

Д.С. Шахновский, С.Н. Зоркин, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, А.М. Бурденный

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ $TNF\alpha$, $INF\gamma$ И $TGF\beta$ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, г. Москва, РФ



По данным современной литературы, полиморфизмы генов $TNF\alpha$, $INF\gamma$ и $TGF\beta$ играют важную роль в патогенезе пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). Целью этого исследования была оценка возможной роли ряда полиморфных маркеров этих генов в развитии ПМР у детей. Материалы и методы исследования: в исследование были включены 97 детей с ПМР и 109 детей без патологии мочевой системы. Для анализа полиморфизмов rs361525 и rs 1800629 гена $TNF\alpha$, rs1800471 и rs1800469 гена $TGF\beta$ и rs2430561 гена $INF\gamma$ применяли полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени с использованием флуоресцентных зондов TaqMan. Результаты: выявили статистически значимую ассоциацию полиморфного маркера rs2430561 гена $INF\gamma$ с ПМР. У детей с генотипом AA rs2430561 был повышен риск ПМР по сравнению с детьми из группы контроля ($p=0,01$, OR=2,33, 95% ДИ, 1,25–4,35). Мы не обнаружили статистически значимой ассоциации полиморфизмов rs361525 и rs1800629 гена $TNF\alpha$ с риском развития ПМР, хотя удалось выявить тенденцию к увеличению частоты встречаемости аллеля А и генотипа GA полиморфного маркера rs1800629 у детей с ПМР (OR=1,94, $p=0,09$). Полиморфные маркеры rs1800471 и rs1800469 гена $TGF\beta$ не были связаны с риском развития ПМР. Заключение: результаты нашего исследования выявили связь полиморфного маркера rs2430561 гена $INF\gamma$ с риском развития ПМР и не выявили ассоциаций с другими полиморфными маркерами, включенными в исследование. Насколько нам известно, такие исследования ранее не проводились у российских детей. Для подтверждения полученных данных планируется проведение дальнейших исследований на выборках большего размера.

Ключевые слова: дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, патогенез, полиморфизм генов $TNF\alpha$, $INF\gamma$, $TGF\beta$.

Цит.: Д.С. Шахновский, С.Н. Зоркин, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, А.М. Бурденный. Исследование ассоциации полиморфизма генов $TNF\alpha$, $INF\gamma$ и $TGF\beta$ с риском развития пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей в российской популяции. Педиатрия. 2018; 97 (5): 79–84.

D.S. Shakhnovsky, S.N.Zorkin, K.V. Savostyanov, A.A. Pushkov, A.M. Burdenniy

STUDY OF $TNF\alpha$, $INF\gamma$ AND $TGF\beta$ GENES POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH THE RISK OF DEVELOPING VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN IN THE RUSSIAN POPULATION

National Scientific-Practical Center of Children's Health, Moscow, Russia

According to modern literature, polymorphisms of $TNF\alpha$, $INF\gamma$ and $TGF\beta$ genes play an important role in the pathogenesis of vesicoureteral reflux (VUR). Objective of the research – to assess the possible role of a number of polymorphic markers of these genes in the development of VUR in children. Materials and methods: the study included 97 children with VUR and 109 children without pathology of the urinary system. To analyze the polymorphisms rs361525 and rs 1800629

Контактная информация:

Зоркин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., зав. отделением урологии ФГАУ ННПЦЗД
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62
Тел.: (499) 134-15-57, E-mail: zorkin@nczd.ru
Статья поступила 12.07.17, принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Zorkin Sergey Nikolaevich – MD., prof., head of the Urology Department, National Scientific-Practical Center of Children's Health
Address: Россия, 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/62
Tel.: (499) 134-15-57, E-mail: zorkin@nczd.ru
Received on Jul. 12, 2017, submitted for publication on Jun. 20, 2018.

of *TNF α* gene, rs1800471 and rs1800469 of *TGF β* gene and rs2430561 of the *TGF β* gene, real-time polymerase chain reaction with TaqMan fluorescent probes was used. Results: a statistically significant association of the polymorphic marker rs2430561 of the *INF γ* gene with VUR was revealed. In children with the genotype AA rs2430561, the risk of VUR was increased compared to children in the control group ($p=0,01$, OR=2,33, 95% CI 1,25–4,35). Researchers did not find a statistically significant association of *TNF α* gene rs361525 and rs1800629 polymorphisms with the risk of VUR developing, although it was possible to detect a tendency towards an increase in occurrence frequency of A allele and genotype GA of the polymorphic marker rs1800629 in children with VUR (OR=1,94, $p=0,09$). The polymorphic markers rs1800471 and rs1800469 of the *TGF β* gene were not associated with the risk of VUR developing. Conclusion: this study revealed the association of *INF γ* gene polymorphic marker rs2430561 with the risk of VUR developing and did not reveal associations with other polymorphic markers included in the study.

Keywords: children, vesicoureteral reflux, pathogenesis, polymorphism of *TNF α* , *INF γ* , *TGF β* genes.
Quote: D.S. Shakhnovsky, SN Zorkin, K.V. Savostyanov, A.A. Pushkov, A.M. Burdenniy. Study of *TNF α* , *INF γ* and *TGF β* genes polymorphism association with the risk of developing vesicoureteral reflux in children in the Russian population. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 79–84.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – нередкое заболевание, встречающееся по оценкам у 1–2% детей европеоидной расы, не достигших 2-летнего возраста. Точная частота регистрируемых случаев ПМР неизвестна вследствие неосуществимости проведения микционной цистоуретрографии в большой группе здоровых детей. Частота случаев заболевания составляет от 1,3% у здоровых детей до 8–50% у детей, страдавших от инфекции мочевых путей (ИМП) [1]. У пациентов с ПМР высоких степеней или ПМР, сочетающегося с ИМП, развивается склерозирование почечной паренхимы и нарушается процесс нормального роста почек. В исходе склерозирования развивается рефлюкс-нефропатия с нарушением функции почек, гипертонией и протеинурией [2].

Приобретенное склерозирование почек, связанное с ПМР, является результатом острой воспалительной реакции, вызываемой бактериальной инфекцией в почечной паренхиме [3], в связи с чем у детей с ПМР высокой степени увеличивается риск склерозирования почек после эпизода пиелонефрита. При проведении нефросцинтиграфии с димеркаптоянтарной кислотой выявлено, что склерозирование почечной паренхимы регистрируется у 89% детей с ПМР IV–V степени тяжести [4].

Согласно исследованиям последних лет показано, что ПМР является генетически детерминированным многофакторным заболеванием, в развитие которого вовлечены различные гены-кандидаты [5]. Одной из групп таких генов являются гены, продукты которых контролируют силу воспалительной реакции [6].

Инфекционный процесс в почечной паренхиме сопровождается воспалением, которое опосредовано множеством факторов, среди которых выделяются цитокины, в частности интерферон γ (*INF γ*) и фактор некроза опухоли α (*TNF α*).

INF γ является цитокином, который имеет решающее значение для врожденного и адаптивного звеньев иммунитета против вирусных, а также некоторых бактериальных и протозой-

ных инфекций. *INF γ* является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости класса II. Важность *INF γ* в иммунной системе связана с его иммуностимулирующими и иммуномодулирующими эффектами. Он продуцируется преимущественно естественными киллерами (NK) в составе врожденного иммунного ответа и цитотоксическими Т1-лимфоцитами CD4 и CD8 в составе антигенспецифического иммунного ответа.

Нарушение экспрессии гена *INF γ* ассоциировано с рядом аутоиммунных, инфекционных и неврологических заболеваний. Ген *INF γ* , кодирующий *INF γ* , расположен в хромосомной области 12q15. Описано, что полиморфные маркеры, расположенные в промоторной области гена *INF γ* , могут влиять на уровень экспрессии *INF γ* и могут быть ассоциированы с целым рядом многофакторных заболеваний [7].

Так, в 2005 г. в исследовании H.W. Tso и соавт. доказана ассоциация полиморфизмов гена *INF γ* с повышенным риском развития туберкулеза. В исследовании 2016 г. Z. Wu и соавт. выявили ассоциацию полиморфного маркера гена *INF γ* с развитием хронической миелоидной и лимфоцитарной лейкемии. В 2007 г. доказана ассоциация нескольких однонуклеотидных полиморфного маркера гена *INF γ* с манифестацией ревматоидного артрита при системной красной волчанке. Еще одно ассоциативное исследование, предпринятое в Иране в 2014 г., выявило ассоциацию полиморфных маркеров, расположенных в промоторной области гена *INF γ* , с ПМР [8].

TNF α является цитокином, участвующим в системном воспалении, и является одним из провоспалительных белков, которые запускают фазу острого воспаления. Он производится главным образом активированными макрофагами, а также другими типами клеток, такими как CD4+ лимфоциты, естественные киллеры (NK-клетки), нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и нейроны. Основная роль *TNF α* заключается в регуляции иммунных клеток.

$TNF\alpha$ способен индуцировать лихорадку, апоптоз клеток, воспаление, ингибировать размножение опухолевых клеток и репликацию вирусных частиц.

Ген $TNF\alpha$, кодирующий $TNF\alpha$, расположен в хромосомной области 6p21.33. К настоящему времени доказана ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов гена TNF , расположенных в промоторной области гена, с повышенным уровнем продукции $TNF\alpha$.

Согласно проведенным исследованиям показано, что генетически обусловленное нарушение продукции $TNF\alpha$ может быть ассоциировано с различными наследственными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера, псориаз [9], воспалительные заболевания кишечника [10] и другие болезни.

Трансформирующий фактор роста ($TGF\beta$) представляет собой многофункциональный цитокин, который играет центральную роль в заживлении ран и в восстановлении тканей. $TGF\beta$ экспрессируется во всех тканях организма, преимущественно в костной, легочной, почечной и плацентарной тканях. $TGF\beta$ продуцируется многими типами паренхиматозных клеток, а также такими клетками, как лимфоциты, моноциты/макрофаги и тромбоциты. Как правило, высвобождение и активация $TGF\beta$ стимулируют продукцию различных белков внеклеточного матрикса и ингибируют деградацию этих белков. Эти действия $TGF\beta$ способствуют восстановлению тканей, что при идеальных условиях приводит к восстановлению нормальной тканевой архитектуры и также вызывает фиброз ткани.

При многих заболеваниях чрезмерная секреция $TGF\beta$ способствует избыточному фиброзу тканей, что снижает нормальную функцию органа [11].

Ген $TGF\beta$, кодирующий $TGF\beta$, расположен в хромосомной области 19q13.2. Показано, что полиморфные маркеры гена $TGF\beta$, в т.ч. и расположенные в регуляторных областях гена, ассоциированы с некоторыми многофакторными заболеваниями, такими как астма, ХОБЛ, системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и другие нозологии. Согласно литературным данным, доказана ассоциация полиморфных маркеров гена $TGF\beta$ со склерозированием почечной паренхимы при рефлюкс-нефропатии и хронической болезни почек, а также ИМП у женщин [12].

Изученные литературные источники позволяют сформировать представление о возможной вовлеченности генов, кодирующих провоспалительные цитокины, в патогенез ПМП.

ПМП характеризуется забросом мочи из мочевого пузыря в мочеточник и почку и вызывает повреждение коркового слоя почек, что в свою очередь приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов. Поскольку значение роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ПМП к настоящему моменту освеще-

но лишь в единичных работах зарубежных авторов, была предпринята попытка изучить ассоциацию полиморфных маркеров, расположенных в различных областях генов $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ и $TGF\beta$, с риском развития ПМП.

Целью исследования являлось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных маркеров rs361525, rs1800629; rs1800471, rs1800469; rs2430561 генов $TNF\alpha$, $TGF\beta$ и $IFN\gamma$ соответственно с риском развития ПМП у детей в российской популяции.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели было проведено исследование, одобренное этическим комитетом научно-исследовательского клинического института «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ. Финансирование из дополнительных источников не привлекалось. От родителей или законных представителей всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования.

Исследование проведено в отделении урологии и лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ННПЦЗД в 2013–2016 гг. В исследовании приняли участие 97 пациентов с ПМП (группа «ПМП»), включая 65 девочек и 31 мальчика, у которых наблюдались различные степени заболевания (I=5, II=19, III=43, IV=22 и V=8), и 109 здоровых участников (группа «КОНТРОЛЬ») – 57 мальчиков и 52 девочки. Средний возраст пациентов с ПМП составлял $2,51 \pm 2,89$ года. Средний возраст здоровых участников, не страдающих ПМП, составлял $2,79 \pm 5,9$ года.

Критерием исключения из исследования являлся вторичный рефлюкс, возникший на фоне других факторов, таких как нейрогенный мочевого пузыря или синдромальная патология. Согласно международной классификации рефлюкса, диагноз первичного ПМП был поставлен на основании микционной цистоуретрограммы (МЦУГ) и классифицирован по степени тяжести от I до V. Контрольные образцы были получены от пациентов, у которых не наблюдалось воспалительных нарушений или заболеваний почек. Данные о частотах в европейской популяции взяты из проекта HarMap, <http://harmap.org>.

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови на автоматической станции выделения ДНК QIACUBE (QiaGen, Германия), согласно протоколам, рекомендованным производителем. Фрагменты исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР «в реальном времени» на термоциклере Proflex (Thermo Fisher Scientific, США) в 10 мкл реакционной смеси AmpliTaq Gold 360 (Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия) и 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК-Синтез», Россия). Условия ПЦР: 95 °C/10 мин – 1-й цикл; 95 °C, 10 с, 54–66 °C, 60–40 циклов. Используемые в зондах флуоресцентные красители – FAM (карбоксихлорофлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1.

Обозначения полиморфных маркеров соответствуют принятым в базе данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Для статистического анализа распределения частот генотипов использовали таблицы сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2). Вычисления производили при помощи программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль»» (калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php)) и пакета статистических программ SPSS версии 17. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для анализа блоков неравновесия по сцеплению и выбора полиморфных маркеров, характеризующих максимальное количество однонуклеотидных замен в данной хромосомной области (tag-SNP), использовали программу HaploView версии 3.2 [13]. Создание модели расчета совокупного генетического риска включает два шага: 1) преобразование значения отношения шансов (OR – odds ratio) для конкретного полиморфного локуса в значение относительного риска и 2) вычисление значения совокупного относительного риска на основе значений рисков для локусов предрасположенности из первого шага.

Результаты обычно бывают представлены в виде отношения шансов (OR – odds ratio), значение которого представляет собой отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет, т.е., выражаясь в терминах вероятностей: $OR = (\Pr(c|A)/\Pr(nc|A))/(\Pr(c|C)/\Pr(nc|C))$.

Абсолютный риск возникновения заболевания, как правило, не может быть прямо измерен в исследованиях «случай–контроль», потому что соотношение пациентов и здоровых индивидов не соответствует их соотношению в популяции. Но, принимая некоторые допущения, мы можем оценить риск, исходя из значений отношения шансов.

Известно, что для редких болезней относительный риск может быть аппроксимирован отношением шансов. В общем случае это допущение неверно для большинства распространенных многофакторных заболеваний. Однако оказывается, что риск для генотипов может быть оценен из выражения отношения шансов, приведенного выше. Эти вычисления особенно упрощаются, если допустить, что здоровые индивиды являются случайной выборкой из той же самой популяции, что и пациенты, включая возможно заболевших людей, а не специально отобранную группу. Для увеличения размера выборки и статистической мощности исследования современные работы по полногеномному поиску ассоциаций используют выборку здоровых индивидов, которая не соответствует пациентам по возрастным критериям и не гарантирует отсутствие заболевания у членов этой группы, т.е. она максимально корректно описывает случайную выборку из общей популяции. Следует отметить, что данное допущение чрезвычайно редко выполняется точно, но полученная оценка риска обычно довольно умеренна и смягчает отклонения от данного предположения. Исходя из этих предположений, мы получаем возможность вычисления генетического риска для носителей

предрасполагающего генотипа данного полиморфного маркера по отношению к среднему риску возникновения заболевания в популяции.

Результаты

В нашем исследовании при анализе распределения частот генотипов в группах сравнения использовали две модели наследования – общую и рецессивную. Общая модель наследования описывает относительный риск развития многофакторного заболевания, исходя из соотношения количества генотипов в группах больных и контроля при условии, что каждая из них является случайной и равновесной. Для проверки мощности исследования использовали рецессивную модель наследования, которая предполагает, что влияние на пенетрантность (частота или вероятность проявления аллеля определенного гена у разных особей родственной группы организмов) проявляется только для гомозигот. Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

При анализе распределения частот, аллелей и генотипов полиморфного маркера rs2430561 гена *INF γ* в группах «ПМП» и «КОНТРОЛЬ» обнаружены статистически значимые различия (табл. 1 и 2). У носителей аллеля А и генотипа АА риск развития ПМП статистически достоверно увеличивается ($OR=2,33$, $p < 0,05$). Статистически достоверных различий при анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs361525 и rs1800629 гена *TNF α* , а также rs1800469 и rs1800471 гена *TGF β* , а также rs2430561 гена *INF γ* в группах «ПМП» и «КОНТРОЛЬ» обнаружено не было.

Обсуждение

Цитокины – это группа белковых молекул, играющих ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Цитокины секретируются в ответ на воспаление и участвуют в защите организма от инфекции [1]. Кроме того, выполняя противовоспалительную функцию, цитокины индуцируют пролиферацию и рост различных эпителиальных и мезенхимальных клеток. Регуляция уровня экспрессии цитокинов на уровне генома имеет особо важное значение. Различные изменения в нуклеотидной последовательности генов, кодирующих различные цитокины, могут оказывать влияние на их функции, влияя на уровень их экспрессии, что в свою очередь может привести к индукции других цитокинов и запуску каскада воспаления. Полиморфизмы, расположенные в регуляторной области генов, кодирующих цитокины, могут являться функционально значимыми, поскольку непосредственно влияют на уровень экспрессии [15]. В работе Pehlivan et al. показано, что полиморфизмы генов *TGF β* , *IL10*, *IL6*, *INF γ* , *MBL* и *GPIA*, расположенные в регуляторных областях указанных генов, влияют на продукцию кодируемого ими цитокина и играют ключевую роль в патогенезе воспалительного процесса, которым сопровождается целый ряд заболеваний [16].

Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2430561 (с.115-483А>Т) гена *INF γ* и относительные риски в группах «ПМП» и «КОНТРОЛЬ» (общая модель наследования)

Генотипы	Частоты генотипов		Значение	Уровень значимости p	OR	
	ПМП	КОНТРОЛЬ			значение	CI 95%
	n=97	n=109				
AA	36/0,371	22/0,286	8,97	0,01	2,33	1,25–4,35
AT	41/0,423	67/0,548			0,46	0,26–0,8
TT	20/0,206	20/0,167			1,16	0,58–2,31

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфного маркера rs2430561 (с.115-483А>Т) гена *INF γ* в группах «ПМП» и «КОНТРОЛЬ» (рецессивная модель наследования)

Генотипы	Частоты генотипов		Значение	Уровень значимости p	OR	
	ПМП	КОНТРОЛЬ			значение	CI 95%
	n=97	n=109				
AA	0,371	0,202	7,27	0,007	2,33	1,25–4,35
AT+TT	0,629	0,798			0,43	0,23–0,8

В работе иранской группы ученых [17] была выявлена статистически достоверная ассоциация генотипа TT гена *INF γ* с повышенным уровнем рецептора *INF γ* в моче у пациентов с ПМП, по сравнению с контрольной группой, состоявшей из здоровых участников, что согласуется с полученными нами данными.

Проведенный анализ распределения частот генотипов полиморфного маркера rs2430561 гена *INF γ* в группах «ПМП» и «КОНТРОЛЬ» позволил выявить статистически значимые различия. У носителя генотипа AA риск развития ПМП статистически достоверно увеличивается (OR=2,33, p<0,05).

Однонуклеотидный полиморфизм rs2430561 расположен в 50 нуклеотидах от конца области CA повторов, расположенной в первом интроне гена *INF γ* . При этом функционально аллель T данного полиморфного маркера кодирует белок с сайтом транскрипции для NF-kB, что в свою очередь влияет на экспрессию *INF γ* [18]. По данным литературы, этот полиморфный маркер ассоциирован с такими заболеваниями, как туберкулез и ревматоидный артрит, что свидетельствует о ключевой роли данного полиморфизма в регуля-

ции процессов воспаления. Кроме того, в промоторной и 3'-UTR области гена *INF γ* расположены и другие функционально значимые полиморфизмы, однако их ассоциация с заболеваниями не изучалась ранее.

Результаты нашего исследования впервые показали ассоциацию полиморфного маркера rs2430561 гена *INF γ* с риском развития ПМП у детей в российской популяции.

Другие исследованные нами полиморфные маркеры rs361525, rs1800629; rs1800471, rs1800469; генов *TNF α* и *TGF β* соответственно статистически достоверной ассоциации с развитием ПМП не показали. Однако, учитывая важную роль этих и других генов, продукты которых кодируют различные цитокины, в дальнейшем возможно проведение исследования их ассоциации с большим объемом выборки.

Конфликт интересов: авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Shakhnovsky D.S.  0000-0003-2883-2493

Zorkin S.N.  0000-0002-4038-1472

Savostyanov K.V.  0000-0003-4885-4171

Pushkov A.A.  0000-0001-6648-2063

Литература

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999; 103: 843–852.
2. Mohanan N, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J. Urol*. 2008; 180: 1635–1638.
3. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006; 117: 626–632.
4. Peters C, Rushton HG. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J. Urol*. 2010; 184: 265–273.
5. Kelly, H., Molony CM, Darlow JM, Pirker ME, Yoneda A, Green AJ, Puri P, Barton DE. A genome-wide scan for genes involved in primary vesicoureteric reflux. *J. Med. Genet*. 2007; 44: 710–717.
6. Cordel HJ, Darlay R, Charoen P, Stewart A, Gullett AM, Lambert HJ, Malcolm S, Feather SA, Goodship TH, Woolf AS, Kenda RB, Goodship JA. Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21: 113–123.
7. De Albuquerque AC, Rocha LQ, de Moraes Batista AH, Teixeira AB, Dos Santos DB, Nogueira NA. Association of polymorphism +874 A/T of interferon- γ and susceptibility to the development of tuberculosis: meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2012; 31 (11): 2887–2895.
8. Sadeghi-Bojd S, Kordi-Tamandani DM, Hashemi M. Effect of pro-inflammatory cytokine (IFN γ +874, IL-18-137

G/C,-607 C/A) genes in relation to risk of vesico-ureteral reflux. *Ren. Fail.* 2014; 36 (1): 1–4.

9. *Arias AI, Giles B, Eiermann TH, Sterry W, Pandey JP.* Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in psoriasis. *Exp. Clin. Immunogenet.* 1997; 14 (2): 118–122.

10. *Al-Meghaiseeb ES, Al-Robayan AA, Al-Otaibi MM, Arfin M, Al-Asmari AK.* Association of tumor necrosis factor- α and β gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *J. Inflamm. Res.* 2016; 9: 133–140.

11. *Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C.* Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* 2007; 74 (6): 577–583.

12. *Maimun Syukri, Mochammad Sja'bani, Marsetyawan HNE Soesaty, Indwiani Astuti, Imran Imran, Harapan Harapan.* The promoter region (G-800A and C-509T) polymorphisms of transforming growth factor- β 1 gene among young women with recurrent urinary tract infection. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2014; 15 (2): 125–130.

13. *Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ.* Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005; 21 (2): 263–265. Epub. 2004 Aug 5.

14. *Lewis CM.* Genetic association studies: design, analysis and interpretation. *Brief. Bioinform.* 2002; 3 (2): 146–153.

15. *Col-Araz N, Pehlivan S, Baspinar O, Oguzkan-Balci S, Sever T, Balat A.* Role of cytokine gene (IFN-gamma, TNF-alpha, TGF-beta1, IL-6, and IL-10) polymorphisms in pathogenesis of acute rheumatic fever in Turkish children. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171: 1103–1108.

16. *Pehlivan M, Okan V, Sever T, Balci So, Yilmaz M, Babacan T, Ivan Sp.* Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2011; 22: 588–595.

17. *Zibar L, Wagner J, Pavlinić D, Galić J, Pasini J, Juras K, Barbić J.* The relationship between interferon- γ gene polymorphism and acute kidney allograft rejection. *Scand. J. Immunol.* 2011; 73 (4): 319–324.

18. *Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV.* A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Hum. Immunol.* 2000; 61 (9): 863–866.



РЕФЕРАТЫ

ВЛИЯНИЕ АТРЕЗИИ ПИЩЕВОДА НА УСПЕШНОСТЬ ФУНДОПЛИКАЦИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

Фундопликация часто производится пациентам с атрезией пищевода (АП), однако успех этой операции снижается, что отражается в увеличении частоты повторной фундопликации. Авторы стремились определить, влияет ли АП на исход фундопликации, время и вероятность повторной операции. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включавшее всех пациентов, перенесших фундопликацию в течение двадцатилетнего периода (1994–2013 гг.). Повторная фундопликация использовалась в качестве показателя успешности операции. В общей сложности, фундопликация в течение исследуемого периода была проведена 767 пациентам (с АП – 85, без АП – 682). Средний возраст (месяцы) при первичной фундопликации был ниже у пациентов с АП (7,2 против пациентов без АП – 23,3, $p < 0,001$). Число повторных фундопликаций между группами

существенно не отличалось (АП 1/85 против 53/682, $p = 0,14$). Среднее время (месяцы) между первичной и повторной фундопликацией было выше у пациентов с АП (36,2 против 11,7, $p = 0,03$). Вопреки распространенному мнению, частота повторной фундопликации не была значительно выше у пациентов с АП. Тем не менее, пациенты с АП подверглись фундопликации в более раннем возрасте, что может быть связано с опасными для жизни событиями у этих пациентов. Результаты исследования подчеркивают важность предоперационного консультирования и непрерывного хирургического наблюдения пациентов с АП.

Samantha A. Pellegrino, Sebastian K. King, Elizabeth McLeod, Alisa Hawley, Jo-Anne Brooks, John M. Hutson, Warwick J. Teague. The Journal of Pediatrics. 2018; 198: 60–66.

РИСК ПЕРЕЛОМОВ У ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ – ИССЛЕДОВАНИЕ НА ОСНОВЕ ПОПУЛЯЦИИ

Задача исследования – оценить риск переломов, требующих медицинской помощи в стационаре среди когорты лиц с целиакией, диагностированной в детском/подростковом возрасте, по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу. В исследование были включены 213 635 человек, родившихся и проживающих в регионе Фриули-Венеция-Джулия, Италия, в 1989–2011 гг. Из них на основе больничных и страховых выписок были выбраны 1233 человека с целиакией (в возрасте 0–17 лет при постановке диагноза), в группе сравнения было 6167 респондентов, сопоставимых по полу и возрасту. Количество переломов определялось по больничным записям. С помощью регрессии Кокса рассчитаны коэффициенты риска (КР) для любого перелома после диагноза целиакии, а с помощью условной логистической регрессии – отношение шансов (ОШ) для переломов до постановки диагноза. В течение перу-

ода наблюдения (максимум 23 года) у 22 человек с целиакией (9394 человеко-года) и у 128 контрольных лиц (47 308 человеко-лет) наблюдался перелом, при этом общий КР составлял 0,87 (95% ДИ 0,55–1,37). Риск не менялся зависимости от пола, возраста при постановке диагноза или календарного периода диагностики. Получены аналогичные КР, если исключить переломы, возникшие после 18 лет, а также пациентов, принимавших витамин D. Вероятность предыдущего перелома также не различалась между пациентами с целиакией и контрольной группой (22 и 96 случаев соответственно: ОШ 1,15, 95% ДИ 0,72–1,84). Исследование не выявило признаков повышенного риска переломов в детском и юношеском возрасте среди пациентов с целиакией.

Cristina Canova, Gisella Pitter, Loris Zanier, Lorenzo Simonato, Karl Michaelsson, Jonas F. Ludvigsson. The Journal of Pediatrics. 2018; 198: 117–120.