

АЛГОРИТМ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПРОГНОЗА РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

¹Ихсанов С.Д., ²Сергиенко Д.Ф., ²Габелая Т.Г., ²Колтунова А.А., ³Землякова Л.И.,
⁴Голубцова О.И.

¹ГБУЗ АО Александро-Мариинская клиническая больница, Астрахань, e-mail: amokb@astrobl.ru;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: post@astranet.ru;

³ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника №1», Астрахань, e-mail: dgplast@yandex.ru;

⁴ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: office@chuvsu.ru

Цель исследования: создать математическую модель индивидуального прогноза риска формирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей на основании выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов. Основная группа представлена 100 пациентами с установленными диагнозами «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки» и «эрозивный гастродуоденит», контрольная группа – 100 условно здоровыми детьми. Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: первая – больные с диагнозом «язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки», вторая – с диагнозом «эрозивный гастродуоденит». Пациентам проводился комплекс исследований, включающий клиническое, лабораторное, инструментальное и генетическое обследование. Модель для прогнозирования риска реализации язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей создана за счет комплексной оценки гомозиготного биаллельного генотипа полиморфизма C-3953T по мутантному аллелю, гетерозиготному C-511T гена IL-1 β , пола и возраста пациента. Разработанный алгоритм прогнозирования вероятности развития язвенной болезни у детей при гастроинтестинальной патологии имеет хорошую специфичность, чувствительность и эффективность и будет способствовать повышению качества лечения больных, совершенствованию методов диспансерного учета и персонализированной тактики ведения детей группы высокого риска.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, алгоритм, прогноз, полиморфизмы генов.

THE ALGORITHM OF THE PERSONIFIED PROGNOSIS OF THE RISK OF DUODENAL ULCER IN CHILDREN

¹Ikhsanov S.D., ²Sergienko D.F., ²Gabelaya T.G., ²Koltunova A.A., ³Zemlyakova L.I.,
⁴Golubtsova O.I.

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Alexander-Mariinsky Clinical Hospital, Astrakhan, e-mail: amokb@astrobl.ru;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, e-mail: post@astranet.ru;

³ State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region «Children's city polyclinic № 1», Astrakhan, e-mail: dgplast@yandex.ru;

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.N. Ulyanov Chuvash State University», Cheboksary, e-mail: office@chuvsu.ru

The purpose of the study: to create a mathematical model for the individual prediction of the risk of developing duodenal ulcer in children based on the identified phenotypic, immunological and molecular genetic predictors. The main group is represented by 100 patients with established diagnoses of duodenal ulcer and erosive gastroduodenitis, the control group: 100 conditionally healthy children. The patients of the main group were divided into 2 subgroups: the first – patients with a diagnosis of duodenal ulcer, the second – with a diagnosis of erosive gastroduodenitis. The patients underwent a complex including clinical, laboratory, instrumental and genetic examination. A model for predicting the risk of duodenal ulcer in children was achieved through a comprehensive assessment of the homozygous biallelic polymorphism genotype C-3953T by mutant allele, heterozygous C-511T of the IL-1 β gene, gender and age of the patient. The developed algorithm for predicting the likelihood of developing peptic ulcer disease in children with gastrointestinal pathology has good specificity, sensitivity and effectiveness and will contribute to improving the quality of treatment of patients, improving the methods of dispensary accounting and personalized management tactics for high-risk children.

Keywords: children, peptic ulcer of the duodenum, algorithm, prognosis, gene polymorphisms.

Язвенная болезнь и хронические гастродуодениты представляют серьезную проблему клинической медицины в связи с высоким уровнем распространенности, омоложением патологии, рецидивирующим течением, а также возможностью формирования осложнений и нарушением качества жизни больных [1, 2, 3]. Тождественность клинических проявлений, секреторной функции желудка, общность инфекционных агентов, а также аналогичные моторные нарушения гастродуоденальной зоны дали основание рассматривать больных с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) как угрожаемых по реализации язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и язвенной болезни желудка. В то же время, согласно современным медицинским обзорам, при всей несомненной общности патогенетических механизмов девиация в реализации ЯБДПК или ЭГД во многом продиктована генетически предопределенными особенностями реагирования на этиологические факторы стенки желудка и двенадцатиперстной кишки [4, 5, 6]. Среди них наиболее актуальным представляется изучение генов цитокинов, в частности интерлейкина 1 β , являющихся активными участниками воспалительного процесса и определяющих его исход [7, 8]. В настоящее время эффективные методики оценки риска развития язвенной болезни при реализации поражения гастроинтестинальной зоны у ребенка врачом-педиатром и врачом-гастроэнтерологом отсутствуют, но имеют место для взрослой популяции больных [9, 10]. Вместе с тем, наличие простого информативного алгоритма, основанного на достоверных клинических, иммунологических и генетических маркерах, будет способствовать повышению качества лечения больных, совершенствованию методов диспансерного учета и персонализированной тактики ведения детей группы высокого риска как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах оказания медицинской помощи.

Цель исследования: создать математическую модель индивидуального прогноза риска формирования ЯБДПК у детей на основании выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной задачи проведено комплексное обследование 100 пациентов (основная группа) с установленными диагнозами ЯБДПК и ХЭГД в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Дети проходили обследование и лечение на базе ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2» в отделении педиатрии, а далее, после реформирования медицинского учреждения – в условиях гастроэнтерологического отделения ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани.

Согласно дизайну исследования, пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы. Первую составили дети в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($M \pm m = 13,78 \pm 0,31$ года) с диагнозом: ЯБДПК ($n=46$). В данную группу вошли пациенты как с впервые выявленной язвенной болезнью, так и с рецидивирующим течением ЯБДПК.

Вторая группа представлена детьми в возрасте с 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($M \pm m = 10,89 \pm 0,49$ года) с диагнозом «эрозивный гастродуоденит» ($n=54$).

В каждой подгруппе проводился катамнестический анализ с глубиной поиска 3 года.

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

Все пациенты при поступлении в стационар в стадии обострения и после стационарного лечения выписывались для амбулаторной терапии в стадии неполной ремиссии.

Объем обследования и диагностики ХЭГД и ЯБДПК устанавливались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Генотипирование полиморфных маркеров генов цитокинов ИЛ-1 β (C(+3953)T, C(-511)T) и VNTR полиморфизма гена ИЛ-1RN производилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов – анализа (ПДРФ). Биологическим материалом для исследований служили образцы цельной периферической крови.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ STATISTIKA 10.0 SPSS 16.0.

Для уточнения выявленных фенотипических, иммунологических и молекулярно-генетических предикторов риска развития ЯБДПК разработана математическая модель с помощью многофакторного логистического регресса.

Результаты исследования и их обсуждение

Предпринята попытка создания прогностической модели развития ЯБДПК у детей. Для создания модели нами оценивался целый ряд клинико-anamнестических (скомпрометированная наследственность, возраст пациентов, гендерная принадлежность, особенности клинической картины с определением выраженности и характеристиками болевого, диспепсического и интоксикационного синдромов) и лабораторно-инструментальных (общий и биохимический анализ крови с определением профиля печеночных проб, определение *Helicobacter pylori*) показателей. В качестве дополнительных иммунологических показателей определяли уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и секрете желудка – ИЛ-1 β и ИЛ-8. Проведена оценка влияния ряда биаллельных полиморфизмов на возможность прогнозирования ЯБДПК у детей путем включения показателей в математическую модель.

Для создания математической модели с максимальной точностью предсказания риска формирования ЯБДПК у детей использована программа логистической регрессии. В качестве независимых переменных рассматривались факторы, являющиеся возможными предикторами

развития заболевания. На их основе в последующем была создана математическая модель. Авторы статьи рассматривали два варианта исхода развития событий в предложенном алгоритме, а именно: вариант 1 – ЯБДПК диагностирована; вариант 2 – ЯБДПК не диагностирована.

На первом шаге для включения в математическую модель рассматривались признаки с доказанной статистической значимостью при ранее проведенном анализе клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования.

Признаки, вошедшие в математическую модель, и соответствующие им коэффициенты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Признаки-предикторы, включенные в модель прогноза вероятности развития ЯБДПК

Наименование признаков	Коэффициент	Значение «р»	Показатель О.Ш. (Д.И.)
Клинические признаки			
Болевой синдром	-0,606	0,142	1,833 (0,816–4,118)
1. Типичный			
2. Атипичный			
Диспепсический синдром (да – 1, нет – 2)	0,330	0,425	1,391 (0,618–3,133)
Астеноневротический синдром (да – 1, нет – 2)	-1,658	0,006	0,190 (0,059–0,615)
Возраст	-0,347	0,000	0,707 (0,592–0,844)
Пол (м – 1, ж – 2)	0,972	0,019	0,378 (0,168–0,850)
Наследственность: 1 – не отягощена, 2 – отягощена	-0,236	0,582	0,789 (0,340–1,833)
Лабораторные признаки			
Общий белок	-0,078	0,021	0,925 (0,866–0,989)
Щелочная фосфатаза	0,001	0,480	1,001 (0,999–1,003)
Альфа-амилаза крови	-0,007	0,121	1,007 (0,998–1,016)
Аланинаминотрансфераза	-0,026	0,199	0,975 (0,937–1,014)
Функционально-диагностические признаки			
УЗИ: 1 – есть изменения 2 – нет изменений	-1,838	0,021	6,286 (1,327–29,779)
<i>Helicobacter pylori</i>	-0,298	0,459	0,742 (0,337–1,636)
рН-метрия желудочного секрета	0,456	0,231	4,578 (3,479–8,893)

Иммунологические признаки			
Сывороточный ИЛ-1 β	-0,188	0,000	0,828 (0,771-0,890)
Секреторный ИЛ-1 β	-0,315	0,000	0,730 (0,643-0,828)
Сывороточный ИЛ-8	-0,016	0,697	0,984 (0,910-1,065)
Генетические полиморфизмы			
IL 1 β C3953T	-0,626	0,025	1,870 (1,082-3,232)
IL-1 β C-511T T-CC	-0,628	0,048	0,534 (0,286-0,995)
IL1RN VNTR	-0,415	0,216	0,660 (0,342-1,275)

Модель для прогнозирования персонализированного риска развития ЯБДПК у детей была создана за счет комплексной оценки гомозиготного биаллельного генотипа полиморфизма С-3953Т по мутантному аллелю, гетерозиготному генотипу С-511Т гена ИЛ-1 β , пола и возраста пациента.

Таблица 2

Проверка значимости коэффициентов алгоритма

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

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

где: p – вероятность развития ЯБДПК в долях единицы; e – число Эйлера – константа (основание натурального логарифма), равное 2,72; $z = 10,574 + B \times (-0,544) + P511 \times (-1,520) + P3953 \times 0,634 + П \times (-1,793)$ где: 10,574 – константа; -0,544 – коэффициент первой переменной; B – возраст пациентов в годах; -1,520 – коэффициент второй переменной, P511 – полиморфизм С-511Т гена ИЛ-1 β ; 0,634 – коэффициент третьей переменной; P3953 – полиморфизм С-3953Т гена ИЛ-1 β ; -0,544 – коэффициент четвертой переменной; П – пол.

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

Данное уравнение логит-регрессии было отобрано из десятка других, так как имело наиболее высокую точность предсказания. Оценка его значимости производилась с использованием Omnibus Test ($\chi^2=47,336$, $df=4$; $p<0,001$).

В классификационной таблице приведены данные наблюдения за пациентами с оценкой реализации ЯБДПК (1 – ЯБДПК развилась, 2 – ЯБДПК не развилась) (табл. 2).

Согласно данным, приведенным в таблице 3, реализация ЯБДПК (истинно положительные результаты) состоялась у 36 больных, что составило 78,3%, ложноотрицательные результаты, а именно отсутствие прогноза при наличии заболевания, были зафиксированы у 10 детей (22,7%), ложноположительные (прогнозировалась ЯБДПК, но не состоялась) – у 10 детей (18,5%) и истинно отрицательные результаты – у 44 пациентов, что составило 81,5%. Иными словами, правильно было распознано 80 случаев, что составило 80,0%.

Таблица 3

Классификационная таблица

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

Таким образом, диагностическая чувствительность данного алгоритма составила 78,3%, специфичность – 81,4%, эффективность – 80,0%. Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда.

Порог отсечения был принят равным 0,5. При получении вероятности $p \geq 0,5$ ребенок был отнесен в группу риска по реализации ЯБДПК с высоким риском, при $p < 0,5$ – прогноз риска развития заболевания рассматривался как «низкий». Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой. Для разработанного алгоритма площадь под кривой составила $0,799 \pm 0,17$ (95% ДИ 0,707; 0,03), что указывало на хорошее качество разработанного алгоритма.

Включение иных показателей, таких как контаминация *H. pylori*, характер клинического течения, частота встречаемости коморбидной патологии, иные генетические предикторы, не увеличивало прогностическую значимость, а в некоторых случаях снижало ее, и было признано нецелесообразным.

Модель, разработанная в ходе исследования, основана на генетических показателях иммунного реагирования, являющихся предопределяющими в реализации ЯБДПК.

Предложенные ранее модели также имели хорошие прогностические показатели, однако основывались на вариабельности сывороточной концентрации sIgA в коллаборации с концентрацией PG-II [9], величине содержания пептидов в секрете желудка [10], что требует проведения инвазивных диагностических методик, и больше применимы во взрослой когорте пациентов. Созданная авторами статьи модель основывается на генетических предикторах, для определения которых необходим только забор венозной крови.

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

Список литературы

1. Турובהва Б. Язвенная болезнь у детей и подростков: особенности течения на современном этапе // Вестник врача. 2022. № 1. С. 112-114.
2. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 4. Т. 52. С. 197-204.
3. Рашина О.В., Чурносоев М.И. Многофакторный этиопатогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 8. С. 154-159.
4. Миняйло О.Н. Распределение аллелей и гаплоглочная структура полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ у больных *H. pylori*-негативной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. Т.4. № 6. С. 488-502. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-5.
5. Tanikawa C., Urabe Y., Matsuo K., Takahashi A., Hidemi I. A genome-wide association study identifies two susceptibility loci for duodenal ulcer in the Japanese population // Nature Genetics. 2012. Vol. 44. № 4. P. 430-436.

6. Грибалева Е.О., Денисенко Н.П., Сычёв Д.А., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Гришина Е.А. Исследование полиморфизмов rs1045642 (С3435Т) и rs4148738 гена ABCB1 у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017. № 2. С. 13-13.
7. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 103-108.
8. Шаймарданова Э.Х., Нургалиева А.Х., Надыршина Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни // Медицинская генетика. 2014. Т. 13. № 11. С. 4-14.
9. Матвеева Л.В. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка. Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 4. С. 233-237. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-4-233-237.
10. Михалик Д.С. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Патент РФ № 2274865; 2004.