2017.17050550 // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – P. 463–70.
168. Impact of the inflammatory microenvironment on T-cell phenotype in the progression from refluxoesophagitis to Barrett oesophagus and oesophageal adenocarcinoma / M.E. Kavanagh, M.J. Conroy, N.E. Clarke [et al.]. – DOI 10.1016/j.canlet.2015.10.019 // *Cancer letters.* – 2016. – Vol. 370 (1). – P. 117–124.
169. Indian consensus on gastroesophageal reflux disease in adults: A position statement of the Indian Society of Gastroenterology / S.J. Bhatia, G.K. Makharia,

- P. Abraham [et al.]. – DOI 10.1007/s12664-019-00979-y // *Indian J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 38 (5). – P. 411–440.
170. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study / A. Lembo, M. Zaman, M. Jones [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2007.03326.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 25 (11). – P. 1343–1350.
171. Influences of CYP2C19 polymorphism on recurrence of reflux esophagitis during proton pump inhibitor maintenance therapy / T. Saitoh, H. Otsuka, T. Kawasaki [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 703–706.
172. Interaction analysis of IL-12A and IL-12B polymorphisms with the risk of colorectal cancer / R. Sun, F. Jia, Y. Liang [et al.]. – DOI 10.1007/s13277-015-3685 // *Tumour Biol.* – 2015. – Vol. 36 (12). – P. 9295–9301.
173. Interleukin 12B rs3212227 T > G polymorphism was associated with an increased risk of gastric cardiac adenocarcinoma in a Chinese population / J. Yin, X. Wang, J. Wei [et al.]. – DOI 10.1111/dote.12189 // *Dis Esophagus.* – 2015. – Vol. 28 (3). – P. 291–298.
174. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy / T. Ando, E.M. El-Omar, Y. Goto [et al.]. – DOI 10.1136/gut.2005.072942 // *Gut.* – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 158–164.
175. Interleukin 8 and 1 beta and RANTES levels in esophageal mucosa predict recurrence of endoscopynegative gastroesophageal reflux disease / H. Isomoto, A. Wang, Y. Nishi [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55 (82-83). – P. 482–485.
176. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population / D. Palli, C. Saieva, I. Luzzi [et al.]. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2005.50084.x // *American journal of gastroenterology.* – 2005. – Vol. 100 (9). – P. 1941–1948.
177. Interleukin-10 gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma susceptibility: a meta-analysis / Y.G. Wei, F. Liu, B. Li [et al.]. – DOI

- 10.3748/wjg.v17.i34.3941 // World J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17 (34). – P. 3941–3947.
178. Interleukin-10 gene promoter polymorphism and risk of liver cirrhosis / Y. Liu, M.C. Yu, A.Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.4238/2015 // Genet Mol Res. – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 1229–1234.
179. Interleukin-10 gene rs1800896 polymorphism increases risk of acute pancreatitis / H. Zhou, A. Liu, B. Zhou [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000009006 // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96 (48). – P. 9006.
180. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects / H. Zhu, X. Lei, Q. Liu, Y. Wang. – DOI 10.1016/j.cyto.2012.09.009 // Cytokine. – 2013. – Vol. 61 (1). – P. 146–153.
181. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis / L. Kupcinkas, T. Wex, J. Kupcinkas [et al.]. – DOI 10.1097/meg.0b013e32833cf3d5 // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2010. – Vol. 22 (10). – P. 1189–1195.
182. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: A meta-analysis / H.P. Xue, B. Lin, P.H. Ni [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1746.2010.06428.x // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2010. – Vol. 25 (10). – P. 1604–1617.
183. Interleukin-1beta gene in esophageal, gastric and colorectal carcinomas / H. Ito, K. Kaneko, R. Makino [et al.]. – DOI 10.3892/or.18.2.47 // Oncology Reports. – 2007. – Vol. 18 (2). – P. 473-81.
184. Interleukin-1 β and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients / H. Cheng, C. Chang, H. Wang, W. Wang. – DOI 10.1111/j.1440-1746.2010.06310.x // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2010. – Vol. 8. – P. 1443–1451.

185. Involvement of Laryngopharyngeal Reflux in Select Nonfunctional Laryngeal Diseases: A Systematic Review / J.R. Lechien, L.M. Akst, S. Saussez [et al.]. – DOI 10.1177/0194599820933209 // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2021. – Vol. 164 (1). – P. 37–48.
186. Jankowski J.A. Dissecting GI phenotype-genotype relationships in GERD and dyspepsia: an SNP here and an SNP there! / J.A. Jankowski, N.J. Talley. – DOI 10.1038/ajg.2008.129 // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (2). – P. 286–288.
187. Johnson J.A. Pharmacogenetics and cardiovascular disease—implications for personalized medicine / J.A. Johnson, L.H. Cavallari. – DOI 10.1124/pr.112.007252 // *Pharmacol Rev.* – 2013. – Vol. 65. – P. 987–1009.
188. Katz P.O. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela. – DOI 10.1038/ajg.2012.444 // *American journal of gastroenterology supplements.* – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
189. Katz P.O. Review article: acid-related disease—what are the unmet clinical needs? / P.O. Katz, J.M. Scheiman, A.N. Barkun. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.02944.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 23, suppl. 2. – P. 9–22.
190. Lack of Association between Interleukin 12 C(-1188)A Polymorphism and Irritable Bowel Syndrome / E. Barkhordari, A.A. Amirzargar, N. Ebrahimi-Daryani [et al.] // *Avicenna J Med Biotechnol.* – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 45–48.
191. Lack of association of IL-12 p40 gene polymorphism with peptic ulcer disease / M.A. García-González, A. Lanas, J. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2004.10.003 // *Hum Immunol.* – 2005. – Vol. 66 (1). – P. 72–76.
192. Lang T.A. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006 // *International journal of nursing studies advances.* – 2015. – Vol. 52 (1). – P. 5–9.

193. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial / J.T. Holbrook, R.A. Wise, B.D. Gold [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2011.2035 // *Jama*. – 2012. – Vol. 307. – P. 373–381.
194. Li Y.F. Functional polymorphisms in the IL-10 gene with susceptibility to esophageal, nasopharyngeal, and oral cancers / Y.F. Li, P.Z. Yang, H.F. Li. – DOI 10.3233/CBM-160606 // *Cancer Biomark*. – 2016. – Vol. 16 (4). – P. 641–651.
195. Limited frequency of the CYP2C19* 17 allele and its minor role in a Japanese population / K. Sugimoto, T. Uno, H. Yamazaki, T. Tateishi. – DOI 10.1111/j.1365-2125.2007.03057.x // *Br. J. Clin. Pharmacol*. – 2008. – Vol. 65. – P. 437–439.
196. Loffeld R.J. The changing prevalence of upper gastrointestinal endoscopic diagnoses: a single-centre study / R.J. Loffeld, B. Liberov, P.E. Dekkers // *Neth J Med*. – 2012. – Vol. 70 (5). – P. 222–226.
197. Markowitz J.E. Eosinophilic esophagitis / J.E. Markowitz, C.A. Liacouras // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2003. – Vol. 32 (3). – P. 949–966.
198. McColl K.E. Prediction of malignant potential in reflux disease / K.E. McColl, D. Gillen. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2005.41985.x // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 100 (5). – P. 1019–1020.
199. Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy / G.A. Fransen, M.J. Janssen, J.W. Muris [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2004. – Vol. 20 (10). – P. 1045–1052.
200. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype / M. Tanaka, T. Ohkubo, K. Otani [et al.]. – DOI 10.1016/S0009-9236(97)90081-3 // *Clin Pharmacol Ther*. – 1997. – Vol. 62. – P. 619–628.
201. Milligan G. Heterotrimeric G-proteins: a short history / G. Milligan, E. Kostenis. – DOI 10.1038/sj.bjp.0706405 // *Br J Pharmacol*. – 2006. – Vol. 147 (1). – P. 46–55.
202. Multi-center empirical study of virtual gastroscopy simulator in the examination of clinical practice skills of specialist physicians / M.Y. Cai, X.L. Cai,

- P.H. Zhou [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.013 // Multicenter Study. – 2019. – № 22 (10). – C. 972–976.
203. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease / S.R. Orenstein, E. Hassall, W. Furmaga-Jablonska [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2008.09.054 // *J Pediatr.* – 2009. – Vol. 154. – P. 514–520.e4.
204. Non-acid gastroesophageal reflux / D. Sifrim, R.H. Holloway, J. Silny [et al.] // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – A436.
205. Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism / H.Y. Lou, C.C. Chang, M.T. Sheu [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-008-0552-0 // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65. – P. 55–64.
206. Pan Z.G. No association of G-protein beta polypeptide 3 polymorphism with irritable bowel syndrome: evidence from a meta-analysis / Z.G. Pan, C. Xiao, D.X. Su. – DOI 10.3748/wjg.v20.i20.6345 // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (20). – P. 6345–6352.
207. Pathological bolus exposure may define gastro-esophageal reflux better than pathological acid exposure in patients with globus / D.H. Sinn, B.J. Kim, H.J. Son [et al.]. – DOI 10.5754/hge10321 // *Hepatogastroenterology.* – 2012. – Vol. 59 (114). – P. 317–20.
208. Petrović J. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe / J. Petrović, V. Pešić, V.M. Lauschke. – DOI 10.1038/s41431-019-0480-8 // *Eur J Hum Genet.* – 2020. – Vol. 28 (1). – P. 88–94.
209. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects / Y.M. Hu, J.M. Xu, Q. Mei [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2005. – Vol. 26. – P. 384–388.
210. Pharmacogenetic testing by polymorphic markers 681G>A and 636G>A CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome and gastric ulcer in the

- Republic of Sakha (Yakutia) / D.S. Fedorinov, K.B. Mirzaev, D.V. Ivashchenko [et al.]. – DOI 10.1515/dmpt-2018-0004 // Drug Metab Pers Ther. – 2018. – Vol. 33 (2). – P. 91–98.
211. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine / M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J.M. Hebert [et al.]. – DOI 10.1038/clpt.2012.96 // Clin Pharmacol Ther. – 2012. – Vol. 92. – P. 414–417.
212. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole / T. Andersson, J. Holmberg, K. Röhss [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00702.x // Br J Clin Pharmacol. – 1998. – Vol. 45. – P. 369–375.
213. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype / H.L. Qiao, Y.R. Hu, X. Tian [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-005-0063-1 // Eur J Clin Pharmacol. – 2006. – Vol. 62. – P. 107–112.
214. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 / S.A. Scott, K. Sangkuhl, A.R. Shuldiner [et al.]. – DOI 10.1097/FPC.0b013e32834d4962 // Pharmacogenet Genom. – 2012. – Vol. 22. – P. 159–165.
215. Plasma levels of TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-22, and IL-23 in achalasia, eosinophilic esophagitis (EoE), and gastroesophageal reflux disease (GERD) / S. Clayton, E. Cauble, A. Kumar [et al.]. – DOI 10.1186/s12876-019-0937-9 // BMC Gastroenterol. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 28.
216. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study / H. Pendleton, M. Ahlner-Elmqvist, R. Olsson [et al.]. – DOI 10.1186/s12876-013-1111-1 // BMC Ear Nose Throat Disord. – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 11.
217. Potential influence of interleukin-1 haplotype IL-1 beta-511*T-IL-1RN*1 in conferring low risk to middle third location of esophageal cancer: A case-control study / R. Upadhyay, M. Jain, S. Kumar [et al.]. – DOI

- 10.1016/j.humimm.2008.01.012 // *Human immunology*. – 2008. – Vol. 69 (3). – P. 179–186.
218. Prediction of malignant potential in reflux disease: are cytokine polymorphisms important? / M.D. Gough, R. Ackroyd, A.W. Majeed, N.C. Bird. – DOI 10.1111/j.1572-0241.2005.40904.x // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 100 (5). – P. 1012–1018.
219. Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4R α genes and profile of circulating cytokines in patients with gastric Cancer / D.M. Cárdenas, A.C. Sánchez, D.A. Rosas [et al.]. – DOI 10.1186/s12876-018-0913-9 // *BMC Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 184.
220. PRESS Study Group. Prevalence of severe esophagitis in Spain. Results of the PRESS study (Prevalence and Risk factors for Esophagitis in Spain: A cross-sectional study) / N. Piqué, M. Ponce, V. Garrigues [et al.]. – DOI 10.1177/2050640615595916 // *United European Gastroenterol J*. – 2016. – Vol. 4 (2). – P. 229–235.
221. Prevalence and risk factor of erosive esophagitis observed in Korean National Cancer Screening Program / B.J. Kim, W.S. Cheon, H.C. Oh [et al.]. – DOI 10.3346/jkms.2011.26.5.642 // *J Korean Med Sci*. – 2011. – Vol. 26 (5). – P. 642–646.
222. Prevalence and risk factors of erosive esophagitis in Taiwan / J.L. Ou, C.C. Tu, P.I. Hsu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcma.2011.12.008 // *J Chin Med Assoc*. – 2012. – Vol. 75 (2). – P. 60–64.
223. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study / J. Ronkainen, P. Aro, T. Storskrubb [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129 (6). – P. 1825–1831.
224. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms / S.D. Delshad, C.V. Almario, W.D. Chey, B.M.R. Spiegel. – DOI 10.1053/j.gastro.2019.12.014 // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158 (5). – P. 1250–1261.

225. Prevalence of the CYP2C19* 2 (681 G> A),* 3 (636 G> A) and* 17 (-806 C> T) alleles among an Iranian population of different ethnicities / M. Dehbozorgi, B. Kamalidehghan, I. Hosseini [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2018.8377 // *Mjol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17. – P. 4195–4202.
226. Prevalence, severity, and risk factors of symptomatic gastroesophageal reflux disease among employees of a large hospital in northern India / P.K. Sharma, V. Ahuja, K. Madan [et al.]. – DOI 10.1007/s12664-010-0065-5 // *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology.* – 2011. – № 30. – C. 128–134.
227. Procedure for the semi-automatic detection of gastro-oesophageal reflux patterns in intraluminal impedance measurements in infants / M. Trachterna, T.G. Wenzl, J. Silny [et al.] // *Med Eng Phys.* – 1999. – Vol. 21 (3). – P. 195–201.
228. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease / J. Labenz, M. Nocon, T. Lind [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (11). – P. 2457–2462.
229. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease / B. Lazarus, Y. Chen, F.P. Wilson [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2015.7193 // *JAMA Intern Med.* – 2016. – Vol. 176. – P. 238–246.
230. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study / T. Antoniou, E.M. Macdonald, S. Hollands [et al.] // *CMAJ Open.* – 2015. – Vol. 3. – P. E166–171.
231. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, W. Kittanamongkolchai [et al.]. – DOI 10.3109/0886022X.2015.1057800 // *Ren Fail.* – 2015. – Vol. 37. – P. 1237–1241.
232. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis / B. Zhou, Y. Huang, H. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s00198-015-3365-x // *Osteoporos Int.* – 2016. – Vol. 27. – P. 339–347.

233. Quality indicators in gastroscopy. Gastroscopy procedure / Sh.P. Romero, F.A. Parras, A.S. Del Río [et al.]. – DOI 10.17235/reed.2019.6023/2018 // *Rev Esp Enferm Dig* – 2019. – № 111(9) – C. 699–709.
234. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis / H. Ichikawa, M. Sugimoto, K. Sugimoto [et al.]. – DOI 10.1111/jgh.13233 // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2016. – Vol. 31. – P. 716–726.
235. Receptors, G proteins, and their interactions / M.W. Hollmann, D. Strumper, S. Herroeder [et al.]. – DOI 10.1097/00000542-200511000-00022 // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103 (5). – P. 1066–1078.
236. Relationship of interleukin-1 β levels and gastroesophageal reflux disease in Korea / J.J. Kim, J. Kim, S. Hwang [et al.]. – DOI 10.1111/j.1440-1746.2012.07274.x // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 28 (1). – P. 90–98.
237. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance / M. Simren, J. Silny, R. Holloway [et al.]. – DOI 10.1136/gut.52.6.784 // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 784–790.
238. Richter J.E. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease / J.E. Richter, J.H. Rubenstein. – DOI 10.1053/j.gastro.2017.07.045 // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154 (2). – P. 267–276.
239. Risk factors for erosive esophagitis: a cross-sectional study of a large number of Japanese males / T. Gunji, H. Sato, K. Iijima [et al.]. – DOI 10.1007/s00535-010-0359-5 // *Journal of gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46. – P. 448–455.
240. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis / C.S. Kwok, A.K. Arthur, C.I. Anibueze [et al.]. – DOI 10.1038/ajg.2012.108 // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1011–1019.
241. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis / A.A. Lambert, J.O. Lam, J.J. Paik [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0128004.

242. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans / Y. Xie, B. Bowe, T. Li [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2016-015735 // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7 (6). – P. e015735.
243. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico / E. Garza-Gonzalez, F.J. Bosques-Padilla, E. El-Omar [et al.]. – DOI 10.1002/ijc.20718 // *International journal of cancer*. – 2005. – Vol. 114 (2). – P. 237–241.
244. Russian Caucasians have a higher risk of erosive reflux disease compared with East Asians: A direct endoscopic comparison / S.-H. Ko, M.K. Baeg, H.S. Jung [et al.]. – DOI 10,1111 / nmo.13002 // *Neurogastroenterologi & Motilty*. – 2017. – Vol. 29 (5).
245. Sachs G. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors / G. Sachs, J.M. Shin, C.W. Howden. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2006. – Vol. 23, suppl 2. – P. 2–8.
246. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America // *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. – 2011. – Vol. 41. – P. 60–69.
247. Schoenfeld A.J. Adverse effects associated with proton pump inhibitors / A.J. Schoenfeld, D. Grady. – DOI 10.1001/jamainternmed.2015.7927 // *JAMA Intern Med*. – 2016. – Vol. 176. – P. 172–174.
248. Shay S. Direct comparison of impedance, manometry and pH probe in detecting reflux before and after a meal / S. Shay, J. Richter. – DOI 10.1007/s10620-005-2901-5 // *Dig Dis Sci*. – 2005. – Vol. 50 (9). – P. 1584–1590.
249. Shin J.M. Pharmacology of proton pump inhibitors / J.M. Shin, G. Sachs. – DOI 10.1007/s11894-008-0098-4 // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2008. – Vol. 10. – P. 528–534.
250. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs / B. Sienkiewicz-

- Oleszkiewicz, A. Wiela-Hojeńska. – DOI 10.1691/ph.2018.8689 // *Pharmazie*. – 2018. – Vol. 73 (11). – P. 619–624.
251. Simultaneous expression of Th1 cytokines and IL-4 confers severe characteristics to type I autoimmune hepatitis in children / A.C. Chernavsky, N. Paladino, A.E. Rubio [et al.]. – DOI 10.1016/j.humimm.2004.03.004 // *Hum Immunol*. – 2004. – Vol. 65 (7). – P. 683–691.
252. Single-nucleotide polymorphisms of the IL-12 gene lead to a higher cancer risk: a meta-analysis based on 22,670 subjects / X. Shi, Y. Jia, X. Xie, S. Li. – DOI 10.1266/ggs.16-00024 // *Genes Genet Syst*. – 2018. – Vol. 92 (4). – P. 173–187.
253. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes / A. Abelö, T.B. Andersson, M. Antonsson [et al.] // *Drug Metab Dispos*. – 2000. – Vol. 28. – P. 966–972.
254. Systematic assessment of environmental factors for gastroesophageal reflux disease: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / Y. Cheng, F. Kou, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.dld.2020.11.022 // *Dig Liver Dis*. – 2021. – Vol. 53 (5). – P. 566–573.
255. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan / Y. Kinoshita, K. Adachi, M. Hongo, K. Haruma. – DOI 10.1007/s00535-011-0429-3 // *Journal of gastroenterology*. – 2011. – № 46 (9). – C. 1092–1103.
256. Systematic Review: Patterns of Reflux-Induced Symptoms and Esophageal Endoscopic Findings in Large-Scale Surveys / J. Dent, A. Becher, J. Sung [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2012.02.028 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 10 (8). – P. 863–873.
257. The -1082A>G polymorphism in promoter region of interleukin-10 and risk of digestive cancer: a meta-analysis / C. Li, W. Tong, B Liu [et al.]. – DOI 10.1038/srep05335 // *Sci Rep*. – 2014. – Vol. 4. – P. 5335.
258. The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region / Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. – DOI 10.1111/j.1467-789X.2006.00292.x // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2007. – № 8. – C. 191–196.

259. The burden of overweight and obesity in the Asia-Pacific region. – DOI 10.1111/j.1467-789X.2006.00292.x // Obesity reviews. – 2007. – Vol. 8. – P. 191–196.
260. The diagnostic value of 24-hour ambulatory intraesophageal pH-impedance in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms comparable with typical symptoms / Y.S. Sakin, R. Vardar, B. Sezgin [et al.]. – DOI 10.1177/2050640616675040 // United European Gastroenterol J. – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 632–640.
261. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement / D. Armstrong, J.R. Bennett, A.L. Blum [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P. 85–92.
262. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors / D. Sychev, N. Denisenko, Z. Sizova [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S78986 // Pharmgenomics Pers Med. – 2015. – Vol. 8. – P. 111–114.
263. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Gastro-oesophageal Reflux Disease Collaborators. – DOI 10.1016/S2468-1253(19)30408-X // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 5 (6). – P. 561–581.
264. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans / S.M. de Morais, G.R. Wilkinson, J. Blaisdell [et al.] // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 15419–15422.
265. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101 (8). – P. 1900–1920.
266. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea / N. Kim, S.W. Lee, S.I. Cho [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2036.2007.03561.x // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2008. – Vol. 27. – P. 173–185.

267. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study / A.B. Thomson, A.N. Barkun, D. Armstrong [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2036.2003.01646.x // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2003. – Vol. 17 (12). – P. 1481–1491.
268. The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD) / M.A. Akkaif, N.A.A. Daud, A. Sha'aban [et al.]. – DOI 10.3390/molecules26071987 // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26 (7). – P. 1987.
269. The role of interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease / G. Akçil, İ. Doğan, M. Cengiz [et al.]. – DOI 10.5152/tjg.2014.6512 // *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 25 (1). – P. 81–85.
270. The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases / J. Li, J. Wang, M. Wu [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-020-06015-6 // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277 (10). – P. 2813–2819.
271. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism / A. Ken, O. Shuichi, K. Tomoyuki [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2006. – Vol. 9 (21). – P. 1428–1434.
272. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / H.B. El-Serag, S. Sweet, C.C. Winchester [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63 (6). – C. 871–880.
273. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors / K. Hagymási, K. Müllner, L. Herszényi [et al.]. – DOI 10.2217/pgs.11.4 // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12. – P. 873–888.
274. Use of proton pump inhibitors and the risk of hospitalization for infectious gastroenteritis / Y. Chen, B. Liu, K. Glass [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – P. e0168618.

275. Vaezi M.F. Double reflux: double trouble / M.F. Vaezi, J.E. Richter // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – P. 590–592.
276. Ward R.M. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics / R.M. Ward, G.L. Kearns. – DOI 10.1007/s40272-013-0012-x // *Paediatr Drugs*. – 2013. – Vol. 15. – P. 119–131.
277. Waring R.H. Cytochrome P450: genotype to phenotype / R.H. Waring. – DOI 10.1080/00498254.2019.1648911 // *Xenobiotica*. – 2020. – Vol. 50 (1). – P. 9–18.
278. Woodland P. Management of gastro-oesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors / P. Woodland, D. Sifrim // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 431–436.
279. Yuzhalin A.E. Interleukin-12: clinical usage and molecular markers of cancer susceptibility / A.E. Yuzhalin, A.G. Kutikhin. – DOI 10.3109/08977194.2012.678843 // *Growth Factors*. – 2012. – Vol. 30 (3). – P. 176–191.