



На правах рукописи

Жилина Альбина Александровна

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

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Ларёва Наталья Викторовна

Лазебник Леонид Борисович – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры поликлинической терапии, г. Москва

Алексеев Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии, г. Хабаровск

Онучина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии, г. Иркутск

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита диссертации состоится «01» июля 2022 года в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а).

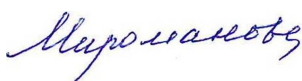
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое значительно влияет на качество жизни пациентов. Среди заболеваний органов пищеварения ГЭРБ занимает первое место [Richter J.E., 2018].

К факторам риска развития осложнений ГЭРБ относят частоту и длительность изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, частоту его рецидивов, ожирение, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и ночных рефлюксов. В связи с этим применение антирефлюксной терапии преследует цель не только купирование симптомов заболевания, но и уменьшение риска развития осложнений [Ивашкин В.Т. и др., 2017].

В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ являются применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) с проведением длительной основной и поддерживающей терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива очень высока, в то же время и на фоне адекватного лечения у пациентов наблюдается сохранение симптомов заболевания [Delshad S.D. et al., 2019].

Учитывая значительное влияние ГЭРБ на качество жизни пациентов, возможность развития жизнеугрожающих осложнений и имеющиеся трудности в диагностике и лечении заболевания, сохраняется актуальность проведения дальнейших исследований с целью уточнения механизмов развития патологического процесса, разработки новых подходов в ведении пациентов.

Степень разработанности темы исследования. Распространенность ГЭРБ в мире составляет около 13%, при этом частота еженедельных симптомов колеблется от 10 до 20% в зависимости от региона проживания, особенностей этнического состава населения [Delshad S.D. et al., 2020]. В азиатско-тихоокеанском консенсусе распространенность ГЭРБ определена на уровне 18,7-25% [Fock K.M. et al., 2016.]. В России показаны значительные

вариации еженедельных симптомов изжоги и регургитации (от 6,4% до 23,6%) в зависимости от региона проживания и этнического состава населения [Старостин Б.Д., 2014]. До настоящего времени отсутствуют данные об эпидемиологии ГЭРБ у жителей Забайкальского края.

Известно, что эрозивный эзофагит (ЭЭ) встречается от 6,4% в Китае до 15,5% в Швеции [Dent J., 2010]. В России имеются единичные работы, посвященные изучению частоты встречаемости ЭЭ, которая составила около 5% [Василевский Д.И. и др., 2015].

Базисными препаратами для лечения ГЭРБ являются ИПП. Однако, в 10-40% случаев на фоне приема данной группы препаратов наблюдается полное или частичное сохранение симптомов заболевания [Fass R., 2009]. Одной из причин неэффективного лечения ИПП могут быть слабокислые/слабощелочные рефлюксы [Кайбышева В.О., 2011]. Установлено, что лишь половина всей ГЭРБ ассоциирована с патологическим кислым рефлюксом, в остальных случаях заболевание развивается на фоне смешанного рефлюксата [Кайбышева В.О. и др., 2014].

ГЭРБ может сопровождаться как пищеводными, так и внепищеводными проявлениями (бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы). Для оптимизации лечения заболеваний дыхательной системы, патологии лор-органов, полости рта важным является не только установление их связи с ГЭР, но и определение типа рефлюксата [Li J. et al., 2020].

Известно, что ГЭРБ связана с генетическими факторами [Карпович О.А., 2020]. В настоящее время роль полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов рассматривается не только как компонент патогенеза ГЭРБ, но и как фактор прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания [Kim J.J. et al., 2012].

При ГЭРБ реакция пациента на заброс в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого является результатом передачи сенсорных импульсов [Jankowski J.A., 2009]. Передача сенсорных сигналов находится под

влиянием генетических факторов [Milligan G., 2006]. Одним из таких компонентов может быть полиморфизм гена бета-3 субъединицы G-белка (GN β 3) [Hollmann M.W. et al., 2005]. В настоящее время в литературе встречаются единичные работы, в которых показана роль данного полиморфного локуса в развитии заболевания [D.R. de Vries, et al., 2009].

Известно, что изофермент цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) отвечает более чем за 80% метаболизма омепразола, лансапризола и пантопризола [Andersson T. et al., 1998], около 70% декслансопризола и эзомепразола [Abelö A. et al., 2000]. Следовательно, генетическая изменчивость CYP2C19 способна влиять на эффективность лечения ГЭРБ. Знания о типах метаболизаторов ингибиторов протонной помпы позволит преодолеть барьер рефрактерности в лечении и уменьшить риск оперативного вмешательства.

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

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-pH-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 быть основанием для внесения дополнений в клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование являлось одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании параллельных групп пациентов и практически здоровых лиц. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ежедневные 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой исследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Лично автором сформулирована идея и гипотеза исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором разработан дизайн работы, выполнена стратификация пациентов, согласно выбранным критериям включения и исключения; самостоятельно изучены данные рентгенологического исследования, 24-часовой рН-импедансометрии, эндоскопического и лабораторных исследований. Детально проведен статистический анализ данных, разработаны дополнительные предикторы развития ГЭРБ. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на

защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялась лично автором.

Результаты исследования доложены на Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2018), 20-м и 21-м Славяно-Балтийском научном форуме (Санкт-Петербург, 2018, 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).

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.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 22 научных работы, из них 13 статей – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования 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, включающего 56 отечественных источников и 223 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Опрошено 382 жителя Забайкальского края старше 18 лет. Участники 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), сведения о курении, употреблении алкоголя, кофе, паспортные данные. Анкета дополнялась сведениями об антропометрических данных, социальном статусе, принадлежности к этнической группе (буряты и лица, не относящиеся к данному этносу). Лица, набравшие 8 и более баллов по шкале GerdQ (согласно инструкции к опроснику), рассматривались как респонденты с эпидемиологическими количественными критериями ГЭРБ.

Ретроспективно проанализировано 2130 протоколов эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проведенных с января по декабрь 2018 г. 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, распределены 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.

Пациентам, набравшим 8 и более баллов согласно анкете GerdQ, имеющим изменения слизистой оболочки пищевода по результатам ЭГДС, 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 установлен диагноз ГЭРБ на основании клинических данных, и/или наличия патологического кислого/слабокислого/слабощелочного рефлюкса и/или признаков повреждения слизистой оболочки пищевода.

Кроме того, основная группа дополнена пациентами диагностической поликлиники клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» с пищеводными и внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Таким образом, основную группу исследуемых составили 112 человек (77 женщин и 35 мужчины, медиана возраста 44,5 [33; 57] лет), прошедших 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: пациенты с установленным диагнозом «ГЭРБ»; возраст 18 лет и старше.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании; эозинофильный эзофагит; заболевания, сопровождающиеся нарушением моторики пищевода (ахалазия кардии, кардиоспазм); язвенная

болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; паренхиматозные заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции органа; воспалительные заболевания кишечника; системные заболевания соединительной ткани; онкологические заболевания (любой локализации); болезни крови (острые и хронические); эндокринные заболевания; беременность и лактация; неадекватно леченная артериальная гипертензия; сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт); заболевания сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий); хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью; хроническая почечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения); представители негроидной расы, других монголоидных этнических групп, латиноамериканцы.

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, $p > 0,05$. Кроме того, добровольцы контрольной группы не имели клинических и инструментальных признаков ГЭРБ.

Общее клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза с анализом медицинской документации, анкетирование, физикальное обследование.

Лабораторные методы: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови (мочевина, креатинин, общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза).

Инструментальные методы: эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с использованием функции узкоспектральной визуализации с последующим забором биопсийного материала, суточная импеданс-рН-метрия, рентгенологическое исследование пищевода и желудка с использованием жидкой бариевой взвеси.

Молекулярно-генетическое исследование генотипов ИЛ-1 β (rs419598, rs1143633), ИЛ-10 (rs1800896), ИЛ-12B (rs2853694), GNB β 3 (rs1129649), CYP2C19 (rs4244285, rs4986893, rs12248560) проводилось с помощью набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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. При количестве наблюдений менее 50 использовался критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни, для сравнения подгрупп – Краскела-Уоллиса. Номинальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка вероятности развития ГЭРБ в зависимости от исследуемых генотипов проводилась путем определения отношения шансов (ОШ) путем 95% доверительного интервала (ДИ). Прогностическую значимость независимых переменных в развитии ГЭРБ выявляли с помощью множественной бинарной логистической регрессии. 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 проходили этап

кодировки. При наличии признака устанавливалась единица, при отсутствии – ноль.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота встречаемости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края

Методом случайного подворного обхода опрошено 382 респондента. После предварительной обработки с целью отбраковки некорректно заполненных анкет (несколько ответов на вопрос, предполагающий один ответ и т.д.) для окончательного 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 (рис. 1).

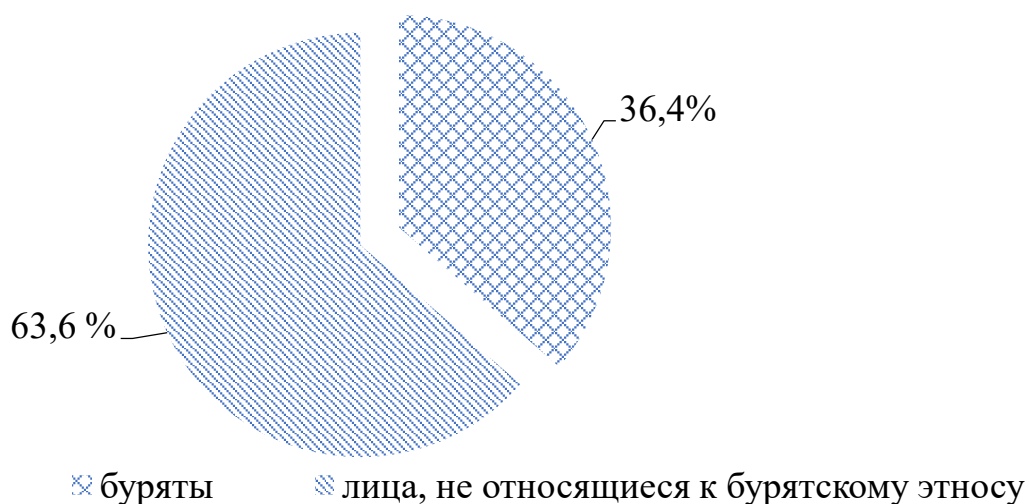


Рисунок 1. Распределение респондентов с учетом этнической принадлежности

Пороговое значение баллов согласно анкете GerdQ набрали 48 человек. Необходимо отметить, что буряты реже имели проявления ГЭРБ (10 бурят и 38 лиц, не относящихся к бурятскому этносу), $p=0,01$ (рис. 2).

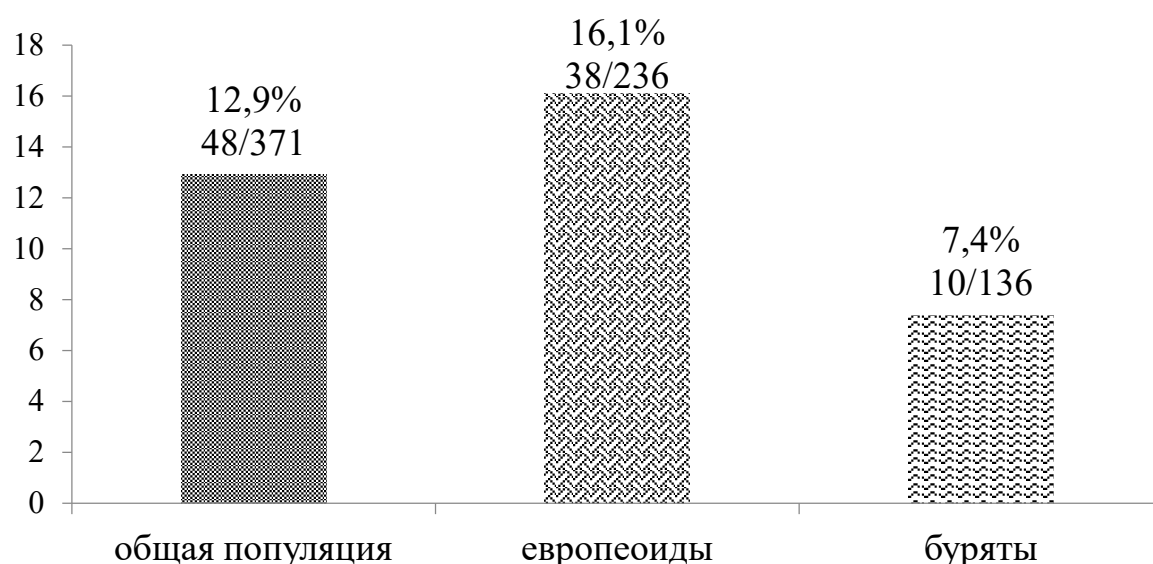


Рисунок 2. Лица, набравшие 8 и более баллов по шкале GerdQ (%) с учетом этнического состава населения, $p=0,016$, критерий $\chi^2 = 3,84$

Как видно из таблицы 1, возраст лиц, не относящихся к бурятскому этносу, при наличии признаков ГЭРБ превышал таковой у респондентов, набравших менее 8 баллов, согласно анкете GerdQ ($p=0,05$).

Таблица 1

Распределение респондентов по возрасту и этническому составу

Этническая характеристика респондентов	Лица, набравшие 8 и более баллов по анкете GerdQ (n=48)	Лица, набравшие менее 8 баллов по анкете GerdQ (n=323)	p/U
Буряты (n=135)	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)	0,05/2728

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

У респондентов с признаками 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 отмечено, что 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 (табл. 2).

Таблица 2

Частота ожирения, употребления алкоголя, кофе, табакокурение у пациентов с ГЭРБ и группы сравнения с учетом этнической принадлежности

Количество баллов по Gerd Q	ИМТ ≥ 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 регургитация 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.

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 г. на базе Краевой клинической больницы г. Читы. Большая часть исследований (93,9%) принадлежала лицам, не относящимся к бурятскому этносу, только 6,1% ЭГДС проведена среди бурят. Как видно из таблицы 3, группы были сопоставимы по возрастному и половому составу.

Таблица 3

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 у 4,9% обследованных (105 человек). У 7,8%/156 представителей, не относящихся к бурятскому этносу (91 мужчина и 66 женщин), диагностированы катаральные и эрозивные изменения в пищеводе, при этом ЭЭ обнаружен у 4,8%/97 больных. Среди бурят 8 человек (5 женщин и 3 мужчины) 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, $p=0,02$ (рис. 3).

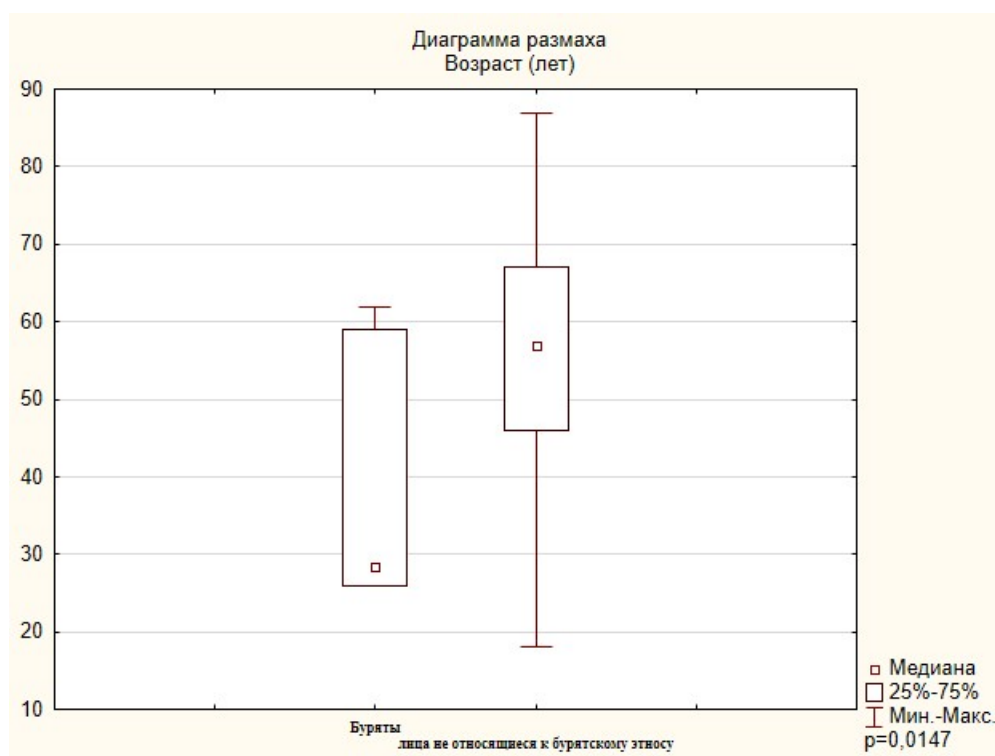


Рисунок 3. Диаграмма размаха возраста (лет) бурят и лиц, не относящихся к бурятскому этносу, имеющих эндоскопические признаки поражения пищевода, U критерий Манна-Уитни

Установлено, что в группе респондентов, не относящихся к бурятскому этносу, эрозивный эзофагит развивался чаще среди мужчин (табл. 4).

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

Буряты			
	ЭЭ (n)	Без эрозий в пищеводе (n)	p/ χ^2
Мужчины	3	48	0,90/0,02
Женщины	5	73	
Лица, не относящиеся к бурятскому этносу			
Мужчины	46	806	0,002/9,65
Женщины	31	1118	

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

Лица, не относящиеся к бурятскому этносу, имели только катаральные изменения в пищеводе (37,8%/59 человек), $p=0,03$. Осложненное течение эзофагита обнаружено у 16,5%/27 респондентов, прошедших эндоскопическое исследование. Наиболее частым осложнением среди бурят и лиц, не относящихся к данному этносу, являлись 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 (рис.4).

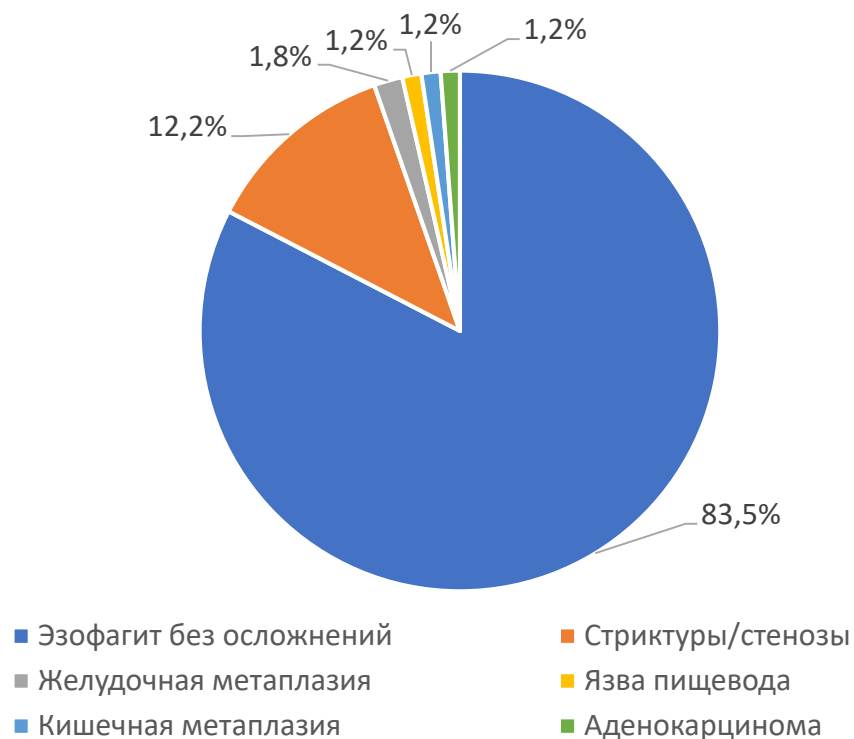


Рисунок 4. Частота осложнений у пациентов с катаральными и эрозивными изменениями слизистой оболочки у пациентов, проживающих на территории Забайкальского края

Злокачественные и незлокачественные осложнения ЭЭ с одинаковой частотой наблюдались в обеих группах, $p=0,58$ (табл. 5).

Таблица 5

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	0	3/1,9	0,69/0,16

n/%			
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 ЭЭ, чем женщины. Осложненное течение эзофагита с одинаковой частотой встречается как среди бурят, так и респондентов, не относящихся к бурятскому этносу.

Значение различных типов рефлюксов в формировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Установлено, что 64 человека имели классический патологический кислый рефлюкс, у 21 больного выявлен слабокислый, а у 17 – слабощелочной. Долевое распределение типов ГЭР представлено на рисунке 5.

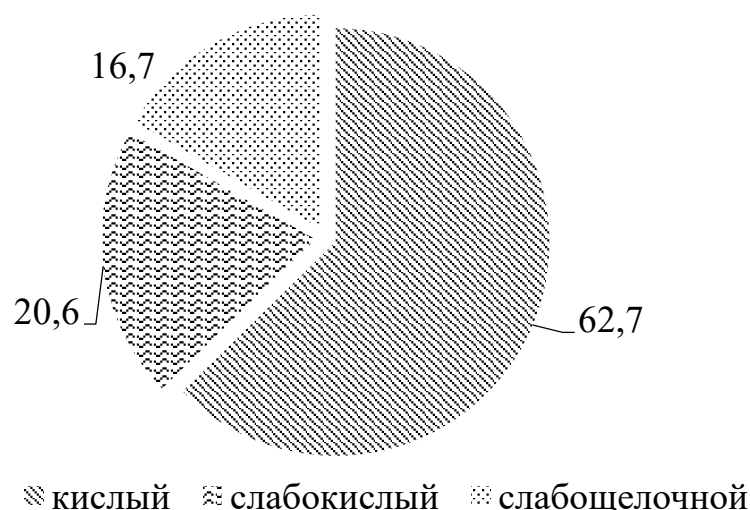


Рисунок 5. Доля пациентов с кислым, слабокислым и слабощелочным рефлюксом по данным рН-импедансометрии (%)

Возрастной и гендерный состав пациентов, имеющих различные типы рефлюксов, не имел статистически значимых различий (табл. 6, 7).

Таблица 6

Частота гастроэзофагеальных рефлюксов у мужчин и женщин по данным суточной импеданс-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, выявлено, что время рН в пищеводе менее 4 Ед у пациентов с щелочным рефлюксом находилось в пределах референтных 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 7.

Таблица 7

Возрастной состав и показатели кислотности у пациентов с различными типами рефлюксов

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

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

* - между лицами 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 6.

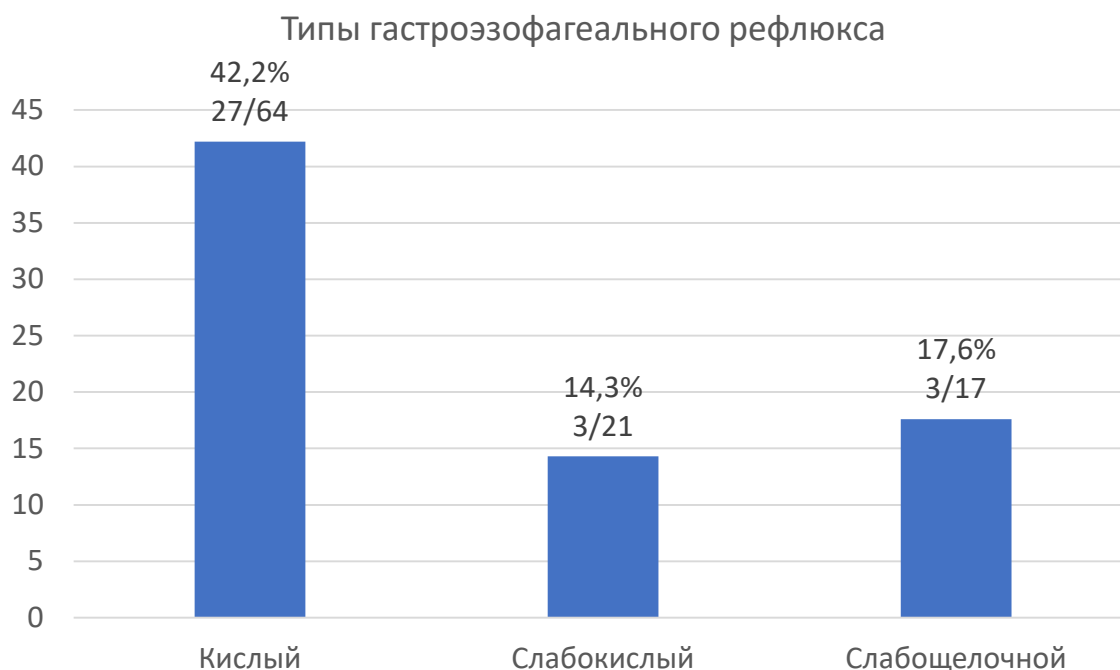


Рисунок 6. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, набравшие пороговое значение баллов по анкете GerdQ

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 раз в неделю с одинаковой частотой встречалась у пациентов с различными типами рефлюкса (табл. 8).

Таблица 8

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 направлены на исследование пульмонологом или оториноларингологом либо отмечался факт указания в анкете 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) (рис. 7).

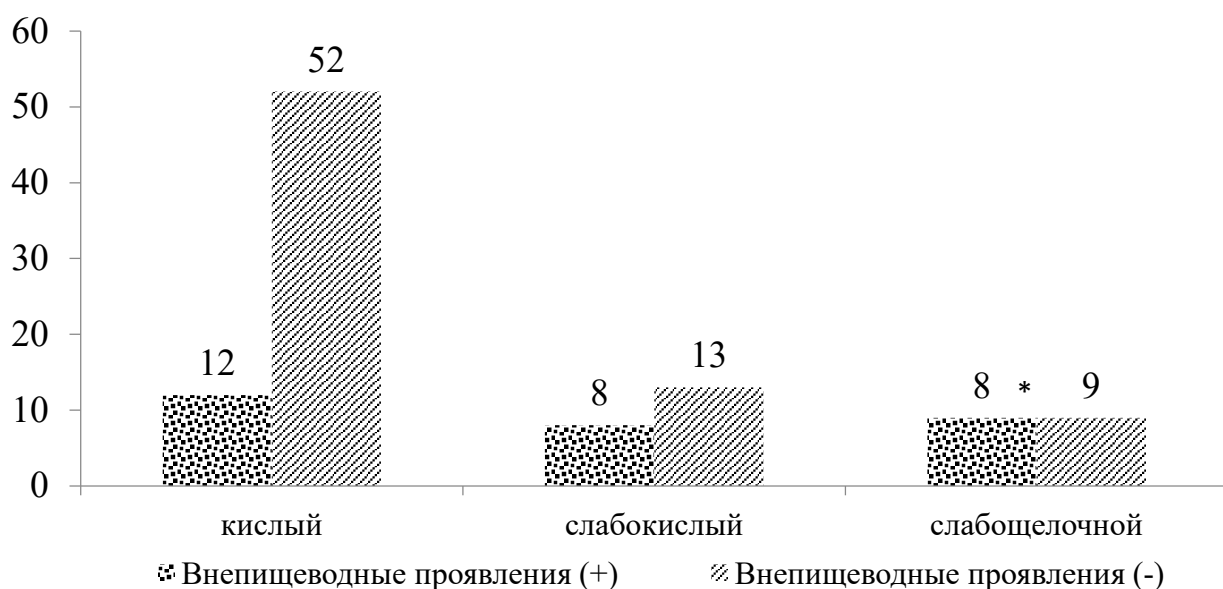


Рисунок 7. Характер рефлюкса у пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия или отсутствия внепищеводных проявлений

* - p (уровень статистической значимости), критерий χ^2

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. Суточная рН-импедансометрия является базисным методом диагностики неэрозивной ГЭРБ и атипичных форм заболевания.

Полиморфизм генов интерлейкина 1 β у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

С использованием номограммы Альтмана 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.8).

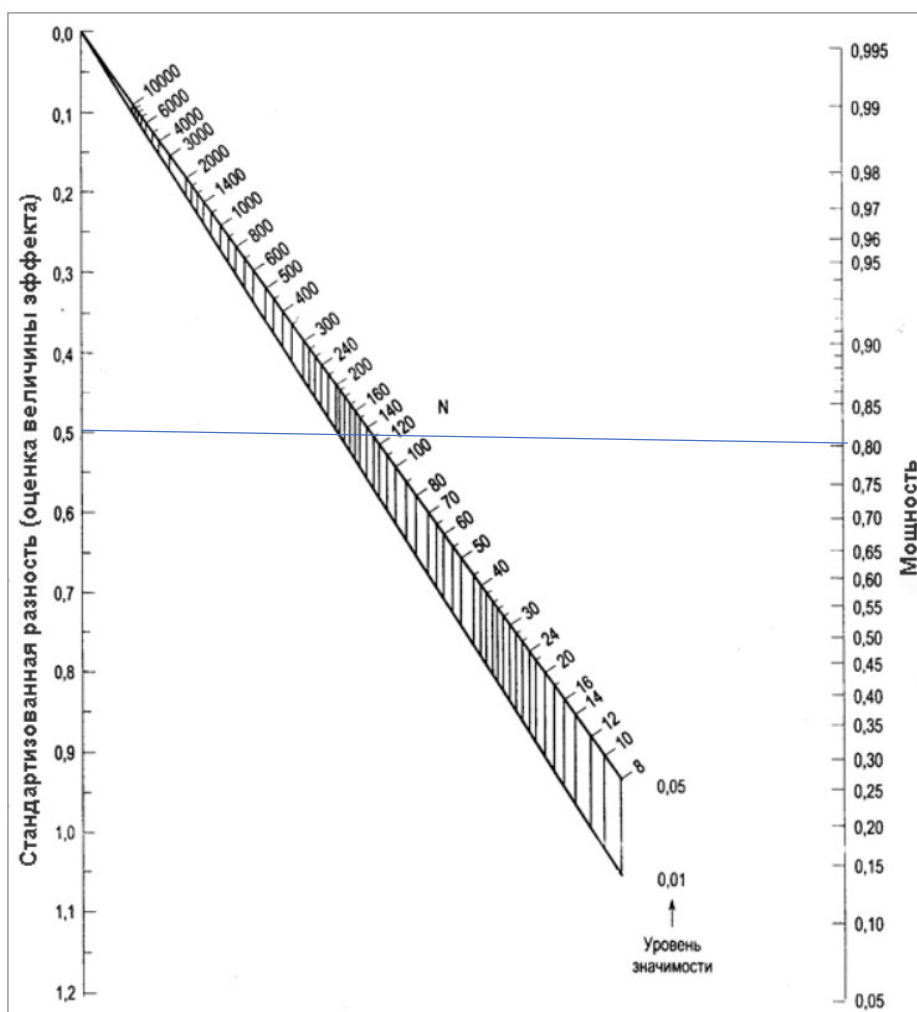


Рисунок 8. Номограмма Альтмана

На этапе отбора с целью изучения генетических особенностей нами 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.

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 противоречит закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низка.

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 обнаружено достоверно значимых различий в распространенности генотипов у больных ГЭРБ и в группе контроля (табл. 9).

Таблица 9

Частота генотипов и аллелей гена интерлейкина 1 β в положении 31Т/С и 511 Т/С 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
Полиморфный локус T31C 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 T511C 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 T511С ИЛ-1 β не получено (табл. 10, 11).

Таблица 10

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

Признак	Полиморфный локус Т31С ИЛ-1 β n/%				
	Т/Т	Т/С	С/С	Т	С
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), χ²- критерий хи-квадрат

Таблица 11

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

Признак 1	Полиморфный локус Т511С ИЛ-1β 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 31T/C выше у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Генотип ИЛ-1 β 31C/C чаще встречается у пациентов с ГЭРБ, имеющих еженедельные пищеводные симптомы заболевания.

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

При изучении полиморфных локусов G1082A ИЛ-10 и A1188C ИЛ-12B, установлено, что распределение частот генотипов полиморфного локуса G1082A ИЛ-10 и A1188C ИЛ-12B в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга, $p > 0,05$.

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 ИЛ-10(1082G/G) был характерен для контрольной группы (ОШ=0,550 ДИ 95% 0,304-0,992). Частота аллеля А полиморфного локуса 1082G/A ИЛ-10 у пациентов с ГЭРБ наблюдалась чаще, чем у здоровых (ОШ=1,636 ДИ 95% 1,059-2,529), (табл.12).

Таблица 12

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 13.

Таблица 13

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	30/40,0	30/40,0	15/20,0	90/60,0	60/40,0

более раза в неделю, n=75					
Пациенты без рефургитации, 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 (табл. 14).

Таблица 14

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 ИЛ-12 A1188C в группе пациентов с ГЭРБ показало, что пациенты, испытывающие изжогу один и более раза в неделю, чаще имели генотип ИЛ-12 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 (табл. 15).

Таблица 15

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 раз 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), χ²- 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-12β в изучаемых когортах не показала статистически значимого результата, однако у пациентов с ГЭРБ, испытывающих изжогу один и более раза в неделю, генотип ИЛ-12B 1188C/C и аллель C встречались чаще, чем у больных не имеющих пищеводных симптомов заболевания.

Полиморфизм генов C825T β-субъединицы G-белка у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Распределение частот генотипа полиморфного локуса C825T GNBβ3 в изучаемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга, p>0,05.

Как у пациентов с ГЭРБ, так и в контроле выявлено наличие трех генотипов GNBβ3 C825T (C/C, T/T, C/T). Не выявлено различий в частоте генотипов и аллелей между группами (табл. 16).

Таблица 16

Частота генотипов и аллелей гена GNBβ3 в положении 825T/C у пациентов с ГЭРБ и в 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 (табл. 17).

Таблица 17

Генотипы и аллели GNB β 3 в положении 825 C/T 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 раз 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 ассоциирован с ГЭРБ у пациентов, имеющих симптом «изжоги» не менее одного раза в неделю.

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 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 18.

Таблица 18

Коды факторов бинарного логистического анализа для формирования модели прогнозирования развития ГЭРБ

Фактор	Характеристика	Код	
		1	0
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 крепленого 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
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 $\beta 3$	Полиморфный локус 824 C/T	C/T	C/C T/T

По данным анализа установлено, что генотип ИЛ-1 β 31Т/С, избыточная масса тела, возраст старше 40 лет выступали предикторами развития заболевания. Такой фактор риска развития заболевания, как мужской пол, стремился к уровню пороговой значимости. Значение выявленных предикторов отражены в таблице 19.

Таблица 19

Коэффициенты регрессии в модели прогнозирования развития
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Показатель	beta	Среднеквадратичная ошибка	P
ИЛ-1 β 31Т/С	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 при добавлении в формулу регрессионного анализа генотипа ИЛ-10 1082G/A 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:

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

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 9 представлена модель прогнозирования развития ГЭРБ.

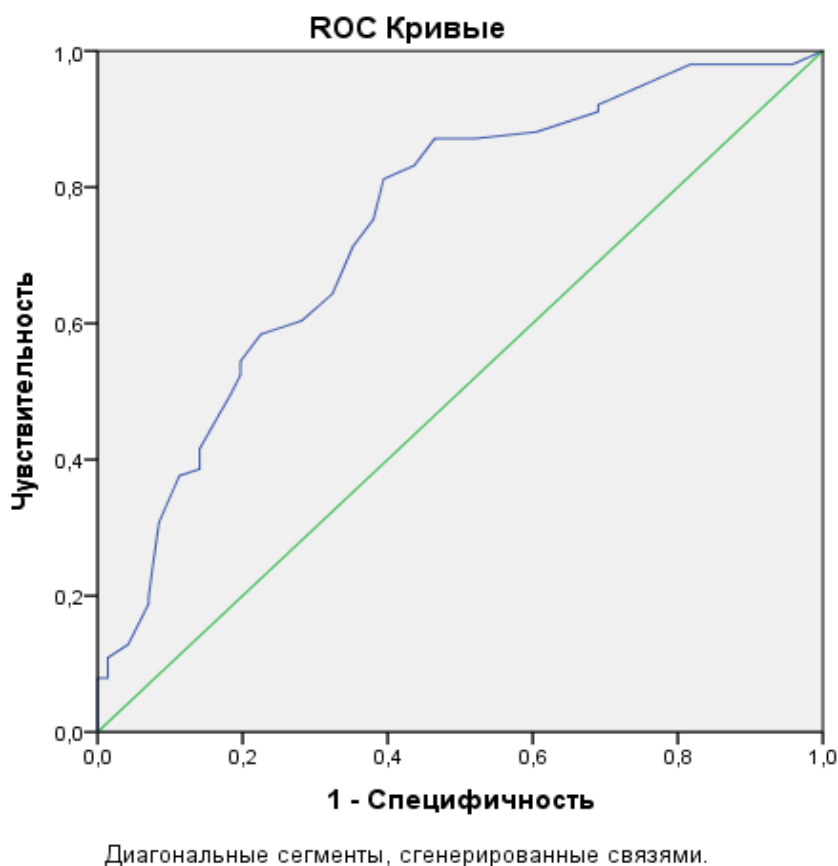


Рисунок 9. ROC-кривая модели прогнозирования развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края

Генотип ИЛ-1β 31Т/С, 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.

Для определения независимых факторов риска развития эрозивного эзофагита проведен бинарный логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов развития поражения слизистой оболочки рассматривались клинические, инструментальные и генетические признаки. Кодировка предполагаемых факторов представлена в таблице 20.

Таблица 20

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 pH 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, C/C

ИЛ-1β	Полиморфный локус 31 Т/С	Т/С	Т/Т, С/С
ИЛ-1β	Полиморфный локус 511 Т/С	Т/С	Т/Т, С/С
GNBβ3	Полиморфный локус 824 С/Т	С/С	С/Т, Т/Т

По данным анализа установлено, что ИЛ-12 (rs 2853694) и курение выступали предикторами прогрессирования заболевания с развитием поражения СО. Такой фактор риска развития эзофагита, как курение, стремился к уровню пороговой значимости. Значения выявленных предикторов прогрессирования ГЭРБ и курение были включены в уравнение логистической регрессии (табл. 21).

Таблица 21

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:

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

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). рисунок 10.

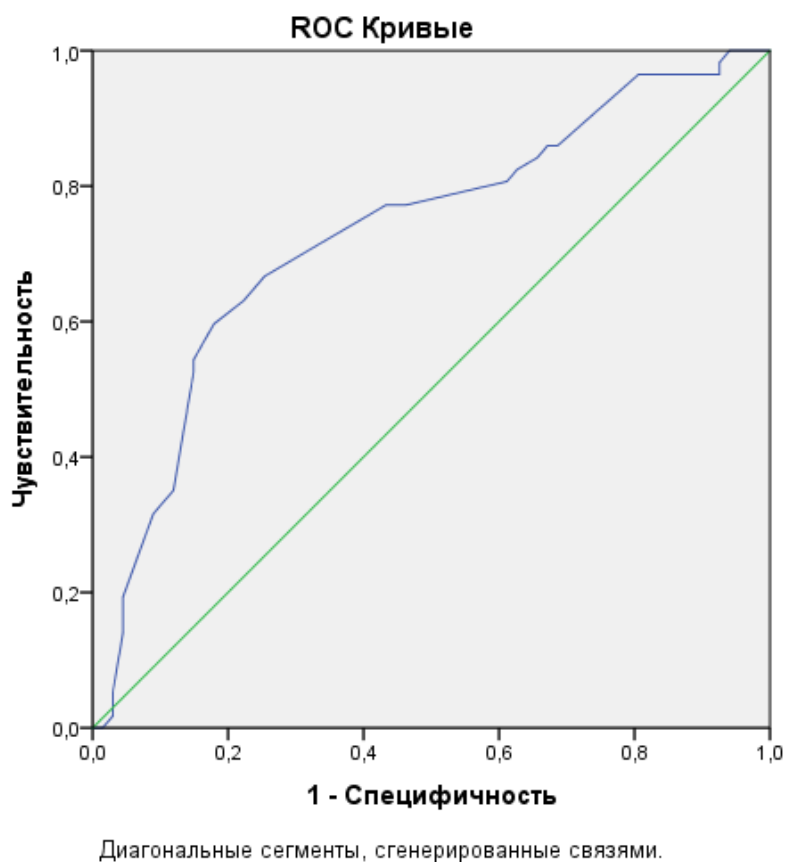


Рисунок 10. ROC-кривая модели прогнозирования прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края

Таким образом, генотип ИЛ-12 1188А/С и курение могут выступать в роли факторов прогрессирования ГЭРБ, которые в сочетании с наличием у пациента ГПОД обладают хорошей прогностической значимостью.

Полиморфизм генов цитохрома Р450 (СУР2С19*2, СУР2С19*3, СУР2С19*17) у жителей Забайкальского края

Базисными препаратами для лечения КЗЗ, в частности ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы [Ивашкин В.Т. и др., 2020]. Эффект ингибиторов протонового насоса существенно зависит от скорости выведения препаратов из организма. Так как метаболизм ИПП происходит, главным образом, в печени при участии системы цитохрома Р450, полиморфизм генов системы цитохрома СУР2С19 является определяющим фактором того, что

скорость наступления, длительность антисекреторного эффекта и нежелательных явлений ингибиторов протонной помпы у пациентов будут существенно различаться [Очилов А.К. и др., 2020].

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

Нами объединены группы больных ГЭРБ и контроля, т.к. не получено статистически значимых различий в распространенности полиморфных вариантов генов CYP2C19. Кроме того, нас интересовала распространенность метаболитов ИПП в общей популяции населения Забайкальского края. Данные представлены в таблице 22.

Таблица 22

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.

С целью систематизации полученных данных все участники обозначены как экстенсивные, промежуточные, медленные и быстрые / ультрабыстрые метаболизаторы.

- 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/ быстрые 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 промежуточные метаболизаторы и только 1% лиц определены как медленные. Данные о генотипах CYP2C19 представлены в таблице 23.

Таблица 23

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

СУР2С19 фенотип	СУР2С19 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 СУР2С19 rs 4244285 G/A в исследуемой группе составила около 10%. Практически отсутствовали полиморфные варианты локуса СУР2С19 rs 4986893 Trp/Ter. Частота встречаемости аллеля Т СУР2С19 rs 12248560 T/C составила около 26%. Данные по частоте аллелей СУР2С19 представлены в таблице 24.

Таблица 24

Частоты аллелей СУР2С19 (rs 4244285, rs 4986893, rs 12248560) у респондентов, проживающих на территории Забайкальского края

Аллель	n	%
СУР2С19 rs 4244285		
G	338	90,4
A	36	9,6
СУР2С19 rs 4986893		
Trp	372	99,5
Ter	2	0,5
СУР2С19 rs 12248560		
C	277	74,1
T	97	25,9

Среди населения Забайкальского края наблюдается высокая частота полиморфных вариантов СУР2С19, связанных с измененным ответом на ИПП.

Генотипирование полиморфизмов CYP2C19 будет полезным инструментом для персонализированного назначения и дозирования ИПП.

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 25 [Petrović J. et al., 2020; Sychev D. et al., 2015; Fedorinov D.S. et al., 2018; Баирова Т.А., 2014].

Таблица 25

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

Страна/географический регион	n	CYP2C19			p
		*2 %	*3 %	*17 %	
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***
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, Таиланда, 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 26 [Zhong Z. et al., 2017; Wang T. et al., 2020; Anichavezhi D. Et al., 2012.; Dehbozorgi M. et al., 2018; Сахиб Х.А. и др., 2015; Sugimoto K. Et al., 2008; Kim K.A. et al., 2010; Sukasem C. et al., 2013, Vu N.P. et al., 2019].

Таблица 26

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

Страна/географический регион	n – число включенных	CYP2C19			p	OR (95% ДИ)
		*2 %	*3 %	*17 %		
Китай	6686	31,1	4,61	-	<0,001* 0,066**	4,25 (1,9349;350)
Китай	1129	-	-	2,5	<0,001** *	13,63 (3,6;51,68)
Индия	206	40,2	0	19,2	<0,001* 0,479** 0,257***	6,33 (2,91; 13,76)
Иран	1229	21,4	1,7	27,1	0,022* 0,416**	2,56 (1,13;5,81)

					0,847***	
Ирак	221	15,2	0,2	19,5	0,230* 0,720** 0,280***	
Япония	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)
Корея	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)
Тайланд	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	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.

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 отличалось 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 T CYP2C19 rs 12248560 среди населения Забайкальского края (25,9%) свидетельствует о необходимости выбора «метаболически нейтральных» ИПП (пантопразола, рабепразола) 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 повышение дозы ИПП на 50-100%.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus):

1. Жилина А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у жителей Забайкальского края / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина. – DOI 10.17816/KMJ2020-661 // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 5. – С. 661–668.
2. Эпидемиологическое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края с учетом этнических особенностей населения / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-192-8-118-124 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 192 (8). – С. 118–124.
3. Генетический полиморфизм интерлейкинов 10 и 12b у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI 10.17116/profmed20212410194 // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 10. – С. 94–98.
4. Жилина А.А. Клинические и генетические предикторы поражения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, С.М. Цвингер. – DOI 10.17116/profmed20222501178 // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 78–83.
5. Клиническая значимость полиморфизма гена цитохрома P450C19(681G/A) у жителей Забайкальского края при лечении кислото-зависимых заболеваний / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI 10.20514/2226-6704-2021-12-2-123-128 // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 123–128.

**Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах,
определенных ВАК Минобрнауки России:**

6. 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-zabajkalskogo-kraja-s-uchetom-jetnicheskih-osobennostej.

7. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современное состояние проблемы / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI 10.20333/2500136-2019-3-5-9 // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 3. – С. 5–9.

8. Жилина А.А. Роль полиморфизма генов интерлейкина-1β 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. – DOI 10.34215/1609-1175-2020-4-44-48 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 4 (82). – С. 44–48.

9. 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-refljuksa-v-formirovanii-klinicheskikh-projavlenij-gastrojezofagealnoj-refljuksnoj-bolezni>.

10. Роль полиморфного локуса С825Т бета-субъединицы G-белка (GNBP3) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2021.9.46-50 // Терапия. – 2021. – № 9 (51) – С. 46–50.

11. 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 10.20333/2500136-2022-1-32-36 // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 1. – С. 32–36.

12. Жилина А.А. Генетические предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края / А.А. Жилина, Н.В.

Ларева, С.М. Цвингер. – DOI 10.35177/1994-5191-2022-1-4 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 23–28.

13. Жилина А.А. Возможности суточной внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике и лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина, Е.И. Буслаева. – DOI 10.52485/19986173_2022_1_11 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 1. – С. 1–10. – URL: <http://http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2022-god/vozmozhnosti-sutochnoj-vnutripishhevodnoj-rn-impedansometrii-v-diagnostike-i-lechenii-vnepishhevodnyh-projavenij-gastrojezofagealnoj-refljuksnoj-bolezni/1023/1.pdf>.

Депонированная научная работа:

14. Жилина А.А. Клинико-генетические показатели пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Жилина, Н.В. Ларева; Читинская государственная медицинская академия. – Москва, 2022. – 1 CD-ROM. – Деп. в Федеральной службе по интеллектуальной собственности 28.02.2022 № 2022620389.

Работы, опубликованные в других изданиях:

15. Резистентная к лечению гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, А.А. Жилина [и др.] // IV съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 17-18 марта 2016 г. / ответственный за выпуск Н.В. Ларева. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2016. – С. 40–43.

16. Причины неудачи базисной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] // VI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 22-23 марта 2018 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 15–18. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-11-8.

17. Клиническое применение метода 24-часовой рН-импедансометрии / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина, Е.А. Томина // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 3–4.

18. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Забайкальском крае. Первые итоги / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, И.Ю. Гомбоева, В.Н. Суркова // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 33–35.
19. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом этнических особенностей в Забайкальском крае / А.А. Жилина, Н.В. Ларёва, И.Ю. Гомбоева, В.Н. Суркова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, г. Чита, 26 октября 2018 г. / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 157–158. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-17-0.
20. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Забайкальском крае с учетом этнических особенностей населения / И.Ю. Гомбоева, В.Н. Суркова, А.А. Жилина, Н.В. Ларева // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 97–98. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-19-4.
21. Клинический случай гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с внепищеводными проявлениями / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина [и др.] // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита / под общей редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 15–18. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-19-4.
22. Рефлюкс-ассоциированный кашель: современные возможности дифференциальной диагностики / А.А. Жилина, И.Ю. Филиппов, Е.С. Антонова // Во имя здоровья нации : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» и 90-летию со дня рождения профессора Владимира

Николаевича Саперова, г. Чебоксары, 21-22 сентября, 2021 г. / под редакцией Е.И. Бусалаевой. – Чебоксары : Изд-во Чуваш. ун-та, 2021. – С. 50–56. – ISBN 978-5-7677-3324-8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибитор протонной помпы

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭЭ – эрозивный эзофагит

AUC – площадь подкривой

CYP - цитохром P450

EM – экстенсивные метаболиты

GNB β 3 – бета-3 субъединица G-белка

IM – промежуточные метаболиты

NM – нормальные метаболиты

RM – быстрые метаболиты

UM – ультрабыстрые метаболиты

PM – медленные метаболиты