Клинико-морфологические проявления гастрита и цитокины сыворотки крови у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Т.В. Поливанова, Э.В. Каспаров, В.А. Вшивков*

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель: изучить клинико-морфологические особенности и цитокиновый профиль при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка.

Материалы и методы. Проведено поперечное (кросс-секционное) исследование анкетным методом в регионах Сибири (Тыва, Эвенкия, Агинский Бурятский национальный округ, г. Красноярск). 3343 школьника 7–17 лет были опрошены о наличии гастроинтестинальных жалоб и анамнестических данных о раке желудка у родственников 1–2-й степени родства. 463 респондентам, имевшим жалобы, была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка. Диагностика гастрита проведена в соответствии с Сиднейской классификацией. Оценка уровня циркулирующих цитокинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) в сыворотке крови осуществлена методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. У школьников с гастритом при отягощенном семейном анамнезе по раку желудка отмечено увеличение частоты диспепсических жалоб, которые выявлены в 59,8 %, в сравнении с 40,8 % при отсутствии семейного отягощения ($p = 0,001$), а также жалобы на еженедельную изжогу — в 14,2 и 8,3 % случаев ($p = 0,019$) соответственно. При отягощенном анамнезе и отсутствии инфекции *H. pylori* при гистологическом исследовании наблюдалось увеличение IL-18, являющегося регулятором клеточного иммунного ответа. При гистологически верифицированном *H. pylori* различий в уровнях сывороточного IL-18 между группами в зависимости от наличия отягощенности семейного анамнеза по раку желудка не было выявлено.

Заключение. При гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка чаще отмечается диспепсия, представленная чаще постпрандиальным дистресс-синдромом, и ГЭРБ. Отмечены особенности цитокиновой регуляции при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка.

Ключевые слова: дети, гастрит, рак желудка, наследственная предрасположенность, *Helicobacter pylori*, цитокины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Клинико-морфологические проявления гастрита и цитокины сыворотки крови у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(3):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-36-42>

Clinical and Morphological Manifestations of Gastritis and Serum Cytokine Levels in Schoolchildren with Familial History of Gastric Cancer

Tamara V. Polivanova, Eduard V. Kasparov, Vitaly A. Vshivkov*

Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. A study of the clinical and morphological traits and cytokine profile of gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer.

Materials and methods. A cross-sectional questionnaire survey was conducted in Siberian regions (Tuva, Evenkiya, Aginskiy Buryat National District, Krasnoyarsk). A total of 3,343 schoolchildren aged 7–17 were surveyed for gastrointestinal complaints and history of gastric cancer in their 1st–2nd degree kindred. Oesophagogastroduodenoscopy (OGDS) with gastric mucosa biopsy were performed in 463 respondents with complaints. Gastritis was graded in the Sydney classification. Serum cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) were obtained in enzyme immunoassays (ELISA).

Results. Schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer revealed a higher 59.8% rate of dyspeptic complaints vs. 40.8% in negative history ($p = 0.001$), as well as complaints of weekly heartburn in 14.2 and 8.3% cases ($p = 0.019$), respectively. In positive history and negative *H. pylori* tests, the cell immune response regulator IL-18

was revealed elevated in histology. In histologically verified *H. pylori*, no cross-cohort differences were observed in serum IL-18 by positive familial history of gastric cancer.

Conclusion. Gastritis in schoolchildren with familial predisposition to gastric cancer more often associates with GERD and dyspepsia usually presented in postprandial distress syndrome. The cytokine regulation properties of gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer have been reported.

Keywords: children, gastritis, gastric cancer, familial predisposition, *Helicobacter pylori*, cytokines

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. Clinical and Morphological Manifestations of Gastritis and Serum Cytokine Levels in Schoolchildren with Familial History of Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(3):36–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-36-42>

Проблема заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) актуальна в связи с широкой распространенностью, отсутствием динамики снижения заболеваний и утяжелением их течения [1–3]. Несмотря на то что патологические процессы в желудке и ДПК в детских популяциях характеризуются меньшей тяжестью, они представляют собой стартовую площадку для развития во взрослом возрасте таких заболеваний, как язвенная болезнь и рак желудка, морфологической основой которых является гастрит [3, 4]. Неблагоприятным периодом у детей, характеризующимся ростом заболеваний желудка, считается школьный [5]. Негативную роль играет семейная предрасположенность [1, 6, 7], особенно к таким заболеваниям, как рак желудка [8–11]. Генетической основой служит специфика нейрогуморальной регуляции и морфофункциональные особенности желудка [12]. В слизистой оболочке желудка происходит развитие атрофии и метаплазии, что сопряжено с особенностями прогрессирования гастрита [13]. В последние годы достаточно активно изучено участие в данном процессе цитокинов, регуляторная роль которых в воспалении многогранна: это межклеточные и межсистемные взаимодействия, дифференцировка и жизненный цикл клеток организма. Они могут выступать в качестве модуляторов клеточного и гуморального иммунитета и т.д. [14], регуляция которых осуществляется не только в очаге воспаления, но и на уровне всего организма. Развитие системной воспалительной реакции сопряжено с увеличением уровня цитокинов в крови для усиления иммунного ответа и активации системных эффектов с участием всего организма. Цитокиновым каскадом определяется тип иммунного ответа на повреждение (инфекцию), а также выраженность иммунного ответа [15, 16].

Таким образом, особенности течения гастрита и цитокиновая регуляция у лиц школьного возраста с предрасположенностью к раку желудка возможно рассматривать в качестве показателей/предикторов неблагоприятного течения заболевания с более высоким риском развития рака желудка.

Цель: изучить клинко-морфологические особенности и цитокиновый профиль у школьников с диагностированным гастритом и семейной предрасположенностью к раку желудка.

Материалы и методы

Исследование проводилось в регионах Сибири (Тыва, Эвенкия, Агинский Бурятский национальный округ, г. Красноярск) в два этапа. Первый этап включал поперечное скрининговое обследование со сбором гастроинтестинальных жалоб и анамнестических данных о наличии у родственников 1-й и 2-й степени родства рака желудка у 3343 школьников в возрасте 7–17 лет (1502 мальчика и 1841 девочка; младшие школьники (7–11 лет) — 1602 человека; старшие школьники (12–17 лет) — 1741).

На втором этапе проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта со взятием биопсии из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка с последующей морфологической оценкой в группах школьников с гастроэнтерологическими жалобами. Всего инструментальное обследование с морфологическим подтверждением диагноза гастрита проведено 463 школьникам (172 мальчика и 291 девочка; младших школьников 7–11 лет — 107 человек; старших школьников 12–17 лет — 356). Критериями исключения детей из исследования являлись:

- возраст младше 7 или старше 17 лет;
- наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца;
- хронические заболевания других органов в стадии обострения;
- функциональная недостаточность органов и систем;
- наличие аллергических заболеваний;
- отсутствие морфологических признаков гастрита.

Диагностика синдрома диспепсии (СД) осуществлена в соответствии с Римскими критериями IV, которые включают комплекс таких симптомов, как боль или дискомфорт в эпигастрии, чувство переполнения в подложечной области после еды, раннее насыщение. Клинически выделяли два варианта его течения: 1) синдром эпигастральной боли (СБЭ); 2) постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) [17, 18].

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей проведена в соответствии с международным педиатрическим консенсусом [19]. В качестве диагностического критерия

принимали наличие у школьников еженедельной изжоги. Под изжогой понимали чувство жжения в ретростеральной области.

Оценка наличия и выраженности воспалительного процесса при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка проведена по стандартной методике. Основой оценки степени активности гастрита служила интенсивность нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки слизистой оболочки желудка в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией. Наличие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) оценивали морфологическим методом после окраски гистологических препаратов по Гимзе [20, 21].

Для проведения процедуры иммуноферментного анализа (ИФА) у обследуемых был взят образец крови объемом 5 мл. Его центрифугировали, отделяли сыворотку и хранили при температуре -20°C . Концентрацию цитокинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-18, IL-1 β , IFN- α , TNM- α) в сыворотке крови определяли с помощью стандартных тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск).

В соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) все обследованные дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований, подписали добровольное информированное согласие на участие до их включения в исследование. Форма информированного согласия и план исследования были рассмотрены и одобрены этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск (протокол № 9 от 12 сентября 2016 г.).

Анализ статистической значимости различий признаков проводили с помощью программы Statistica 6.1. Анализ достоверности различий качественных признаков определяли с применением критерия χ^2 , а количественных признаков — с помощью критерия Манна — Уитни. Результаты исследования для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($C_{25}-C_{75}$). Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У школьников с гастритом при отягощенном семейном анамнезе по раку желудка отмечено увеличение частоты диспепсических жалоб (табл. 1), которые выявлены в 59,8 %, в сравнении с 40,8 % при отсутствии семейного отягощения ($p = 0,001$). При этом в группе исследуемых с отягощенным анамнезом было незначимое доминирование клинического варианта СБЭ: в 24,4 % случаев и в 19,5 % в группе сравнения ($p = 0,175$). Клинический вариант ППДС в структуре диспепсии преобладал и наблюдался достоверно чаще, чем у школьников без отягощения семейного анамнеза по раку желудка: в 35,4 и 21,3 % соответственно ($p = 0,001$).

Помимо этого, школьники с семейным неблагоприятием по раку желудка чаще имели жалобы на еженедельную изжогу (что мы расценивали как ГЭРБ): в 14,2 и 8,3 % случаев ($p = 0,019$) соответственно. Вероятно, рост ассоциации гастрита с функциональными заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ГЭРБ обусловлен генетическими особенностями нейрогуморальной регуляции у этой категории пациентов.

Таблица 1. Частота синдрома диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 1. Dyspepsia syndrome and gastroesophageal reflux disease rates in schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer

Диспепсия и ГЭРБ Dyspepsia and GERD		Семейная предрасположенность к раку желудка (+) ($n = 127$) Positive familial history of gastric cancer (+) ($n = 127$)		Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) ($n = 3216$) No familial history of gastric cancer (–) ($n = 3216$)		p
		n	%	n	%	
СД DS		76	59,8	1313	40,8	0,001
Подтипы синдрома функциональной диспепсии (Functional Dyspepsia Syndrome subtypes)	СБЭ Epigastric pain syndrome	31	24,4	628	19,5	0,175
	ППДС Postprandial distress syndrome	45	35,4	685	21,3	0,001
ГЭРБ (еженедельная изжога) GERD (weekly heartburn)		18	14,2	266	8,3	0,019

В качестве характеристик прогрессирования гастрита признана роль активности воспалительного процесса, которая сопряжена с повышенным риском формирования атрофии слизистой оболочки, замещения функционирующих клеток на соединительную ткань. В детском возрасте атрофический гастрит встречается нечасто, поэтому в качестве одной из характеристик неблагоприятного течения гастрита у детей рассматривается его активность.

В результате анализа полученных данных среди обследованного контингента школьников с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка отклонений в выраженности воспалительного процесса как в антральном отделе, так и в теле желудка, в сравнении с детьми без предрасположенности, не выявлено. Гастрит 2–3-й степени активности в антральном отделе был выявлен у обследуемых с семейным отягощением и без таковых анамнестических сведений в 56,0 и в 52,7 % соответственно ($p = 0,751$). Показатели частоты высокоактивного гастрита в теле желудка в данных группах участников составили соответственно 23,8 и 29,1 % ($p = 0,602$).

Не было отмечено увеличения показателей активности гастрита у детей с семейным отягощением по раку желудка и ассоциацией гастрита с *H. pylori* инфекцией (табл. 2). Возможно, это следствие особенностей клеточного иммунного ответа. У детей без предрасположенности к раку желудка наличие *H. pylori* было сопряжено с выраженным усилением активности гастрита.

В целом особенности клинических проявлений при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка заключаются в увеличении диспепсических проявлений, коморбидности поражения пищевода в виде ГЭРБ. Основой развития данных заболеваний могут служить особенности нейрогуморальной регуляции, морфофункциональные особенности, проявляющиеся моторными нарушениями и изменением висцеральной чувствительности.

Цитокиновая система является одной из ведущих в осуществлении регуляции различных функций и процессов в организме. Изучение цитокинового профиля у школьников с отягощенным семейным анамнезом по раку желудка значимых отличий не показало (табл. 3). Обращало внимание, что у этих детей имелась незначимая тенденция к увеличению показателей интерлейкина-18 (IL-18). Как известно, семейная предрасположенность реализуется под влиянием негативных факторов внешней среды, обладающих своим уровнем неблагоприятного воздействия на организм. В этом свете важны данные о цитокиновой регуляции *H. pylori*-ассоциированного гастрита у школьников с семейным анамнезом рака желудка, исходя из доказанной, общепризнанной патогенетической роли бактерии в прогрессировании гастрита в качестве онкогена 1-го класса [11]. Известно, что инфекция индуцирует продукцию ряда цитокинов. Наше исследование демонстрирует отсутствие значимых различий в цитокиновом профиле при *H. pylori*-ассоциированном

Таблица 2. Частота *H. pylori*-ассоциированного гастрита 2–3-й степени активности у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 2. Rate of *H. pylori*-associated grade 2–3 gastritis in schoolchildren with familial history of gastric cancer

Отдел желудка Stomach portion	<i>H. pylori</i> (n)	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) Positive familial history of gastric cancer (+)		Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) Negative familial history of gastric cancer (–)		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Антральный отдел Antrum	1. <i>H. pylori</i> (+) ($n^* = 12$; $n^{**} = 259$)	8	66,7	186	71,8	0,699
	2. <i>H. pylori</i> (–) ($n^* = 13$; $n^{**} = 179$)	6	46,2	45	25,1	0,097
Тело Body	3. <i>H. pylori</i> (+) ($n^* = 8$; $n^{**} = 172$)	2	25,0	65	37,8	0,464
	4. <i>H. pylori</i> (–) ($n^* = 13$; $n^{**} = 130$)	3	23,1	23	17,7	0,631
<i>p</i>	1–2	0,302		0,001		
	3–4	0,919		0,001		

Примечание: n^* — число школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка, n^{**} — число школьников без семейной предрасположенности к раку желудка.

Note: n^* — number of schoolchildren with familial history of gastric cancer, n^{**} — number of schoolchildren without familial history of gastric cancer.

Таблица 3. Уровень цитокинов в сыворотке крови при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 3. Serum cytokine level in schoolchildren with gastritis and familial history of gastric cancer

Цитокины Cytokines	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) (n = 14) Positive familial history of gastric cancer (+) (n = 14)			Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) (n = 165) No familial history of gastric cancer (–) (n = 165)			p
	Me	C ₂₅	C ₇₅	Me	C ₂₅	C ₇₅	
IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,317
IL-4	1,5	1,1	2,3	1,5	0,6	1,9	0,293
IL-8	20,9	5,8	68,7	13,8	0,1	83,7	0,333
IL-18	130,7	70,0	253,7	128,3	74,2	186,8	0,582
IL-1β	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,668
IFN-α	0,6	0,1	1,8	0,1	0,1	1,5	0,227
TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,467

Таблица 4. Уровень цитокинов в сыворотке крови при морфологически верифицированном *H. pylori* гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка

Table 4. Serum cytokine levels in *H. pylori*-associated gastritis in children with a family history of gastric cancer

<i>H. pylori</i>	Цитокины Cytokines	Семейная предрасположенность к раку желудка (+) Positive familial history of gastric cancer (+)			Отсутствие семейной предрасположенности к раку желудка (–) No familial history of gastric cancer (–)			p
		Me	C ₂₅	C ₇₅	Me	C ₂₅	C ₇₅	
<i>H. pylori</i> (+) (n* = 7; n** = 84)	1. IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,396
	2. IL-4	1,3	0,8	1,8	1,1	0,5	1,9	0,718
	3. IL-8	21,6	13,4	62,9	20,5	0,1	91,9	0,763
	4. IL-18	70,0	25,9	304,4	131,7	82,7	214,4	0,445
	5. IL-1β	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,424
	6. IF-α	0,5	0,1	0,7	0,1	0,1	1,5	0,624
	7. TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,681
<i>H. pylori</i> (–) (n* = 7; n** = 70)	8. IL-2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,623
	9. IL-4	1,7	1,3	2,8	1,4	0,6	1,9	0,139
	10. IL-8	19,7	2,9	74,7	7,8	0,1	82,1	0,339
	11. IL-18	176,2	124,3	253,7	109,5	65,6	154,8	0,041
	12. IL-1β	0,1	0,1	4,6	0,1	0,1	0,1	0,317
	13. IF-α	1,5	0,1	1,9	0,1	0,1	1,3	0,082
	14. TNM-α	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,748
p	1–8	1,0			0,972			
	2–9	0,310			0,489			
	3–10	1,0			0,449			
	4–11	0,286			0,123			
	5–12	0,383			0,345			
	6–13	0,318			0,921			
	7–14	1,0			0,701			

Примечание: n* — число школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка, n** — число школьников без семейной предрасположенности к раку желудка.

Note: n* — number of schoolchildren with familial history of gastric cancer, n** — number of schoolchildren without familial history of gastric cancer.

гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка (табл. 4) и участников без нее ($p = 0,445$).

У неинфицированных школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка уровень IL-18 в сыворотке крови был значимо выше, чем у детей без семейной предрасположенности ($p = 0,041$). Надо отметить, что IL-18 — это один из ключевых иммунорегуляторных цитокинов в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа посредством активации клеточного противомикробного и противоопухолевого иммунного ответа [22]. Системный уровень повышения IL-18, возможно, является результатом извращенного клеточного иммунного ответа у данной категории детей. Сложность взаимодействия цитокинов и их влияние на различные как физиологические, так и патологические процессы создают трудности в оценке и предсказании роли и значения динамики конкретного цитокина.

Заключение

Таким образом, при гастрите у школьников с семейной предрасположенностью к раку

желудка чаще отмечаются диспепсические проявления, присутствуют оба клинических варианта диспепсии и ГЭРБ. Учитывая функциональную природу диспепсии и особенности патогенеза ГЭРБ, результат можно объяснить особенностями нейрогуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта, имеющими генетическую основу. Однако выраженность воспалительного процесса при наличии предрасположенности к раку желудка не была очевидной. В пользу особенностей регуляции патологического процесса у школьников с семейным отягощенным анамнезом по раку желудка свидетельствуют и исследования цитокинового профиля: у детей с семейной предрасположенностью имеются особенности в цитокин-регулирующем звене клеточного иммунного ответа в слизистой желудка (локальный уровень), вероятно, это объясняет отсутствие у них усиления активности гастрита при *H. pylori* инвазии и чревато переходом цитокиновой регуляции клеточного иммунитета на системный уровень. Данная специфика течения гастрита у школьников с семейной предрасположенностью к раку желудка генетически обусловлена и может рассматриваться маркером неблагоприятного течения.

Литература / References

1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А. Место детской гастроэнтерологии в современной педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(3):9–12. [Zaprudnov A.M., Grigoryev K.I., Kharitonova L.A. The place of pediatric gastroenterology in modern pediatrics. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(3):9–12 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-9-12
2. Бораева Т.Т., Ремизов О.В. Динамика заболеваемости детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(21):12–6. [Borayeva T.T., Remizov O.V. Dynamics of morbidity in children with pathology of the upper digestive tract. Effective Pharmacotherapy. 2019;15(21):12–6 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-21-12-16
3. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11):4–15. [Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Zaprudnov A.M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):4–15 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Горгуун Ю.В., Калиаскарова К.С., Каримов М.М., Кононов А.В. и др. Патогенетическое лечение гастрита как основа профилактики рака желудка в странах — членах Содружества Независимых Государств (Обзор литературы и резолюция научного симпозиума 27.01.2018, г. Минск, Республика Беларусь). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2018;28(4):7–14. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun Yu.V., Kaliaskarova K.S., Karimov M.M., Kononov A.V., et al. Pathogenetic treatment of gastritis as a basis for the prevention of gastric cancer in the countries of the Commonwealth of Independent States: literature review and the resolution of a scientific symposium held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(4):7–14 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14
5. Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (1-я часть). Вопросы детской диетологии. 2015;13(4):46–51. [Zryachkin N.I., Chebotareva G.I., Buchkova T.N. Chronic gastritis and gastroduodenitis in preschool and school children (part 1). Pediatric nutrition. 2015;13(4):46–51. (In Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24335971_87960030.pdf
6. Dunlap J.J., Patterson S. Peptic ulcer disease. Gastroenterology Nursing. 2019;42(5):451–4. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000478
7. Mehraban F.P., Alshahrani A., Yaghoobi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2019;25(30):4278–91. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4278
8. Shin C.M., Kim N., Yang H.J., Cho S., Lee H.S., Kim J.S., et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between Helicobacter pylori infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. J Clin Gastroenterol. 2010;44(2):e34–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a159c4
9. Safaee A., Moghimi-Dehkordi B., Fatemi S.R., Maserat E., Zali M.R. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(11):3117–20.
10. Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Hunt R.H. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23(13):2435–42. DOI: 10.3748/wjg.v23.i13.2435
11. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5
12. Лопатина В.В. Факторы риска в развитии язвенной болезни. Здоровье населения и среда обитания. 2011;12(225):16–8. [Lopatina V.V. Risk factors in the development of ulcer disease. Public Health and Life Environment. 2011;12(225):16–8 (In Russ.)].
13. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. World J Gastrointest Oncol. 2019;11(9):665–78. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i9.665

14. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. Экологическая физиология. 2008;5:31–5. [Makarova V.I., Makarov A.I. The role of cytokines in the implementation of the inflammatory response. *Ekologicheskaya fiziologiya*. 2008;5:31–5 (In Russ.)].
15. Mateen S., Zafar A., Moin S., Khan A.Q., Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2016;455:161–71. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.010
16. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019;50(4):975–91. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
17. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
18. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):100–11. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):100–11 (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111
19. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S., et al. A Global, Evidence-Based Consensus on the Definition of Gastroesophageal Reflux Disease in the Pediatric Population. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1278–95. DOI: 10.1038/ajg.2009.129
20. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*. 1997;2(1):17–24.
21. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
22. Li Z., Yu X., Werner J., Bazhin A.V., D'Haese J.G. The role of interleukin-18 in pancreatitis and pancreatic cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;50:1–12. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2019.11.001

Сведения об авторах

Поливанова Тамара Владимировна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: tamara-polivanova@yandex.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Каспаров Эдуард Вильямович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: imprn@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Вшивков Виталий Алексеевич* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера.

Контактная информация: vitali1983@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Information about the authors

Tamara V. Polivanova — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: tamara-polivanova@yandex.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Eduard V. Kasparov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: imprn@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.

Vitaly A. Vshivkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: vitali1983@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Поступила: 28.03.2021 Принята: 24.06.2021 Опубликовано: 15.07.2021
Submitted: 28.03.2021 Accepted: 24.06.2021 Published: 15.07.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author