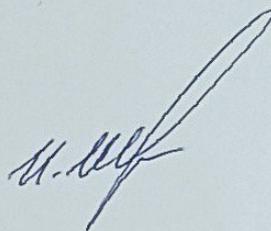


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



*На правах рукописи*

ЖИЛИН

Иван Валерьевич

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА  
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д. м. н., профессор

Горбунов Владимир Владимирович

Научный консультант:

к. м. н. Чашкова Елена Юрьевна

Чита — 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология и современные представления о патогенезе язвенного колита.....	12
1.2 Патогенетические и клинические особенности заболеваний у лиц бурятской этнической группы.....	19
1.3 Роль полиморфизма <i>TNF<math>\alpha</math></i> ( <i>rs1800629</i> ) в патогенезе язвенного колита .....	23
1.4 Роль полиморфизма гена <i>IL10</i> в патогенезе язвенного колита.....	28
1.5 Значение полиморфизмов <i>ITGA4</i> ( <i>rs1143674</i> , <i>rs1449263</i> ), <i>ITGB7</i> ( <i>rs11574532</i> ) в развитии иммуновоспалительных заболеваний.....	34
1.6 Возможности прогнозирования риска неблагоприятных исходов язвенного колита.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2 Эпидемиологическое исследование пациентов с язвенным колитом в Забайкальском крае	43
2.2.1 Клинико-генетическое исследование пациентов.....	44
Критерии включения.....	44
2.2.2 Клиническая характеристика группы осложненного течения .....	49
2.2.3 Клиническая характеристика групп неосложненного течения.....	51
2.6 Методы исследования .....	53
2.6.1 Клинические методы исследования.....	53
2.6.2 Эндоскопические методы исследования .....	53
2.6.3 Генетические методы исследования .....	54
2.7 Методы статистической обработки результатов.....	61
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1 Эпидемиология и клинические особенности течения язвенного колита у жителей Забайкальского края.....	64
3.2 Популяционная и клиническая характеристика исследуемой когорты .....	67
3.3 Анализ клинико-генетических особенностей течения язвенного колита у европеоидов.....	69
3.4 Прогнозирование риска осложненного течения язвенного колита у пациентов-европеоидов.....	74
3.5 Эффективность модели прогнозирования риска осложнений язвенного колита у пациентов с язвенным колитом .....	76
3.6 Практическое применение предлагаемого алгоритма обследования пациента с язвенным колитом .....	83

3.7 Анализ клинико-генетических особенностей пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы .....	86
3.8 Полиморфизм гена <i>IL10</i> ( <i>rs1800896</i> ) как предиктор развития язвенного колита у бурят .....	88
3.9 Прогнозирование риска развития язвенного колита у пациента бурятской этнической группы.....	90
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	92
ВЫВОДЫ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	104
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	104

**Актуальность темы исследования**

Язвенный колит (ЯК) – это хроническое заболевание толстой кишки, которое характеризуется иммунным воспалением её слизистой оболочки [14]. В настоящее время отмечается неуклонный рост распространённости и заболеваемости ЯК как у взрослых, так и у детей во всём мире, что представляет собой серьёзную медико-социальную проблему [32]. Первый пик заболеваемости взрослого населения приходится на возрастную группу от 20 до 40 лет; второй отмечается в старшем возрасте, чаще всего после 55 лет [14]. Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3, а распространённость достигает 322–505 на 100 000 человек в зависимости от географического положения. Данные о распространённости ЯК в Российской Федерации ограничены [5]. Заболеваемость и распространённость этой нозологии в странах Азиатско-Тихоокеанского бассейна и Восточной Европы ниже, чем в Северной Америке, Западной Европе, однако в последнее время отмечается тенденция к их росту и в этих регионах [5, 14, 132].

У 15–25 % пациентов воспалительный процесс протекает в форме тяжёлых атак с наличием выраженных клинических, эндоскопических и лабораторных изменений [32]. Несмотря на то, что сегодня существует возможность коррекции заболевания путём назначения биологических препаратов с целью преодоления стероидорезистентности или стероидозависимости, в некоторых ситуациях наблюдается резистентность к любым методам медикаментозного лечения [84]. Единственным способом излечения ЯК является удаление субстрата заболевания – толстой кишки [41, 59]. Кроме того, применение препаратов биологической терапии, глюкокортикостероидов, цитостатиков, помимо экономических затрат, влечёт за собой развитие побочных эффектов, оппортунистических инфекций, повышает риск послеоперационных осложнений [74, 98]. В условиях персонализированной медицины сохраняется актуальность поиска предикторов

осложнений заболевания, в том числе генетических, для разработки эффективных моделей прогнозирования неблагоприятного течения заболевания.

Этиология и патогенез ЯК остаются неизвестными, несмотря на достижения современной науки. Заболевание считается многофакторным, развивающимся под влиянием отдельных генетических и экологических факторов, количественных и качественных изменений кишечной флоры и нарушений иммунного ответа. Сочетание этих изменений приводит к неадекватной иммунной реакции на комменсальную микрофлору у генетически предрасположенных субъектов и вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

В настоящее время растёт количество публикаций, посвящённых изучению однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) генов, кодирующих молекулы, которые играют ключевую роль в патогенезе ЯК. Авторы рассматривают полиморфные варианты этих генов как возможные предикторы неблагоприятного течения заболевания. Публикации, посвящённые изучению роли SNP *IL10* и *TNF $\alpha$*  в развитии ЯК, наиболее широко представлены в литературе, однако носят противоречивый характер [123, 125, 136] в связи с неоднородностью изучаемых групп пациентов. Работы, в которых проводилось исследование полиморфизма *ITGA4* и *ITGB7*, ограничены единичными сообщениями и демонстрируют участие этих полиморфных вариантов в патологии сердечно-сосудистой [7] и нервной [102] систем. Тем не менее, активно изучаются клиничко-генетические закономерности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у представителей различных расовых принадлежностей с привязанностью к определённому географическому ареалу.

В доступных информационных ресурсах мы не обнаружили исследований, посвящённых изучению связи SNP *IL10*, *TNF $\alpha$* , *ITGA4* и *ITGB7* с развитием ЯК у лиц, проживающих на территории Сибири, в том числе у бурятской этнической группы. Это явилось побудительным мотивом для проведения нашего исследования.

### Степень разработанности темы

Заболеваемость ЯК в мире варьирует от 0,6 до 24,3, а распространённость достигает 322–505 на 100 000 человек в зависимости от географического положения. Информация об эпидемиологии ЯК в Забайкальском крае и особенностях течения заболевания у бурят в литературе до настоящего времени не представлена [15,31,32,34,36,39,48,75].

Известно, этиология и патогенетические аспекты язвенного колита остаются не изученными. Изучены факторы клинические факторы риска у пациентов с ЯК: возраст дебюта заболевания, протяженность поражения толстой кишки, тяжесть течения заболевания, выраженность эндоскопических изменений в толстой кишке [15, 18, 20, 27, 36, 38, 58, 59; 104]. Между тем, работы, посвященные изучению вклада генов, в развитие заболевания и появление осложнений носят противоречивый характер. В этой связи представляется актуальным проведение исследования по изучению клинико-патогенетических закономерностей развития ЯК и появления осложнений заболевания у пациентов, в том числе в зависимости от этнической принадлежности.

### Цель исследования

Изучить эпидемиологию, клинические особенности язвенного колита в Забайкальском крае и разработать предикторы осложнений заболевания.

### Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологию и клинические особенности язвенного колита в Забайкальском крае.
2. Оценить клинические характеристики язвенного колита в зависимости от генотипов фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$  rs1800629*), интерлейкина 10 (*IL10 rs1800896, rs1800871*) и генов кишечного интегрина альфа 4 бета 7 (*ITGA4rs1143674, rs1449263, ITGB7 rs11574532*) у пациентов разных этнических групп.

3. На основании анализа полученных показателей выявить факторы риска и разработать модель прогнозирования вероятности развития и осложненного течения язвенного колита.

### **Научная новизна исследования**

Впервые получены данные о заболеваемости и распространенности язвенного колита среди жителей Забайкальского края, показатели которых ниже, чем в Российской Федерации и составляют (2,43 и 10,3 на 100 000 населения, соответственно). Впервые определены клинические, социально-демографические особенности заболевания на основе созданного регистра больных язвенным колитом. Продемонстрировано преобладание легких и среднетяжелых форм аутоиммунного воспаления над тяжелым течением патологического процесса, а также определена структура протяженности поражения толстой кишки.

Впервые доказано, что этническая принадлежность ассоциирована с тяжестью течения аутоиммунного процесса и потребностью назначения генно-инженерной биологической терапии у европеоидов.

Впервые у представителей бурятской этнической группы и европеоидов, страдающих язвенным колитом, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края, определены частоты генотипов фактора некроза альфа (*TNFA(rs1800629)*), интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896, rs1800871)*), субъединиц кишечного интегрин альфа 4 и бета 7 (*ITGA4 (rs1143674, rs1449263)* и *ITGB7 (rs11574532)*).

Установлено, что полиморфные варианты генотипов субъединицы альфа 4 (*ITGA4 (rs1449263)*)AG и субъединицы бета 7 (*ITGB7 (rs11574532)*)TT в сочетании с протяженностью поражения и возрастом дебюта заболевания могут выступать в качестве предикторов риска оперативного лечения у европеоидов.

Впервые показано, что полиморфный вариант интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896)*)GG является фактором риска развития язвенного колита у представителей бурятской этнической группы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результатом проведённого исследования явилось создание в Забайкальском крае регистра пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, на основе которого представлен анализ эпидемиологических и клинических характеристик язвенного колита.

В работе раскрыты клинические особенности язвенного колита и данные о распределении полиморфизмов генов фактора некроза опухоли альфа (*TNF $\alpha$  (rs1800629)*), интерлейкина 10 (*IL10 (rs1800896, rs1800871)*), кишечного интегрина альфа 4 и бета 7 (*ITGA4 (rs1143674, rs1449263)* и *ITGB7(rs11574532)*) в однородных когортах лиц европеоидной принадлежности и бурятской этнической группы, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края при данной патологии. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании среди европеоидов, относительно бурят, тотальной формой поражения толстой кишки с тяжёлым течением заболевания, обосновывая высокую потребность в генно-инженерной биологической терапии.

Продемонстрирована целесообразность определения генетических маркеров при язвенном колите.

Выявленные предикторы вероятного риска неблагоприятного исхода язвенного колита позволят выделить группу пациентов, нуждающиеся в интенсификации схемы лечения в дебюте заболевания в виде таргетного назначения препаратов генно-инженерной биологической терапии.

Носителей полиморфного варианта гена интерлейкина 10 (*IL10 (rs1800896)*) GG в бурятской этнической группе следует рассматривать как лиц с

потенциальным риском развития язвенного колита и включать в группу наблюдения.

### **Методология и методы исследования**

Проведенное исследование являлось ретроспективным одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании пациентов. В настоящей работе проводились: сбор анамнеза, оценка клинических особенностей пациентов с язвенным колитом, инструментальные исследования. Лабораторная - диагностика включала проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием стандартного набора праймеров: *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*) научно-производственной фирмы ООО «Тестген» (Ульяновск); *ITGB7* (*rs11574532*) производства ООО «Синтол» (Москва); *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*), *TNF* (*rs1800629*) производства ООО «Литех» (Москва), – согласно инструкции производителя. Стандартные лабораторно-инструментальные исследования проводились согласно национальным клиническим рекомендациям.

В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования в параллельных группах.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность и заболеваемость язвенного колита в Забайкальском крае значительно ниже, чем в Российской Федерации. Степень тяжести, протяженность поражения толстой кишки, частота в назначении генно-инженерной биологической терапии имеют этнические особенности.

2. У пациентов с язвенным колитом генотипы интерлейкина 10 ассоциированы с частотой развития заболевания у разных этнических групп. Носительство полиморфизма фактора некроза опухоли альфа (*1800629*)GA,

субъединиц кишечного интегрин альфа 4 (*1449263*)AG и бета 7 (*11574532*)TT связано с протяженностью поражения толстой кишки и развитием осложнений заболевания у европеоидов.

3. Полиморфные варианты субъединицы кишечного интегрин альфа 4 (*rs1449263*)AG, субъединицы бета 7 (*rs11574532*) TT, протяжённость поражения, возраст дебюта заболевания, являются маркерами осложненного течения язвенного колита у европеоидов. Дополнительным фактором риска развития язвенного колита у бурят является гомозиготный вариант интерлейкина 10 (*rs1800896*)GG.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, широкий спектр проведенных лабораторных, молекулярно-генетических и инструментально-клинических исследований. Лично автором сформулирована идея и гипотеза исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Определена цель, задачи и разработан дизайн работы. Автором проведен анализ когорты пациентов с язвенным колитом. Стратификация пациентов для проведения исследования, согласно выбранным критериям включения и исключения. Написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций осуществлялась лично автором. Диссертантом самостоятельно изучены параметры рентгенологического, лабораторно-инструментальных методов исследования. Подробно проведен статистический анализ данных, разработаны дополнительные прогностические критерии развития язвенного колита у бурят и появления осложнений заболевания у европеоидов.

Основные положения и результаты научного труда были доложены и обсуждены в рамках заседаний: «VII научно-практическая конференция молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов» с международным участием (Иркутск, 2020); XX научная конференция студентов и

молодых учёных «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2021); Международная научная конференция «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества» (Иркутск, 2022); «Первый Байкальский колопроктологический форум молодых учёных» (Иркутск, 2022); III съезд хирургов Дальневосточного федерального округа «Экстренная хирургия, телемедицина, герниология» (Улан-Удэ, 2022); «VIII съезд хирургов Сибирского федерального округа, посвящённый памяти А.И. Баранова» (Кемерово, 2023); всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье семьи - здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвящённая 300-летию Российской академии наук и 80-летию Российской академии медицинских наук (Иркутск, 2024).

Полученные результаты исследования используются в работе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Читы и в учебном процессе на кафедрах ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»: поликлиническая терапия с курсом медицинской реабилитации, терапия факультета дополнительного профессионального образования, госпитальная терапия и эндокринология.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 6 статей опубликованы в ведущих рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 6 из которых входят в международную базу цитирования Scopus, 1 депонируемая научная работа и 2 публикации в прочих изданиях.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 рисунками и 24 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы (38 отечественных и 118 зарубежных источника) и двух приложений.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидемиология и современные представления о патогенезе язвенного колита

В настоящее время отмечается неуклонный рост распространённости и заболеваемости ВЗК во всех возрастных группах [14, 15, 106]. Согласно зарубежным данным, самые высокие значения распространённости ЯК регистрируются в Европе (505 на 100 000 в Норвегии; 322 на 100 000 в Германии) и Северной Америке (286 на 100 000 в США). В 15 (83,3 %) из 18 исследований, посвящённых ЯК, сообщается о стабильно высокой частоте воспалительных заболеваний кишечника в Северной Америке и Европе [91, 92]. В странах с традиционно низкой заболеваемостью и распространённостью ВЗК (Азиатско-Тихоокеанского региона и Ближнего Востока) в последнее время регистрируется рост этих показателей [114]. По данным S. C. Ng et al. (2017), среднегодовая заболеваемость ВЗК на 100 000 населения составила 1,50 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,43–1,57). В Индии (9,31; 95% ДИ: 8,38–10,31) и Китае (3,64; 95% ДИ: 2,97–4,42) показатели заболеваемости оказались самыми высокими в Азии. В Китае заболеваемость ЯК (2,63; 95% ДИ: 1,2–5,8) была положительно связана с валовым внутренним продуктом. Авторы пришли к выводу, что в азиатских странах увеличение заболеваемости ЯК сопряжено с высокой плотностью населения и будет продолжать увеличиваться с ростом урбанизации [40, 101, 113, 117, 129].

Согласно результатам эпидемиологического исследования N. M. Mokhtar et al. (2019), в государстве Куала-Лумпур, располагающемся в Юго-Восточной части Азиатского региона, средний возраст дебюта ЯК в исследуемой когорте составил 41,2 года; большинство участников исследования относились к некурящим (76,9 %). Анализ протяжённости поражения демонстрировал преобладание

распространённых форм заболевания: проктит (9,2 %), левостороннее и тотальное поражение (50,2 % и 40,6 % соответственно). Внекишечные проявления встречались в 12 % случаев, неоплазия слизистой оболочки толстой кишки и злокачественные новообразования – в 4,3 %. Лечение препаратами генно-инженерной биологической терапии получали 3,6 % пациентов [39].

J. Kaibullayeva et al. (2019) опубликовали данные эпидемиологического исследования, которое проведено в разных регионах Казахстана в период с января по декабрь 2017 г. среди взрослого населения с использованием вопросника Cal.pro Quest для выявления лиц с кишечной симптоматикой. Все участники исследования сдавали кал для определения уровня фекального кальпротектина; в случаях его повышения резидентам выполнялась илеоколоноскопия с биопсией. Согласно результатам, из 115 556 субъектов диагностировано 128 подтверждённых случаев ВЗК (36 случаев болезни Крона (БК) и 92 случая ЯК). Распространённость ЯК составила 79,6 (95% ДИ: 63,2–96,1) на 100 000 населения. Средний возраст пациентов –  $44,2 \pm 15,1$  года; 36,1 % пациентов – мужчины, 63,9 % – женщины. В исследуемой когорте пациентов преобладали левосторонний колит (44,6 %), проктит (32,6 %); тотальное поражение встречалось в 21 % случаев. Среди городского населения уровень заболеваемости составил 81,8 % случаев (95% ДИ: 63,2–100,4), среди представителей сельского населения – 70,6 % (95% ДИ: 33,9–107,3). По тяжести течения ЯК преобладала среднетяжёлая форма заболевания (51,1 %), в 22,8 % и 26,1 % случаев встречались лёгкие и тяжёлые случаи течения ЯК соответственно. Это первая публикация о распространённости ВЗК с подтверждённым диагнозом в Центральной Азии, которая может быть использовано для лучшего планирования и распределения ресурсов здравоохранения Казахстана для программы управления ВЗК [120].

По данным M. M. Malekzadeh et al. (2016), имелась тенденция к росту заболеваемости и распространённости ВЗК на Ближнем Востоке [68]. Об увеличении количества пациентов с ЯК не только на Ближнем Востоке, но и в африканских странах сообщают результаты первого консенсуса Объединённых

Арабских Эмиратов по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника (Delphi, 2020) [75].

М. Olfatifar et al. (2021) разработали модель прогнозирования заболеваемости ВЗК в Азиатско-Тихоокеанском регионе и Иране с 2017 по 2035 г. при помощи метода стохастического программирования. Согласно расчётам, в 2035 г. по сравнению с 2020 г. ожидается увеличение заболеваемости ВЗК в 2,5 раза в Иране, в 2,3 раза – в Северной Африке, в 4 раза – в Индии. В Восточной Азии прогнозируется увеличение заболеваемости в 1,5 раза, в странах Юго-Восточной территории Азиатского региона – в 1,6 раза. Авторы пришли к выводу, что с учётом полученных результатов необходимы активные действия по контролю над этой растущей тенденцией в Азии и Иране [138].

В последние десятилетия в России, как и во всём мире, отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. Заболеваемость ЯК составляет 4,1 на 100 000 населения с ежегодным приростом 5–20 случаев на 100 000 населения. Показатель прироста за последние 40 лет увеличился приблизительно в 6 раз. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7 %. Показатели распространённости ВЗК в России складываются из результатов отдельных эпидемиологических исследований и данных регистров отдельных лечебно-профилактических учреждений, медицинских центров и клиник. В действительности распространённость ВЗК гораздо выше: в Московской области она составляет 58,0 на 100 000 населения, в Республике Татарстан – 40,0 на 100 000 населения, в Новосибирской области – 49,0 на 100 000 населения, а в регионах, где нет единого регистра по ВЗК, распространённость данного заболевания составляет 5,0–12,0 на 100 000 населения [36].

В России проводились два крупных эпидемиологических исследования, посвящённых изучению распространённости ВЗК: ESCApe (Epidemiological Study of occurrence, Clinical Course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russian Federation – Эпидемиологическое исследование частоты, особенностей течения и вариантов лечения ВЗК в Российской Федерации) и ESCApe-2

(мультицентровое исследование демографических характеристик, клинического течения и вариантов лечения больных с ВЗК в Российской Федерации), – инициированные Российским обществом по изучению ВЗК в 2011 г. [36, 39]. Согласно полученным данным, соотношение мужчин и женщин, болеющих ЯК, находится в равных долях; средний возраст пациентов составляет 38 лет; пик заболевания приходится на возраст 21–40 лет; соотношение город : село составляет 4 : 1; доля курильщиков среди обследованных составила 8,8 %. До 60 % пациентов – работающие люди; инвалидность вследствие ЯК определена в 12,6 % случаев. Сроки установления диагноза от начала первых симптомов ЯК в обоих исследованиях совпали: в ESCAре медиана составила 5 месяцев, в ESCAре-2 – 4 месяца. По тяжести течения заболевания больные в ESCAре распределились следующим образом: лёгкий ЯК отмечен у 16 %, ЯК средней тяжести – у 53 %, тяжёлый ЯК – у 31 %; в ESCAре-2 больные с тяжёлыми формами не были представлены, частота лёгкого и среднетяжёлого ЯК составила 51,3 % и 46,6 % соответственно. Протяжённость поражения при ЯК распределилась следующим образом: частота левосторонних форм была сопоставима (38 % – в ESCAре, 34 % – в ESCAре-2); в первом исследовании чаще отмечены проктиты (33 % против 11 %;  $p < 0,01$ ), а во втором чаще встречался панколит (29 % против 55 %;  $p < 0,02$ ). В обоих исследованиях внекишечные системные проявления наблюдали в 23 % и 29,4 %, преобладали периферические артропатии. Ограниченный характер эпидемиологических данных по ВЗК в России демонстрирует потребность в региональном учёте и создании единого федерального регистра пациентов с ВЗК. Масштабные эпидемиологические исследования позволят расширить сведения о распространённости и заболеваемости этими нозологиями в стране.

Согласно современной концепции, в патогенезе ЯК рассматривается совокупность многофакторных этиологических паттернов: генетической восприимчивости хозяина [47, 72, 86, 86, 111, 118], кишечной микробиоты [84], факторов окружающей среды и иммунологической аномалии [107]. Точный механизм развития патологических реакций остаётся неизвестным [38]. Многие авторы сообщают, что начало заболевания запускается событиями, которые

нарушают слизистый барьер кишечной стенки, изменяют здоровый баланс микробиоты кишки и аномально стимулируют иммунный ответ [44, 105, 110, 117].

Установлено, что при ЯК имеет место дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, вовлечённые в патогенез ЯК, являются частью сложной сигнальной сети, которая до настоящего времени изучена недостаточно [115]. Воспалительный каскад реакций инициируется повышенной секрецией фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha), затем – интерлейкина (IL, interleukin)  $1\beta$  и IL-6. TNF- $\alpha$  и IL- $1\beta$  взаимно активируют друг друга, и оба стимулируют повышенную выработку IL-6. Основным источником синтеза этого интерлейкина являются макрофаги слизистой оболочки толстой кишки [58]. Известно, что TNF- $\alpha$  является самым мощным провоспалительным цитокином [46] и может непосредственно повреждать слизистый барьер, вызывая воспалительные изменения кишечной стенки [142, 156]. Индукция TNF- $\alpha$  происходит при помощи бактериальных липополисахаридов, которые при ЯК обнаруживаются в просвете толстой кишки в большом количестве. Проведённые исследования показали, что у 77,8 % больных ЯК в период обострения в слизистой оболочке толстой кишки уровень TNF- $\alpha$  значительно повышается [53].

Известно, что воспалительный процесс запускает стимуляцию IL-10, который является ключевым противовоспалительным интерлейкином. Он обладает мощным противовоспалительным эффектом [90] и способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ , IL-2, IL-3 [155]. Основными источниками синтеза IL-10 являются Т-клетки, моноциты, стимулированные макрофаги, а также некоторые подклассы дендритных и В-клеток. IL-10 синтезируется и неиммунными источниками, такими как кератиноциты и эпителиоциты. В отдельных публикациях сообщается о том, что некоторые линии карциномы продуцируют этот противовоспалительный цитокин [1, 50, 70, 75]. IL-10 циркулирует как гомодимер, состоящий из двух плотно упакованных 160-аминокислотных белковых молекул. Свои эффекты этот цитокин

осуществляет через рецепторный комплекс, который экспрессируется на поверхности многих клеток [11, 47]. Рецептор для IL-10 является высокоаффинным и имеет молекулярную массу 110 кДа. Точками приложения для IL-10 являются тучные клетки, В-лимфоциты [11], нейтрофилы, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги [19], но главные цели для него представлены антиген-презентирующими клетками и лимфоцитами [19].

Ключевой механизм поддержания воспалительного процесса заключается в транспорте иммунных клеток в очаг поражения, который обеспечивают кишечные интегрины [147]. Интегрины представляют собой поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы. Кроме того, эти молекулярные комплексы участвуют в формировании цитоскелета, клеточной подвижности, регулировке клеточного цикла. Структура интегриновых рецепторов представляет собой гетеродимеры; каждый состоит из одной  $\alpha$ - и одной  $\beta$ -субъединицы. Молекулярная масса субъединиц варьирует от 90 до 160 кДа. У человека описано 18  $\alpha$ - и 8  $\beta$ -субъединиц, при этом каждая  $\alpha$ -субъединица образует комплекс только с определённым набором  $\beta$ -субъединиц, что в итоге образует 24 варианта димеров. Иммунологически ключевыми лигандами интегринов являются молекулы межклеточной адгезии (ICAM, intercellular adhesion molecules), экспрессия которых на эндотелии и антиген-презентирующих клетках при воспалении возрастает [62].

Субъединица ITGA4 (белковая молекула (субъединица  $\alpha 4$ ), входящая в состав кишечного интегрин  $\alpha 4\beta 7$ ) определяет специфичность интегрин к лиганду, а связанная с компонентами цитоскелета субъединица ITGB7 (белковая молекула (субъединица  $\beta 7$ ), входящая в состав кишечного интегрин  $\alpha 4\beta 7$ ) обеспечивает передачу сигнала в клетку [60]. Интегрин  $\beta 7$  является мембранным белком – гликопротеином из надсемейства интегринов – и представляет собой  $\beta$ -субъединицу интегрин  $\alpha 4\beta 7$ , рецептора для молекулы адгезии клеток к сосудам слизистой оболочки 1 (MADCAM1, mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1), играющего важную роль в реакциях иммунного ответа слизистых

оболочек [62]. Интегрин  $\beta 7$  может образовывать димерные интегрины с  $\alpha 4$ - и  $\alpha E$ -цепями [62, 86]. Этот интегрин взаимодействует с MADCAM1, который экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов ЖКТ, а также с ICAM1 и фибронектином. Интегрин  $\alpha 4\beta 7$  (кишечный) распознает на фибронектине E домены в регионе CS-1, трипептидную последовательность L-D-T в молекуле MADCAM1 и последовательность L-D-V в фибронектине.

Учитывая важную роль изложенных интерлейкинов в патогенезе ЯК, а также имеющиеся сведения о связи SNP с уровнем экспрессии белковых молекул, их гены рассматриваются с точки зрения прогнозирования неблагоприятного течения ЯК. В настоящее время описано около 100 SNP, ассоциированных с ЯК, предрасполагающих к изменениям врождённого иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа [16, 60].

В условиях активного развития фармакогеномики объектом исследования всё чаще становятся SNP генов, кодирующих молекулы-мишени воздействия лекарственных препаратов [54, 65, 107]. Так, например, выявлена зависимость полиморфного варианта гена тиопуринометилтрансферазы 3A с развитием миелотоксичности. Носители гомозиготных вариантов этого гена имеют высокий риск токсических побочных эффектов при лечении тиопуринами [54], поскольку данный полиморфный вариант является нефункциональным. Обнаружена корреляция между полиморфизмом гена *IL26*, его концентрацией и содержанием бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в крови [89]. Проводилось изучение полиморфизма генов *IL12* и *IL23* у группы пациентов, получающих лечение устекинумабом. Взаимосвязи между особенностями этих генов и ответом на лечение препаратом не обнаружено [83]. Отмечена ключевая роль в аутофагии убихитин-протеасомной системы генов [65]. В настоящее время активно изучаются дефекты врождённого иммунитета при ВЗК, в частности обнаружена недостаточность трансформации моноцитов в макрофаги у пациентов с болезнью Крона. При фагоцитозе адгезивных штаммов кишечной палочки

имеется внутриклеточная репликация этой бактерии в фагоците у пациентов с БК. Персистирование микроорганизмов внутри клетки приводит к поддержанию специфического воспалительного процесса с повышением секреции TNF- $\alpha$  и интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-8 [65].

Работы по исследованию SNP субъединиц *ITGA4* и *ITGB7* ограничены единичными сообщениями и посвящены участию этих полиморфных вариантов в патологии сердечно-сосудистой [7] и нервной систем [51]. Исследования, в которых проводилось изучение роли SNP *TNF $\alpha$*  и *IL10* в развитии ЯК, наиболее широко представлены в литературе, однако носят противоречивый характер. В доступных информационных ресурсах исследований по изучению связи SNP *IL10*, *TNF $\alpha$* , *ITGA4* и *ITGB7* с развитием ЯК у лиц, проживающих на территории Сибири, в том числе у бурят, мы не обнаружили.

## **1.2 Патогенетические и клинические особенности заболеваний у лиц бурятской этнической группы**

В настоящее время в мире большое внимание уделяется изучению особенностей течения заболеваний, в том числе ВЗК, у отдельных этнических групп [57, 71, 103]. Воздействие определённых факторов на одни народности и отсутствие такого влияния на другие этнические группы позволяет оценить их роль и расширить понимание патогенеза разных патологических процессов. С учётом многонациональности России подобные исследования особенно актуальны в нашей стране. Бурятская этническая группа составляет большую часть населения Республики Бурятия, а также Усть-Ордынского и Агинского автономных округов Иркутской области и Забайкальского края [6].

Исторически буряты принадлежат к монгольскому миру и в прошлом находились в составе монгольского государства [9]; данная этнокультура имеет те же корни, что и у монголов [9]. Согласно миграционной теории, буряты появились в Прибайкалье из Восточной Монголии или с Алтая и Джунгарии [4,

16]. Бурятский народ существовал и развивался на территории, которая занимает обширные области вокруг Байкала. Прибайкалье издавна было своеобразной переходной, географически изолированной зоной сибирской тайги и центральноазиатской степи, где на протяжении многих веков находились в сложном взаимоотношении различные племена и народы, происходили важные этнические процессы. Вероятно, процесс формирования бурятского этноса завершился после вхождения Бурятии в состав России, в XVII – начале XVIII века [9]. Окончательное становление произошло во второй половине XIX века [10]. Проживание в течение многих веков на относительно изолированной территории в суровых климатических условиях способствовало формированию характерных анатомо-физиологических особенностей. Как следствие, рядом исследований сообщается о своеобразии клинического течения некоторых заболеваний. Так, анализ течения сердечно-сосудистой патологии в бурятской этнической группе продемонстрировал преобладание частоты удлинения интервала QT на электрокардиограмме среди представителей детского возраста у коренного населения в регионе по сравнению с европеоидами ( $p < 0,05$ ). Известно, что укорочение интервала QT является одним из факторов риска возникновения развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти у детей. Выявлено, что данное состояние регистрировалось у лиц обеих национальностей из семей с анамнезом, отягощённым случаями внезапной сердечной смерти в молодом возрасте [13].

Гестоз – одно из наиболее серьёзных осложнений беременности, характеризующееся повышенным риском неблагоприятного исхода как для матери, так и для плода. И. Б. Фаткуллина и соавт. (2010) выявили, что у буряток симптомы этого состояния развиваются чаще, чем у европеоидов, и проявляются в более ранние сроки беременности. Кроме того, течение беременности чаще осложняется развитием преэклампсии средней и тяжёлой степени ( $p < 0,05$ ) [35].

В Республике Бурятия сложилась этническая специфичность в отношении распространённости сахарного диабета (СД) 1-го типа, который характеризуется ранней инвалидизацией пациентов. По данным официального регистра больных

СД 1-го типа, заболеваемость у бурят составляет 0,73 на 100 000 человек, в то же время у других национальностей, проживающих в Бурятии, – 2,68 на 100 000 человек. В России данный показатель регистрируется на уровне 13,30 на 100 000 населения [33]. Кроме того, для бурят, наряду с невысокой распространённостью СД 2-го типа характерно его более мягкое клиническое течение [3].

Т. П. Бардымова изучала гормонально-метаболические особенности у пациентов с ожирением в бурятской популяции. Сформирована группа пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> ( $n = 39$ ), медиана возраста – 33 [20; 48] года). Все пациенты распределены в зависимости от этнического фактора в группу европеоидов ( $n = 20$ ; медиана возраста – 34 [20; 45] года) и в группу бурят ( $n = 19$ ; медиана возраста – 34 [20; 48] года). Контроль был представлен здоровыми представителями соответствующих этнических принадлежностей: европеоиды ( $n = 22$ ) и буряты ( $n = 19$ ), сопоставимые по полу и возрасту, без ожирения и другой соматической патологии. Помимо анкетного опроса, антропометрических характеристик, проводилось определение лептина, адипокинов и малонового диальдегида в сыворотке крови. В группе пациентов бурятской принадлежности с ожирением установлено повышение лептина и снижение адипонектина относительно контрольной группы ( $75,74 \pm 7,73$  и  $17,75 \pm 2,82$  нг/мл;  $20,97 \pm 2,07$  и  $28,39 \pm 2,30$  нг/мл соответственно). Сравнительный анализ показал повышение лептина и снижение адипонектина у пациентов с ожирением бурятской национальности относительно группы европеоидов с ожирением ( $p < 0,05$ ). Изменения в статусе адипокинов в бурятской группе наблюдались параллельно с накоплением малонового диальдегида в крови относительно европеоидов ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ожирением бурятской принадлежности выявлены разнонаправленные изменения лептина и адипонектина и накопления малонового диальдегида по сравнению с пациентами европейской популяции. Выявленные особенности могут определять своеобразие клинической картины СД 2-го типа и других нарушений, а также могут свидетельствовать о процессах дезадаптации при ожирении у бурят [3].

Исследования Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский центр РАН» подтвердили генетическую основу перечисленных клинических особенностей течения заболеваний и показали невысокое генетическое разнообразие в популяциях народов Восточной Сибири (буряты, эвенки, якуты). Межпопуляционные различия, полученные по совокупности пяти полиморфных локусов, составляют около 1 %. Это может свидетельствовать о невысоком генетическом разнообразии и отсутствии интенсивного притока генов извне, что указывает на значительную генетическую изолированность бурятского этноса [8]. В связи с этим дальнейшее изучение особенностей патогенеза заболеваний, в том числе генетических, на примере данной этнической группы представляется особенно перспективным. Ещё одно исследование, которое подтверждает генетическую самобытность бурятского народа, провели Л. Э. Табиханова и соавт. (2018), которые изучали распределение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков у бурят и европеоидов [25]. Проводилось генотипирование полиморфных вариантов гена цитохрома P450: CYP1A1 (A2455G (\*2C), rs1048943), CYP2D6 (A2549del (\*3), rs35742686 и G1846A (\*4), rs3892097). Исследование проводилось среди телеутов ( $n = 115$ ), восточных ( $n = 132$ ) и западных ( $n = 280$ ) бурят, их метисов ( $n = 56$ ), а также в выборке европеоидов (русских) Восточной Сибири ( $n = 122$ ). Частота варианта CYP1A1\*2C (2455G) составила в выборке восточных бурят 28,8 %, западных бурят – 34,6 %, телеутов – 16,7 %, в выборке метисов бурят – 31,3 %. Среди русского населения Восточной Сибири частота аллеля CYP1A1\*2C (2455G) составила 4,1 %, что соответствует данным по другим европеоидным популяциям. Повышенный по сравнению с русскими, популяционный риск развития заболеваний, вызываемых техногенными загрязнителями (диоксинами и полициклическими ароматическими углеводородами – субстратами цитохрома CYP1A1) прогнозируется как у телеутов, так и в других бурятских подгруппах. Полиморфный вариант CYP2D6\*3 (2549del) не выявлен в трёх выборках коренных сибирских популяций – бурят и телеутов; среди русских его встречаемость составила 0,4 %, в выборке метисов – 2,7 %. Частота аллеля

CYP2D6\*4 (1846A) у восточных и западных бурят составила 5,3 % и 4,3 % соответственно, у телеутов – 7,4 %, среди русских она статистически значимо выше, чем у бурят, – 12 %, у метисов – 9,8 %. Авторы пришли к выводу, что у коренных народов монгольской семьи (коренных жителей Южной и Восточной Сибири – бурят и телеутов) прогнозируются пониженные по сравнению с когортой европейской принадлежности (проживающей на той же территории) риски побочных эффектов лекарственных препаратов, а также онкологических заболеваний, ассоциированных с аллелями CYP2D6\*3 (2549del) и CYP2D6\*4 (1846A) [25].

Клинико-патогенетическое своеобразие ряда патологических процессов любой изолированной этнической группы находится в фокусе исследовательских интересов. В нашем диссертационном исследовании, учитывая, что территория Прибайкалья является исторически ограниченным местом проживания бурят, мы сочли целесообразным изучить особенности течения язвенного колита в этой когорте пациентов.

### **1.3 Роль полиморфизма *TNFA* (*rs1800629*) в патогенезе язвенного колита**

Ген *TNFA* был секвенирован и клонирован в 1985 г.; его нуклеотиды расположены на коротком плече 6-й хромосомы и образуют четыре экзона [20]. Имеются данные о взаимосвязи SNP *TNFA* с количеством его продукции. Изучена роль нескольких SNP этого гена, в том числе *TNFA* (*rs1800629*), в патогенезе ВЗК [17, 20, 81].

Публикации из Европы и Северной Америки с учётом этнических особенностей представлены в единичных исследованиях [137]. А. Vatay et al. (2003) изучали SNP *TNFA* (*rs1800629*) с определением уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у пациентов с ВЗК из Венгрии [124]. В исследование включены лица с БК ( $n = 74$ ) и ЯК ( $n = 50$ ). Группу сравнения составили здоровые добровольцы ( $n = 138$ ). При обработке результатов выявлено,

что SNP *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* статистически значимо реже встречался среди больных с ВЗК, чем в группе контроля ( $p = 0,0009$ ). *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* выявлен у 15 % пациентов с БК и у 18 % лиц с ЯК, что оказалось значительно реже по сравнению со здоровым населением (33 %;  $p = 0,0035$  и  $p = 0,036$  соответственно). Корреляций фенотипических особенностей с носительством полиморфизма *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* в венгерской когорте пациентов не выявлено. При подсчёте среднего уровня медианы СРБ обнаружено значительное повышение СРБ в активную фазу заболевания по сравнению с периодом ремиссии у носителей полиморфного варианта *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *A* ( $p = 0,002$ ) [124].

S. Cucchiara et al. (2007) проводили исследование в Италии с участием пациентов с ЯК ( $n = 186$ ) и БК ( $n = 434$ ). Контроль представлен здоровыми добровольцами ( $n = 340$ ). Изучена связь полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) и ВЗК. Частота аллеля *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *A* оказалась значительно выше как у пациентов с БК (15 %; отношение шансов (ОШ) – 2,79;  $p < 0,01$ ), так и у пациентов с ЯК (11 %; ОШ = 1,96;  $p < 0,003$ ) по сравнению с контрольной группой (6 %). Носители этого аллеля с ЯК составляли 19 % (ОШ = 1,86;  $p = 0,015$ ) по сравнению с 11 % в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *AA* играет важную роль в развитии ВЗК [116].

В пилотное исследование из Чехии (Sýkora J. et al., 2006) включена когорта детей от 8 до 18 лет, которую составили пациенты с БК ( $n = 46$ ) и ЯК ( $n = 36$ ) [134]. Контрольная группа представлена здоровыми детьми ( $n = 82$ ). Авторы оценивали влияние *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) на воспалительную активность ВЗК: определяли СРБ, рассчитывали педиатрический индекс Беста (PCDAI, Pediatric Crohn's Disease Activity Index), индекс Truelove и анализировали клинические проявления ВЗК. Важно, что дети родились и наблюдались в одном регионе и принадлежали к одной этнической группе, как и здоровые добровольцы. В группе пациентов выявлены существенные различия между средним уровнем СРБ ( $p < 0,05$ ) и активностью заболевания ( $p < 0,001$ ), связанные с полиморфизмом *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA*. Обнаружено, что *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* связан с интенсивностью воспалительного процесса при ЯК [134].

Таким образом, в большинстве работ из Европы сообщается о повышении распространённости *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* среди пациентов с ЯК. В то же время положительные взаимосвязи между клиническими проявлениями заболевания и *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) выявлены в исследованиях из Венгрии и Чехии. Причина противоречивых опубликованных результатов, возможно, кроется в малой величине выборки и генетической неоднородности групп в исследованиях. Только в единичных работах проводился учёт этнической принадлежности исследуемых.

N. Naderi et al. (2014) оценивали взаимосвязь частоты встречаемости SNP *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) с фенотипическими особенностями ВЗК в иранской популяции. В исследование «случай-контроль» включили пациентов с ЯК ( $n = 156$ ), БК ( $n = 50$ ) и здоровых добровольцев ( $n = 200$ ), сопоставимых по полу и возрасту. Взаимосвязи *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) с ВЗК не обнаружили [52]. Другие группы авторов из Ирана (Bonyadi M. et al., 2014) и Турции (Celik Y. et al., 2006) получили подобные результаты в работах с аналогичным дизайном [64, 145].

В исследование, проведённом в Марокко N. Senhaji et al. (2016), включены пациенты с ВЗК ( $n = 199$ ) и здоровые добровольцы ( $n = 311$ ). Авторы рассматривали взаимосвязь ряда SNP генов, кодирующих ключевые цитокины в патогенезе ВЗК, в том числе и полиморфные варианты *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) с фенотипическими проявлениями этих нозологий. Установлено, что *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *AA* встречался чаще у больных с ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами (30,16 % против 16,72 %;  $p = 0,0005$ ; ОШ = 2,15; 95% ДИ: 1,39–3,32) с большей распространённостью аллелей *AA/AG* по сравнению с *GG* (ОШ = 1,85, 95% ДИ: 1,07–3,21;  $p = 0,02$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы гена *TNF $\alpha$*  играют роль в развитии ВЗК у марокканских пациентов [50]. В исследование с подобным дизайном из Саудовской Аравии включены пациенты с ЯК ( $n = 84$ ) и БК ( $n = 95$ ) [53]. Контроль представлен здоровыми добровольцами ( $n = 200$ ) и был сопоставим по возрасту и полу. Генотип *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* ассоциировался с риском предрасположенности к ВЗК по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ: 1,66–4,45), в то время

как аллель *G* и генотип *GG* встречались реже у саудовских пациентов ( $p < 0,001$ ). На основании этого авторы пришли к выводу, что носители генотипа *GA* более восприимчивы к развитию ВЗК. При стратификации больных ВЗК на подгруппы ЯК и БК отмечена практически идентичная картина при каждой нозологии. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма *TNFA* не зависели от пола или типа ВЗК (семейного или спорадического) [53]. По данным исследований из стран Ближнего Востока, у пациентов с ЯК продемонстрирована положительная корреляция частоты *TNFA* (*rs1800629*) с ЯК в двух исследованиях из четырёх. Наличие ассоциации упомянутого SNP с клиническими проявлениями ЯК не подтвердилось [48, 50, 52, 53, 64, 145].

Несколько исследований проведено в Китае по изучению роли SNP *TNFA* в развитии ВЗК. В исследование Y. Song et al. (2005) включён 131 пациент этнической группы Хань, которая занимает первое место по численности среди народов Земли (19 %) и составляет 92 % от общего населения Китая [63]. Авторы оценивали роль полиморфизма гена *TNFA* (*rs1800629*) в патогенезе ВЗК. Показано, что частота аллеля *TNFA* (*rs1800629*) *A* в группе с ЯК составила 8,7 %, что значительно выше, чем в группе контроля – 2,0 % ( $p < 0,001$ ). В то же время не выявлено взаимосвязи частоты полиморфизма *TNFA* (*rs1800629*) с возрастом, полом, активностью заболевания [63]. Q. Cao et al. (2006) сообщили об аналогичных результатах, полученных при исследовании неродственных пациентов ( $n = 110$ ) этой же этнической группы [80]. Учёными из Японии H. Sashio et al. (2002) сообщалось о связи аллеля *A* с развитием ЯК ( $n = 106$ ; ОШ = 4,76; 95% ДИ: 1,53–14,74;  $p < 0,01$ ) [115].

Изучение роли полиморфизма гена *TNFA* (*rs1800629*) в развитии ЯК проведено в метаанализе Z. Lu et al. (2008) [66]. Проанализированы 7 европейских, 2 американских и 6 азиатских исследований, включая 4 работы из Южной Азии. Авторами не обнаружено связи между распространённостью ЯК и частотой SNP *TNFA* (*rs1800629*) *GA* в общей популяции (ОШ = 1,28; 95% ДИ: 0,84–1,96;  $p = 0,25$ ). При стратификации данных по регионам выявлена статистически значимая взаимосвязь между полиморфизмом *TNFA* (*rs1800629*)

GA и распространённостью ЯК в Южной Азии (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,08–4,77;  $p = 0,03$ ). В исследованиях из Европы (ОШ = 0,85; 95% ДИ: 0,42–1,71;  $p = 0,65$ ) и Восточной Азии (ОШ = 1,64; 95% ДИ: 0,98–2,74;  $p = 0,06$ ) ассоциации между полиморфизмом *TNFA* (*rs1800629*) и распространённостью ЯК не выявлено. В группе исследований из Южной Азии авторы пришли к выводу, что генотип *TNFA* (*rs1800629*) GA характеризуется значительным риском развития ЯК [66]. Интересная работа по изучению роли полиморфизма *TNFA* в популяции населения Кентербери (Новой Зеландии) представлена L. R. Ferguson et al. (2008). Образцы ДНК пациентов с БК ( $n = 388$ ), ЯК ( $n = 405$ ) и неопределённым колитом ( $n = 27$ ) скринировали на наличие полиморфизма *TNFA* (*rs1800629*) GA. Контроль был представлен здоровыми добровольцами без сопутствующей патологии ЖКТ ( $n = 201$ ). В представленную когорту участников исследования включены только европеоиды. Оказалось, что пациенты, несущие аллель *TNFA* (*rs1800629*) GA, имели статистически значимый риск развития тотального язвенного колита (ОШ = 1,91;  $\chi^2 = 17,36$ ;  $p \leq 0,0001$ ) и повышенный риск необходимости колэктомии в 1,57 раза (ОШ = 1,57;  $\chi^2 = 4,34$ ;  $p < 0,037$ ). Проведённый авторами метаанализ 16 исследований из разных частей мира показал 8 положительных и 8 отрицательных результатов по вкладу исследуемых аллелей и риск развития ВЗК, что, несомненно, обуславливает необходимость дальнейших углублённых исследований [131]. Мировые данные по изучению роли *TNFA* (*rs1800629*) GA в патогенезе ЯК иногда противоположны в разных этнических популяциях, однако остаётся несомненным его вклад в патогенез этих заболеваний. Интересно, что положительная ассоциация *TNFA* (*rs1800629*) GA с заболеваемостью ЯК статистически значимо продемонстрирована исследованиями у жителей Восточной Азии, в то время как у европейцев и представителей Ближнего Востока она подтверждается отдельными сообщениями. Согласно полученным данным, доказана важная роль *TNFA* (*rs1800629*) GA в этиологии ЯК. Противоречивость полученных результатов, возможно, объясняется генетической неоднородностью исследуемых групп пациентов, поскольку только в единичных публикациях сообщается о подборе резидентов с учётом однообразия этнических

принадлежностей. Для более глубокого понимания роли SNP исследуемых генов в этиопатогенезе ВЗК, поиска новых мишеней для подбора персонализированной лекарственной терапии необходимо продолжение исследований среди генетически однородных этносов в разных географических зонах.

#### 1.4 Роль полиморфизма гена *IL10* в патогенезе язвенного колита

Ген *IL10* расположен на хромосоме 1 в 1q31-32, содержит четыре интрона и пять экзонов; существует множество его полиморфных вариантов [133]. Наиболее известны несколько SNP гена *IL10*, которые локализуются в проксимальной и дистальной его частях. Сообщается, что генетические варианты *IL10* (*rs1800896*) A/G, (*rs1800871*) T/C вовлечены в темп транскрипции *IL10* и непосредственно влияют на его уровень продукции и экспрессии [47]. Полиморфизмы *IL10* (*rs1800896*) G, (*rs1800871*) C связаны с повышенным уровнем продукции IL-10 [133], в то время как гаплотипы ACC и ATA демонстрируют средний и низкий уровни транскрипции гена *IL10* [45, 67, 133]. Большое внимание исследователей направлено на изучение SNP гена *IL10* и его рецептора как предикторов течения ЯК. В ряде исследований выявлена связь между низким уровнем секреции IL-10 и тяжёлым течением ЯК с дебютом заболевания в раннем возрасте [61, 70]. В последнее время подтверждена связь SNP гена *IL10* в патогенезе ревматоидного артрита, псориаза, ревматической болезни сердца, системной красной волчанки и других иммунных заболеваний [41, 96, 110, 130, 148].

Z. Lin et al. (2017) провели пилотное исследование с изучением роли полиморфизма *IL10* в патогенезе ВЗК, в которое были включены пациенты с БК ( $n = 74$ ) и ЯК ( $n = 48$ ); средний возраст исследуемых составил 51 год. Здоровые добровольцы ( $n = 172$ ) составили группу сравнения. Результаты показали, что генотип *IL10* (*rs1800896*) статистически значимо связан с повышенным риском возникновения ВЗК (ОШ = 1,753; 95% ДИ: 1,190–2,643;  $p = 0,005$ ). Однако вклад каждой нозологии в эти ассоциации остается неизвестным. Данные пилотного

исследования на взрослых вдохновили авторов на работу с аналогичным дизайном среди детского населения. В основную группу включены дети с БК ( $n = 136$ ) и ЯК ( $n = 23$ ). Здоровые лица составили группу сравнения ( $n = 129$ ). В данной когорте не выявлено ассоциаций *IL10* (*rs1800896*) с ВЗК. В публикации не сообщается об изучении взаимосвязей упомянутого SNP с фенотипическими проявлениями заболевания. Известно, что этническая однородность имеет большое значение в генетических исследованиях. С этой точки зрения, для окончательного понимания ситуации в регионе требуются исследования на более крупной выборке коренного населения со стратификацией основных групп по нозологиям [76, 135].

В публикациях ряда авторов с Южно-Американского континента большое внимание уделяется исследованию связи гена *IL10* с раком желудка, ишемической болезнью сердца, осложнениями сахарного диабета и другими патологическими состояниями [88, 94, 114, 140]. В доступных источниках мы выделили одну работу, которая посвящена изучению взаимосвязи *IL10* (*rs1800896*) с ВЗК. Исследование проводилось в Мексике и включало 44 пациентов с ВЗК [79]. Здоровые добровольцы составили группу контроля ( $n = 75$ ). Обнаружено, что гомозиготы с генотипом *IL10* (*rs1800896*) *A* встречались значительно реже среди пациентов с ВЗК, чем гетерозиготы ( $p < 0,01$ ). У гетерозиготных лиц с *IL10* (*rs1800896*) выявлена статистически значимо повышенная встречаемость ВЗК ( $p < 0,01$ ). В то же время об ассоциациях упомянутого полиморфизма с тяжестью течения заболеваний не сообщалось. Таким образом, авторы подтвердили наличие ассоциаций *IL10* (*rs1800896*) с частотой встречаемости ВЗК в мексиканской популяции. Известно, что существуют клиничко-патогенетические различия между ЯК и БК [152, 153]. В связи с этим полученные результаты вызывают интерес к исследованиям с аналогичным дизайном у пациентов, распределённых в группы по нозологиям.

Результаты исследований, проведённых европейскими центрами, являются самыми многочисленными (7 из 16 доступных для анализа литературных источников). Данный факт отражает наиболее активную научную деятельность в

изучении роли генетики в этиологии и патогенезе ВЗК, в том числе генотипов *IL10* (*rs1800896*) и *IL10* (*rs1800871*). L. Fernandez et al. (2005) изучали роль *IL10* (*rs1800896*) и *IL10* (*rs1800871*) в развитии и течении ВЗК. Также в публикации освещается исследование гена *IL10-RA*, кодирующего рецептор к IL-10 в испанской популяции с ВЗК [69, 97]. Генотипирован биоматериал пациентов с ЯК ( $n = 242$ ) и БК ( $n = 228$ ). В группу сравнения включены здоровые добровольцы без сопутствующей патологии ЖКТ ( $n = 138$ ). Результаты показали, что среди пациентов с ЯК ассоциаций полиморфизма *IL10* (*rs1800896*) и *IL10* (*rs1800871*) ни с частотой, ни с фенотипическими проявлениями не встречалось. P. Castro-Santos et al. (2006) в исследование с аналогичным дизайном на испанской когорте включили пациентов с ЯК ( $n = 99$ ) и БК ( $n = 146$ ) [144]; группу сравнения составили здоровые добровольцы ( $n = 343$ ). Результаты продемонстрировали повышенную частоту встречаемости стероидозависимых форм ВЗК среди пациентов с ЯК, носителей SNP *IL10* (*rs1800896*) AA ( $p < 0,0001$ ). С помощью многомерного анализа исследован вклад генотипа *IL10* (*rs1800896*) и клинических признаков в возникновение стероидозависимого статуса. Выявлено, что носительство *IL10* (*rs1800896*) AA коррелировало с развитием стероидозависимых форм ЯК ( $p = 0,01$ ). Однако R. Lopez-Hernandez et al. (2015) на когорте испанских пациентов не получили схожих результатов [121]. В выборке пациентов из Италии авторами исследованы два SNP *IL10* (*rs1800896*), *IL10* (*rs1800871*) в промоторе *IL10* у пациентов с ЯК ( $n = 203$ ) и у группы сравнения ( $n = 391$ ) [98]. Обнаружено, что аллель *IL10* (*rs1800896*) A статистически значимо чаще встречался у пациентов с ЯК, чем в группе контроля ( $p = 0,00003$ ). Полиморфный вариант *IL10* (*rs1800871*) TC не ассоциировался с ЯК. Гаплотипы *IL10* (*rs1800896*) A, *IL10* (*rs1800871*) C и *IL10* (*rs1800871*) T, которые, как сообщается, имеют сниженную активность промотора, встречались значительно чаще у пациентов с ЯК, чем в группе сравнения ( $p = 0,0004$ ). После гендерной стратификации авторы обнаружили статистически значимую разницу в частотах *IL10* (*rs1800896*) A ( $p = 0,00004$ ) только между пациентками с ЯК и контрольной группой. Такой же результат был получен для гаплотипов *IL10* (*rs1800896*) A, *IL10* (*rs1800871*) C,

*IL10* (*rs1800896*) *A* и *IL10* (*rs1800871*) *T* ( $p = 0,0006$ ) [98]. Согласно приведённым данным, продемонстрированы гендерные особенности, связанные с заболеваемостью ЯК. Установлено, что женщины с SNP *IL10* *AG/AA* и *AC/AT* имели повышенный риск развития ЯК в более молодом возрасте. Полученные данные авторы связывают со сниженной секрецией IL-10, которая ассоциирована с SNP *IL10* (*rs1800896*) *A* и с подавляющим влиянием эстрогенов на синтез IL-10.

В исследовании на итальянской популяции пациентов M. Girardelli et al. (2018) проводилось изучение генетического профиля резидентов с дебютом ВЗК в раннем возрасте. Проведено прямое секвенирование 94 вариаций генов, которые связаны с ВЗК, в том числе полиморфного варианта гена *IL10* (*rs1800896*) *A*. Результаты исследования подтвердили связь генетических вариаций *IL10* с ВЗК, однако ассоциаций с ранним возрастом дебюта этих заболеваний не выявили [78].

Из стран Восточной Европы мы отобрали две публикации по теме обзора. D. Mijac et al. (2016) исследовали связь полиморфизма гена *IL10* с ВЗК на примере сербской когорты пациентов с БК ( $n = 99$ ) и ЯК ( $n = 55$ ); группа сравнения была сформирована из здоровых добровольцев ( $n = 255$ ). Согласно полученным данным, связи полиморфизма в промоторной области гена *IL10* (*rs1800896*) *GA* и *IL10* (*rs1800871*) *CT* ни с одной формой ВЗК не выявлено [141]. Таким образом, из 7 исследований, которые были проведены в Европе, роль генотипа *IL10* (*rs1800896*) *AA* в развитии ВЗК подтверждается в трёх. Не только сообщается о связи данного полиморфизма с распространённостью ЯК, но также выявлена связь с тяжестью течения заболеваний. Впервые обнаружены гендерные ассоциации *IL10* (*rs1800896*) у пациентов с ВЗК.

В ближневосточном регионе также проводилось изучение роли *IL10* (*rs1800896*) в патогенезе ЯК. Y. Celik et al. (2006) исследовали роль ряда генов, в том числе *IL10* (*rs1800896*) и *IL10* (*rs1800871*), в развитии ВЗК в Турции. В исследование включены пациенты с ЯК ( $n = 120$ ) и БК ( $n = 70$ ); контрольную группу составили здоровые лица ( $n = 105$ ). Статистически значимых различий с частотой встречаемости упомянутого полиморфизма и тяжестью течения ВЗК не

обнаружено. Авторы пришли к выводу, что *IL10 (rs1800896) GA* не является фактором риска развития ВЗК у турецких пациентов [64].

Е. Al-Meghaiseeb et al. (2016) исследовали связь SNP *IL10 (rs1800896) GA*, *IL10 (rs1800871) CT* с ВЗК у пациентов из Саудовской Аравии. В исследование включены саудовские подданные с ВЗК ( $n = 179$ ); контроль представлен здоровыми лицами ( $n = 200$ ) [53]. В основную группу входило 20 семейных и 159 спорадических случаев ВЗК: БК ( $n = 95$ ) и ЯК ( $n = 84$ ); средний возраст составил 32 и 34 года соответственно. Здоровые добровольцы включены в группу контроля ( $n = 200$ ), которые были сопоставимы по возрасту и этнической принадлежности. Выявлено значительное повышение частоты генотипа *IL10 (rs1800896) GG* ( $p = 0,02$ ) у пациентов с ВЗК (15,08 %) по сравнению с представителями контрольной группы (17,5 %). В то же время гомозиготный вариант *AA* встречался значительно реже ( $p = 0,02$ ) у пациентов с ВЗК (9,50 %) по сравнению с контролем (17,50 %). Гетерозиготный вариант *IL10 (rs1800896) GA* с одинаковой частотой встречался у пациентов и добровольцев ( $p = 0,99$ ). Результаты генотипирования стратифицированы по группам БК и ЯК. Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между ЯК и контролем не обнаружено. Частота *IL10 (rs1800871) CC* составляла 33,52 % у пациентов с ВЗК по сравнению с 41,50 % в группе сравнения, в то время как генотип *CT* составлял 38,12 % у пациентов с ВЗК по сравнению с 48,50 % в контроле. Не выявлено различий в частоте встречаемости гомозиготного генотипа *TT* среди пациентов с ВЗК и у здоровых лиц (10,61 % против 10,00 %). Встречаемость *IL10 (rs1800871) CT* не различалась среди основной и контрольной групп. Авторы пришли к выводу, что *IL10 (rs1800896) GA* влияет на повышение риска развития ВЗК. В то же время связи *IL10 (rs1800871) CT* с этими нозологиями у саудовского населения не выявлено [53]. Ценность этого исследования обусловлена генетической однородностью [49] населения Ближнего Востока и числом обследованных лиц. Такая особенность общества сформировалась в результате традиционного уклада жизни и большого количества междоусловных браков. С этой точки зрения, генетические

исследования с участием представителей данной этнической группы весьма интересны и информативны.

Т. Kim et al. (2003) у корейской когорты пациентов исследовали роль полиморфизма гена *IL10* в патогенезе ЯК ( $n = 91$ ); группу сравнения составили здоровые добровольцы ( $n = 200$ ). Проведено сравнение генотипов и аллельных частот между пациентами и контролем. При обработке результатов статистически значимых различий частот полиморфизмов в промоторной области *IL10* между больными ЯК и добровольцами авторы не выявили ( $p > 0,05$ ) [150]. Н. Lv et al. (2014) опубликовали обзор литературы, в котором изучено участие полиморфизмов гена *IL10* в развитии ВЗК, включая ЯК. Проанализировано 15 исследований (3693 пациентов и 4574 здоровых добровольца). Обнаружено, что С-аллельные носители полиморфизма *IL10* (*rs1800871*) *CT* подвергались повышенному риску развития ВЗК (ОШ = 1,0934; 95% ДИ: 1,004–1,190). Полиморфизм *IL10* (*rs1800896*) *GA* показал значительную связь с БК, для генотипа *GG* + *GA* ОШ = 1,278 (95% ДИ: 1,004–1,627), для генотипа *GG* – ОШ = 1,238 (95% ДИ: 1,027–1,492) по сравнению с генотипом *AA* у всех испытуемых. Европеиды с SNP *IL10* (*rs1800871*) *CT* чаще подвергались развитию ЯК (*CC* и *CT* + *TT*: ОШ = 1,188; 95% ДИ: 1,019–1,385). Авторы пришли к выводу, что имеется чёткая связь между полиморфизмами *IL10* (*rs1800896*) *GA* и *IL10* (*rs1800871*) *CT* и риском возникновения ВЗК [49].

Группа учёных из Китая L. Zou et al. (2014) в метаанализе оценили наличие связи SNP *IL10* (*rs1800896*) *GA*, *IL10* (*rs1800871*) *CT* с ВЗК. Из электронных баз данных отобраны 17 исследований с общим числом пациентов 4132; 5109 человек составили группу сравнения. Результаты показали статистически значимую ассоциацию *IL10* (*rs1800871*) *CT* с ЯК (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 1,03–1,31 и ОШ = 1,19; 95% ДИ: 1,03–1,38). Участие *IL10* (*rs1800896*) *GA* в развитии ЯК не подтвердилось. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм *IL10* (*rs1800871*) *CT* участвует в этиологии ЯК [136]. Ещё один отобранный нами метаанализ по теме обзора проведён Н. Wu et al. (2016), где авторы проанализировали 7 исследований с общим количеством пациентов 1890; в группу контроля включено 2929

здоровых лиц. Результаты не подтвердили связи между *IL10* (*rs1800871*) *CT* и ВЗК (*TT* и *CC*: ОШ = 0,81, 95% ДИ: 0,64–1,04). В анализе подгрупп по национальности SNP *IL10* (*rs1800871*) *CT* не был связан с ВЗК ни у азиатов, ни у европеоидов не обнаружено статистически значимых ассоциаций упомянутого полиморфизма с ЯК [122].

Результаты проведённого обзора показали повышенную частоту встречаемости ЯК среди носителей SNP *IL10* (*rs1800896*) *AA*. Аналогичные данные продемонстрированы в публикации из Саудовской Аравии, но не подтверждаются работами из азиатских стран. Положительные ассоциации *IL10* (*rs1800871*) *CT* с распространённостью ЯК представлены в единичных сообщениях из Европы, с Ближнего Востока и в ряде исследований из азиатских стран. Связь *IL10* (*rs1800871*) *CT* с фенотипом ВЗК не подтверждается работами, включёнными в обзор. Изложенные данные даже в пределах одной популяции нередко носят противоречивый характер. Возможно, разночтения обусловлены этнической гетерогенностью групп в рассматриваемых когортах. В качестве дальнейших научных исследований, направленных на представление более глубокого понимания реализации генетической информации с учётом этнической принадлежности, представляется интересным проведение работ с включением генетически однородных представителей, проживающих длительное время в одних географических и климатических условиях.

### **1.5 Значение полиморфизмов *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*), *ITGB7* (*rs11574532*) в развитии иммуновоспалительных заболеваний**

Молекулы адгезии играют решающую роль в межклеточных взаимодействиях, которые необходимы для рекрутирования циркулирующих иммунных клеток из сосудистой сети в местные ткани. Особенно важным в этом отношении является семейство интегринов, которое опосредует прочную адгезию между лейкоцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками слизистой

оболочки. Процесс транспорта иммунных клеток начинается со связывания интегрина с компонентами внеклеточного матрикса и специфическими рецепторными молекулами [55].

Наиболее важную роль в миграции иммунных клеток в очаг воспаления играют LFA-1 ( $\alpha L\beta 2$ ),  $\alpha 4\beta 7$  и  $\alpha E\beta 7$ , которые экспрессируются только на поверхности лейкоцитов. В частности, LFA-1 имеет ключевое значение в формировании иммунологического синапса. Процесс хоминга лимфоцитов осуществляется при помощи  $\alpha 4\beta 7$  посредством связывания с MAdCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток ЖКТ. Молекула  $\alpha E\beta 7$  участвует в удержании лимфоцитов в слизистой оболочке, которая связывает E-кадгерин на эпителиальных клетках кишечника [85, 82, 95, 126].

Быстрый прогресс в знаниях о болезнях и биотехнологии, а также создание новых препаратов, которые селективно и эффективно воздействуют на молекулы адгезии, ещё раз демонстрируют важную роль интегринов в развитии иммуноопосредованных заболеваний. В связи с этим в настоящее время растёт количество публикаций, которые посвящены SNP генов, кодирующих молекулы интегринов как возможные генетические предикторы течения заболеваний [55, 73, 95, 149].

В исследовании Y. Luo et al. (2017) включено 25 305 участников с целью изучения генетических ассоциаций с ВЗК. После экспериментальной части, проведён метаанализ, в результате которого размер выборки увеличился до 59 957 человек. Секвенировано 215 полиморфизмов, в том числе 3 локуса, которые кодировали гены интегринов, отмеченные как важные терапевтические мишени при ВЗК. Обнаружено, что полиморфные варианты коррелировали с изменениями экспрессии в ответ на иммунный стимул в двух генах (*ITGA4* и *ITGB8*) и в ранее изученных локусах (*ITGAL* и *ICAM1*). Во всех четырёх случаях аллель, увеличивающий экспрессию, также увеличивал риск заболеваний. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты демонстрируют новые генетические ассоциации с развитием ВЗК [73].

Известно, что транспорт иммунных клеток в центральной нервной системе (ЦНС) является ключевым механизмом в нейродегенерации и прогрессировании болезни Альцгеймера, который осуществляется интегринами. В связи с этим V. Durmanova et al. (2018) изучали полиморфизмы гена *ITGA4*, в том числе *ITGA4 (rs114367) AG*, как возможные генетические факторы риска развития болезни Альцгеймера. В исследование включено 104 пациента из Словакии с поздним началом заболевания. Группу контроля составили 206 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами. Анализ распределения аллелей *ITGA4* демонстрировал значительно более высокую частоту носителей *ITGA4 (rs114367) AG* в группе пациентов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Полученные данные продемонстрировали новые ассоциации *ITGA4 (rs114367) AG* и его возможный вклад в развитие болезни Альцгеймера [112].

M. J. Zarzuelo Romero et al. (2021) провели анализ публикаций, посвящённых изучению фармакогеномики биологическими препаратами при лечении рассеянного склероза. Результаты показали, что ряд SNP, в том числе *ITGA4*, могут быть использованы в будущем в качестве прогностических маркеров терапевтического ответа на новые методы лечения рассеянного склероза. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования с увеличением объёма выборки [100, 143].

Иммуноопосредованное отторжение сердечного трансплантата остаётся нерешённой проблемой в современной трансплантологии. L. Núñez et al. (2019) изучали роль ряда SNP гена *ITGA4* в патогенезе отторжения сердечного трансплантата у 23 пациентов [42]. Группу контроля составили 23 добровольца без развившегося осложнения. Анализ результатов демонстрировал связь SNP *ITGA4 ACT* с отторжением сердечного трансплантата. Кроме того, лица с SNP *ITGA4 AGT* и развившимся отторжением имели статистически значимо низкие уровни *ITGA4* в сыворотке по сравнению с носителями полиморфного варианта *CAC* группы контроля. Авторы пришли к выводу, что полиморфизмы в генах, связанных с биологией В-клеток, могут играть важную роль в развитии

отторжения сердечного трансплантата. Фактически гаплотип *AGT* в гене *ITGA4* потенциально может увеличивать риск отторжения.

Проведённые исследования подтверждают роль SNP интегринов в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний. Остаются неясными пусковые механизмы и условия реализации генетической информации. Исследования SNP интегринов при ВЗК представлены единичными публикациями с ограниченным объёмом выборки. Подобные работы у разных этнических групп позволят углубить знания в фармакогеномике ВЗК, что особенно актуально в условиях персонафицированной медицины.

## **1.6 Возможности прогнозирования риска неблагоприятных исходов язвенного колита**

Несмотря на достигнутые успехи в лечении и диагностике язвенного колита, проблема прогнозирования появления осложнений язвенного колита сохраняет свою актуальность. R. S. Dalal et al. (2019) [40] в ретроспективном исследовании проанализировали клинические карты пациентов ( $n = 115$ ), которым была выполнена колпроктэктомия (КПЭ) по поводу резистентного течения заболевания. Лица, получающие консервативное лечение, составили группу контроля ( $n = 325$ ). Клинические данные оценивались за 1–12 месяцев до операции или визита в клинику для обеих групп. Авторы случайным образом отобрали две трети пациентов для разработки модели прогнозирования риска колпроктэктомии с использованием многопараметрической логистической регрессии. Часть участников исследования зарезервирована для проверки модели. Выявлено, что альбумин, значение шкалы Мейо  $> 5$ , высокая эндоскопическая активность заболевания и использование глюкокортикостероидов в течение 6 месяцев являлись предикторами риска колпроктэктомии. Площади под кривой для многопараметрической модели составляли 0,94 (95% ДИ: 0,92–0,95) и 0,92 (95% ДИ: 0,89–0,95) для тестовой и проверочной когорт соответственно.

Включение факторов риска в веб-приложение позволило обеспечить удобный расчёт риска КПЭ у пациентов. Авторы сообщили, что разработанная модель в форме приложения представляется удобной для определения риска колпроктэктомии при язвенном колите.

U. C. Ghoshal et al. (2020) изучали предикторы ответа на медикаментозную терапию с помощью однофакторного анализа, многомерного линейного анализа главных компонент и нелинейной искусственной нейронной сети на примере пациентов с тяжёлой формой ЯК ( $n = 263$ ). Обнаружено, что из 263 пациентов 231 (87,8 %) ответили на начальную консервативную терапию, которая включала пероральный приём преднизолона ( $n = 14$ ; 5,3 %), внутривенное введение гидрокортизона ( $n = 238$ ; 90,5 %), внутривенное введение циклоспорина ( $n = 9$ ; 3,4 %) и инфликсимаба ( $n = 2$ ; 0,7 %). Резистентная форма заболевания выявлена у 32 (12,1 %) человек; в 4 (1,5 %) случаях зафиксирован летальный исход. У лиц с резистентной формой ЯК сроки госпитализации были выше по сравнению с пациентами, у которых отмечался ответ на проводимую терапию. Выявлено, что наличие осложнений, потребность в применении циклоспорина, низкий уровень гемоглобина, тромбоцитов, альбумина, сывороточного калия и более высокие значения С-реактивного белка являлись предикторами резистентной формы ЯК ( $p < 0,05$ ). Гемоглобин и альбумин оказались наиболее сильными прогностическими факторами развития резистентности к консервативному лечению. Авторы пришли к выводу, что прогнозирование ответа на медикаментозное лечение ЯК возможно с помощью методов линейного и нелинейного моделирования. Сывороточный альбумин и гемоглобин являются важными прогностическими факторами риска развития резистентности к медикаментозной терапии [119].

Важность выбора стратегии лечения в дебюте ЯК не оставляет сомнений в мировом сообществе специалистов, занимающихся ВЗК. M. Mosli et al. (2019) оценили влияние выбора исходного лечения в соответствии с профилем риска на 5-летние исходы заболевания [56]. Участникам исследования определён риск неблагоприятного исхода ЯК на основе наличия или отсутствия предикторов тяжёлого течения заболевания в течение первых 6 месяцев после постановки

диагноза. Для расчёта риска тяжёлого течения ЯК учитывали эндоскопическую активность средней и тяжёлой степени, потребность в стероидах, протяжённость поражения. В исследование включено 108 пациентов, у 73 % определён высокий риск неблагоприятного исхода. Пятилетний риск колэктомии не был статистически значимо выше у пациентов, идентифицированных как группа «высокого риска», по сравнению с пациентами, которые относились к группе «низкого риска» (ОШ = 0,86; 95% ДИ: 0,24–3,1;  $p = 0,81$ ). Колэктомия была статистически значимо предсказана по дискордантности ( $p = 0,039$ ), артриту ( $p = 0,007$ ), исходной частоте стула ( $p = 0,019$ ), применению адалимумаба в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза ( $p = 0,006$ ) и гангренозной пиодермии ( $p = 0,049$ ). Авторы пришли к выводу, что среди традиционных клинических параметров несоответствие между начальным риском и выбором лечения являлось важным предиктором исходов заболевания [56].

В России работы по прогнозированию осложненного течения ЯК носят единичный характер. Н. С. Коротаева (2009) изучала структуру мембраны эритроцитов у пациентов после колпроктэктомии ( $n = 8$ ) и у лиц, получающих консервативную терапию ( $n = 55$ ). Выявлено повышение уровня мембранно-связанного гемоглобина у всех пациентов, что демонстрировало степень повреждения мембран эритроцитов (у здоровых лиц – 5–6 %). На фоне проведения стандартной базисной терапии в группе неосложненного лечения зафиксировано статистически значимое снижение уровня мембранно-связанного гемоглобина, однако нормальных значений этот показатель не достигал. У пациентов в послеоперационном периоде отмечена лишь тенденция к его нормализации, таким образом, полноценного восстановления структуры белковой компоненты мембраны не происходило. Показатель сорбционной способности эритроцита (накопление на мембране эритроцита продуктов перекисного окисления липидов, белков и флавиновых дегидрокиназ), характеризующий состояние премембранного слоя и липидного бислоя мембраны, у пациентов обеих групп статистически значимо отличался от нормальных цифр ( $p < 0,05$ ). В группе оперативного лечения в предоперационном периоде установлено

статистически значимое повышение уровня сорбционной способности эритроцита (59,85 (56,25–60,95) %) по сравнению с пациентами группы консервативной терапии, где данный показатель составил 47,10 (39,60–51,20) % и статистически значимо снижался ( $p = 0,04$ ) в послеоперационном периоде (колэктомия, колпроктэктомия). Выявленные положительные корреляционные связи сорбционной способности эритроцита со степенью тяжести острой атаки ЯК ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,000002$ ) с протяжённостью поражения толстой кишки ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,023$ ), эндоскопическими проявлениями ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,03$ ), гистологической активностью ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,03$ ), индексом интоксикации ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,0006$ ), уровнем суммарного метаболического пула ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,03$ ) и уровнем окисленных адениловых нуклеотидов ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,00003$ ) позволяют рассматривать сорбционную способность эритроцита как интегральный показатель оценки тяжести эндогенной интоксикации и активности патологического процесса. Авторы пришли к выводу, что повреждение премембранного слоя, белковой и липидной компонентов клеточной мембраны, обусловленное избыточным накоплением в крови токсических продуктов, характеризует степень тяжести острой атаки ЯК и может выступать в качестве фактора риска оперативного лечения [18].

В исследовании С. И. Ачкасова и соавт. (2020) проанализированы результаты лечения 74 случаев тяжёлой атаки ЯК в 2017 г. Пациенты разделены на группы хирургического ( $n = 54$ ) и консервативного ( $n = 20$ ) лечения. Выявлено, что эндоскопическая картина «обширных, сливающихся язвенных дефектов» в сочетании с гипоальбуминемией ( $< 31$  г/л) и анемией ( $< 107$  г/л) являются предикторами риска колпроктэктомии с высокой прогностической ценностью [27].

Представленные модели прогнозирования осложненного течения ЯК основаны на изучении клинико-патогенетических особенностей течения заболевания. Возможность выявления генетических предикторов риска осложнений в дебюте язвенного колита позволит определить когорту пациентов, нуждающихся в раннем назначении таргетной терапии и, таким образом, снизит

вероятность развития непрерывного активного течения воспалительного процесса с неблагоприятными исходами.

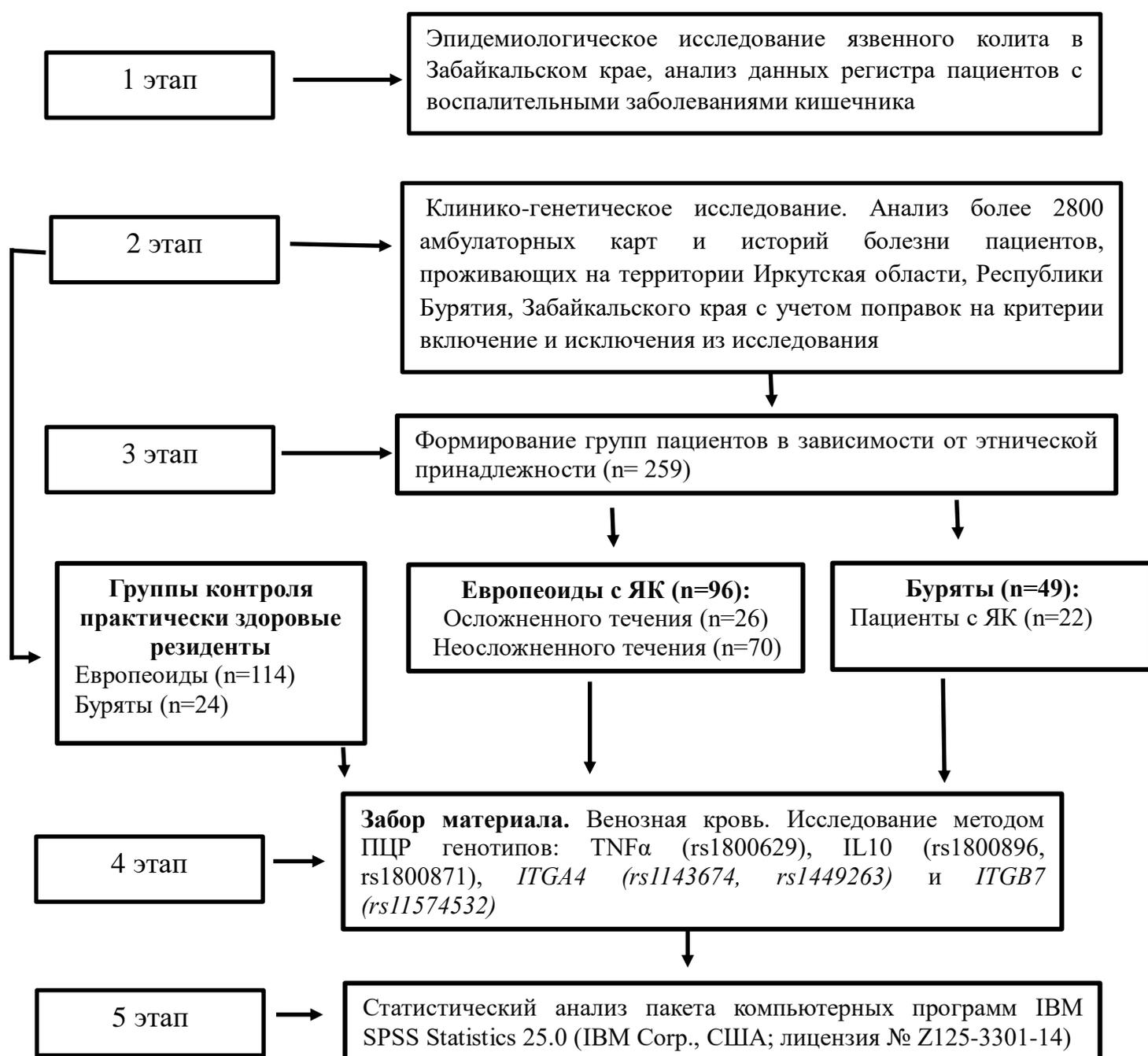
## ГЛАВА 2

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн исследования

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и правилами клинической практики в Российской Федерации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1.



## **2.2 Эпидемиологическое исследование пациентов с язвенным колитом в Забайкальском крае**

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с верифицированным диагнозом ЯК в период 01.01.2017–31.12.2020. Все пациенты наблюдались в единственном в Забайкальском крае кабинете ВЗК, который функционирует с 2016 г. на базе поликлинического подразделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» (ГУЗ ККБ) г. Чита.

Забайкальский край является приграничной территорией Южно-Восточной Сибири, которая соседствует с Китаем и Монголией. Обширные площади (431 892 км<sup>2</sup>) характеризуются сложным географическим рельефом с плохо развитой инфраструктурой и низкой плотностью населения (2,44 чел./км<sup>2</sup>) [6].

Согласно разработанной маршрутизации, в Забайкальском крае больные ВЗК, а также с подозрением на эти заболевания, направляются на консультацию к врачу-гастроэнтерологу кабинета ВЗК. Лица с тяжёлыми и среднетяжёлыми атаками ЯК госпитализируются в отделения гастроэнтерологии или колопроктологии ГУЗ ККБ г. Чита. В кабинете ВЗК проводится назначение терапии больным с ВЗК, контроль эффективности проводимого лечения, коррекция базисной терапии диспансерной группы пациентов, а также формирование когорты лиц для представления на врачебную комиссию с целью решения вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Сведения о пациентах, находящихся под наблюдением в кабинете ВЗК фиксируются в региональном регистре, который разработан на базе программы MS Office Excel (Microsoft Corp., США). Данные регистра регулярно, с периодичностью 1 раз в неделю, обновляются. В регистре отражена личная контактная информация пациентов, этническая принадлежность, диагноз, степень тяжести и протяжённость поражения, наличие сопутствующей патологии, внекишечных проявлений, дата постановки на учёт, сведения об

инвалидности и курении, возраст дебюта заболевания, получаемые препараты базисной терапии, а также наличие показаний к назначению ГИБТ и хирургическому лечению. Установление диагноза ЯК, ведение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям «Язвенный колит» от 2017–2020 гг. [15].

### **2.2.1 Клинико-генетическое исследование пациентов**

Дизайн исследования представляет собой многоцентровое одномоментное сравнительное исследование в параллельных группах с ретроспективным анализом результатов обследований и лечения. Диссертационное исследование спланировано и проведено согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964) и одобрено на заседании локального этического комитета ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» 11.01.2019. Проведён анализ медицинской документации (амбулаторные и стационарные карты) 2800 пациентов, страдающих ВЗК, в период с 01.01.2017 по 01.01.2020 на базах ГБУЗ «Иркутская Ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (ГБУЗ ИОКБ) (Иркутск), ГУЗ «Краевая клиническая больница» (Чита), а также в отделении гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» (РКБ) (Улан-Удэ). К изучаемой выборке пациентов применены поправки на критерии включения и исключения из исследования:

#### **Критерии включения:**

1. Установленный диагноз язвенного колита.
2. Возраст от 18 до 75 лет.
3. Принадлежность к европеоидам.
4. Принадлежность к бурятской этнической группе.
5. Пациенты родились и проживают на территории Иркутской области Республики Бурятия и Забайкальского края.

**Критерии исключения:**

1. Иная этническая принадлежность.
2. Некоренные жители Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.
3. Онкологические заболевания.
4. Болезни крови.
5. Эндокринная патология в стадии декомпенсации.
6. Воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии.
7. Беременность и лактация.
8. Другая патология органов ЖКТ, в том числе болезнь Крона, недифференцированный колит.
9. Иммуновоспалительные ревматические заболевания
10. Отсутствие добровольного информированного согласия.

С учётом критериев включения и исключения из 2800 пациентов сформирована группа из 126 человек. Все участники исследования родились и проживали на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края. У пациентов, включённых в исследование, оценивали анамнез жизни, анамнез заболевания. Возраст появления первых симптомов считали как дебют ЯК, который был разделён на два периода – до и после 40 лет, что соответствует Монреальской классификации возраста дебюта ЯК. Для описания протяжённости поражения применяли Монреальскую классификацию (Таблица 1), оценивающую протяжённость макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки [146].

Таблица 1

**Протяжённость поражения толстой кишки у пациентов с язвенным колитом**

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Тотальное поражение толстой кишки, а также тотальный колит с ретроградным илеитом

В исследовании участвовали пациенты с разными периодами заболевания: острая атака/обострение; непрерывное течение; ремиссия. Основными клиническими проявлениями острой атаки ЯК при поступлении считали частый жидкий стул, примесь крови, слизи, гноя в кишечном содержимом, боли в животе, тенезмы, нарушение общего самочувствия (слабость, недомогание), снижение массы тела. Для оценки степени тяжести острой атаки ЯК использовали индекс Мейо [15] с балльной оценкой клинической и эндоскопической картины заболевания (Таблица 2).

Таблица 2

## Оценка степени тяжести язвенного колита по индексу Мейо

Клинические характеристики	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Частота стула	Нормальное количество дефекаций для конкретного больного	На 1–2 дефекации в день больше, чем обычно	На 3–4 дефекации в день больше, чем обычно	На 5 и более дефекаций в день больше, чем обычно
Ректальное (кишечное) кровотечение	Нет примеси крови в стуле	Следы крови менее чем в половине дефекаций	Видимая кровь в большинстве дефекаций	Выделения одной крови
Эндоскопическая картина	Нормальная слизистая оболочка (ремиссия)	Лёгкая степень (гиперемия слизистой, зернистость, сосудистый рисунок смазан, единичные эрозии)	Средняя степень (выраженная гиперемия, зернистость слизистой, множественные эрозии, единичные язвы, отсутствие сосудистого рисунка, выраженная контактная кровоточивость)	Тяжёлая степень (выраженная гиперемия, спонтанная кровоточивость, множественные язвы, наложения фибрина, гноя)
Клинические характеристики	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Общая клиническая характеристика*	Норма (ремиссия)	Лёгкая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма

Примечание: \* – общая клиническая характеристика базируется на характеристике соматического статуса, общем самочувствии больного, сообщении больного об ощущениях в области живота

По сумме полученных баллов оценивалась степень тяжести острой атаки ЯК: ремиссия ( $\leq 2$  баллов); лёгкая форма ЯК (3–5 баллов); среднетяжёлая форма (6–10 баллов); тяжёлая форма (11–12 баллов).

Эндоскопическую активность заболевания оценивали согласно классификации Schroeder, представленной в клинических рекомендациях по лечению язвенного колита (Таблица 3) [14, 15].

Таблица 3

Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности заболевания (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Лёгкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, лёгкая контактная ранимость	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозий)	Спонтанная ранимость, изъязвления.

Пациенты, включённые в исследование, разделены на две группы по этнической принадлежности – европеоиды ( $n = 97$ : группа неосложненного ( $n = 71$ ) и осложненного течения ( $n = 26$ )) и буряты (пациенты с ЯК ( $n = 26$ )). Каждой выборке пациентов соответствовала группа здоровых добровольцев аналогичной этнической принадлежности – европеоиды ( $n = 116$ ) и буряты ( $n = 26$ ). С учетом ограниченного объема выборки представителей бурятской этнической группы стратификация по территориальному принципу не проводилась.

Помимо перечисленных общих критериев исключения из исследования, добровольцы контрольной группы не должны были иметь заболеваний ЖКТ, а при проведении лабораторных и инструментальных обследований демонстрировать показатели, соответствующие принятым нормативам. Лицам этой группы проводились все предусмотренные дизайном исследования диагностические процедуры. По техническим причинам количество исследований генетического полиморфизма в группах различалось (Таблица 4)

Таблица 4

Численный состав групп при изучении полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов и интегринов (*n*)

Группы	<i>TNFA</i> ( <i>rs1800629</i> )	<i>IL10</i> ( <i>rs1800871</i> )	<i>IL10</i> ( <i>rs1800896</i> )	<i>ITGA4</i> ( <i>rs1143674</i> )	<i>ITGA4</i> ( <i>rs1449263</i> )	<i>ITGB7</i> ( <i>rs11574532</i> )
Европеоиды						
Осложненное течение	26	26	16	16	26	26
Консервативное лечение	71	71	71	63	71	71
Здоровые добровольцы	116	116	110	71	91	110
Представители бурятской этнической группы						
Консервативное лечение	26	26	26	26	26	26
Здоровые добровольцы	26	26	26	26	26	26

Примечание: *n* – количество участников исследования.

### 2.2.2 Клиническая характеристика группы осложненного течения

Группа пациентов с неблагоприятным исходом заболевания составили 26 пациентов – европеоидов.

Среди европеоидов 14 мужчин и 12 женщин; медиана возраста – 44,5 (34,0–44,5) года. Им была проведена колпроктэктомия, при этом в 54 % ( $n = 14$ ) случаев заболевание протекало в форме сверхтяжёлой атаки с появлением экстренных показаний к оперативному лечению. Тяжёлый непрерывный воспалительный процесс, резистентный к проводимой медикаментозной терапии глюкокортикостероидами и ингибиторами TNF- $\alpha$ , наблюдался у 46 % ( $n = 12$ ) пациентов (Таблица 5).

Таблица 5

Клиническая характеристика пациентов-европеоидов группы осложненного течения

Характеристики		Европеоиды ( $n = 26$ )
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), Me [25 %; 75 %]		22,4 [22,6; 27,3]
Курение, % ( $n$ )	никогда не курил	38 % (10)
	курил ранее	62 % (16)
	курит сейчас	–
Возраст дебюта ЯК, % ( $n$ )	< 40 лет	38 % (10)
	> 40 лет	62 % (16)
Протяжённость поражения, % ( $n$ )	левостороннее	8 % (2)
	Тотальное	92 % (24)
Наличие показаний к ГИБТ, % ( $n$ )		77 % (20)
Наличие внекишечных проявлений, % ( $n$ )	артропатии	15 % (4)

Примечание:  $n$  – количество участников исследования; ИМТ – индекс массы тела; Me [25 %; 75 %] – медиана и интерквартильный интервал; ЯК – язвенный колит; ГИБТ-генно-инженерная биологическая терапия;

Пациенты-европеоиды, имевшие показания к КПЭ, более чем в 60% случаев имели анамнез курильщика, возраст дебюта заболевания > 40 лет, тотальное

поражение толстой кишки, показания к проведению ГИБТ. В то же время внекишечные проявления в форме артропатий наблюдались всего у 4 больных (Таблица 5). 27 % операций ( $n = 7$ ), выполненных в ГУЗ ККБ (Чита), по техническим возможностям проведены открытым доступом. Доля пациентов, оперированных в ГБУЗ ИОКБ (Иркутск), составила 73 % ( $n = 19$ ), из них 32 % ( $n = 6$ ) вмешательств выполнены лапароскопическим методом (Таблица 6). Практически всем пациентам выполнена КПЭ с формированием концевой илеостомы по Бруку из-за необратимых воспалительных изменений стенки прямой кишки. Лишь одному пациенту выполнена субтотальная резекция толстой кишки. Основным показанием для проведения оперативного лечения являлись гормональная резистентность и осложнённая кровотечением форма течения заболевания (Таблица 6)

Таблица 6

Показания и виды выполненных оперативных вмешательств у пациентов европеоидов с язвенным колитом

Виды операций	Формы течения ЯК		
	ЯК, осложнённый кровотечением ( $n = 16$ )	Гормонорезистентная форма ЯК ( $n = 10$ )	Гормонозависимая форма ЯК ( $n = 1$ )
Колпроктэктомия с наложением концевой илеостомы по Бруку	15	10	–
Субтотальная резекция толстой кишки	1	–	–

Примечание:  $n$  – число пациентов после колпроктэктомии; ЯК – язвенный колит;

### 2.2.3 Клиническая характеристика групп неосложненного течения

Консервативную терапию получали 70 пациентов-европеоидов, из них 37 мужчин и 33 женщины в возрасте 37,0 (30,7–50,3) лет. В отличие от группы осложненного течения заболевания, около 60 % больных не имели анамнез курильщика, возраст дебюта заболевания составил < 40 лет. Однако также часто имело место тотальное поражение толстой кишки, и не более чем у трети пациентов наблюдались внекишечные проявления (Таблица 7).

Таблица 7

#### Клиническая характеристика европеоидов группы неосложненного течения язвенного колита

Характеристики		Европеоиды ( <i>n</i> = 71)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [25 %; 75 %]		23,5 [21,7; 24,9]
Курение, % ( <i>n</i> )	никогда не курил	57 % (40)
	курил ранее	34 % (25)
	курит сейчас	9 % (6)
Возраст дебюта ЯК, % ( <i>n</i> )	< 40 лет	70 % (51)
	> 40 лет	30 % (20)
Протяжённость поражения, % ( <i>n</i> )	дистальное	14 % (10)
	левостороннее	21 % (16)
	Тотальное	65 % (45)
Тяжесть течения, % ( <i>n</i> )	Лёгкое	16 % (11)
	средней степени	39 % (27)
	Тяжёлое	45 % (33)
Медикаментозное лечение	иммуносупрессанты	41 % (28)
	ГИБТ	31 % (22)
Наличие внекишечных проявлений, % ( <i>n</i> )		26 % (18)

Примечание: *n* – количество участников исследования; ИМТ – индекс массы тела; Ме [25 %; 75 %] – медиана и интерквартильный интервал; ЯК – язвенный колит; ГИБТ-генно-инженерная биологическая терапия.

Клинические характеристики пациентов-бурят представлены в таблице № 8.

Таблица 8

Клиническая характеристика пациентов бурятской этнической группы

Признак		Буряты ( $n = 29$ )
Пол, % ( $n$ )	Мужчины	55 % (16)
	женщины	45 % (13)
Возраст (лет), Ме [25 %; 75 %]		48,0 [43,3; 48,9]
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), Ме [25 %; 75 %]		23,5 [24,0; 25,4]
Курение	никогда не курил	69 % (19)
	курил ранее	28 % (8)
	курит сейчас	3 % (2)
Возраст дебюта ЯК	< 40 лет	59 % (16)
	> 40 лет	41 % (13)
Протяжённость поражения	дистальное	20 % (6)
	левостороннее	23 % (7)
	тотальное	57 % (16)
Тяжесть течения	лёгкое	34 % (10)
	средней степени	34 % (10)
	тяжёлое	32 % (9)
Наличие внекишечных проявлений		14 % (4)
Медикаментозное лечение	иммуносупресанты	26% (8)
	ГИБТ	7 % (3)
Частота оперативных вмешательств		7 % (3)

Примечание:  $n$  – количество участников исследования; ИМТ – индекс массы тела; Ме [25 %; 75 %] – медиана и интерквартильный интервал; ЯК – язвенный колит; ГИБТ-генно-инженерная биологическая терапия.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, с целью профилактики рака толстой кишки пациенты обеих этнических групп получали препараты пять аminosалициловой кислоты, в том числе совместно с иммуносупресантами и препаратами генно-инженерной биологической терапии.

На момент проведения исследования в Забайкальском крае применялись два препарата ГИБТ: инфликсимаб (60%) и ведолизумаб (40%). Согласно национальным клиническим рекомендациям показаниями к назначению ГИБТ являлись отсутствие эффекта на базисную терапию иммуносупрессантами, гормональную резистентность, зависимость.

## **2.6 Методы исследования**

### **2.6.1 Клинические методы исследования**

Программа обследования пациентов включала сбор анамнеза, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопию, видеоилеоколоноскопию, видеогастроскопию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, органов брюшной полости (в случае подозрения на токсическую дилатацию или перфорацию толстой кишки во время тяжёлой атаки) и ультразвуковое исследование брюшной полости. Все манипуляции проводились в клинических подразделениях ГБУЗ ИОКБ (Иркутск), РКБ (Улан-Удэ), ГУЗ ККБ (Чита). Физикальное исследование пациентов включало в себя клинический осмотр, пальпацию периферических лимфатических узлов, перкуссию, пальпацию и аускультацию грудной клетки и живота, а также ректоскопию.

### **2.6.2 Эндоскопические методы исследования**

Илеоколоноскопию проводили с применением хромокопии с использованием видеоэндоскопических систем OLYMPUS CF-2T160L, CF-N170L/I (Япония).

Всем пациентам, включённым в исследование, выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта для выявления сопутствующих заболеваний пищевода желудка и двенадцатиперстной кишки.

### 2.6.3 Генетические методы исследования

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови. Кровь у участников исследования забирали из *v. ulnaris* натошак в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) объёмом 4 мл. Содержимое пробирки плавно переворачивали 5–10 раз (для перемешивания с антикоагулянтом), не допуская образования пузырьков. Пробирки центрифугировали со скоростью 3000 об/мин при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования кровь разделялась на плазму и форменные элементы, на поверхности осадка форменных элементов располагался тонкий слой лейкоцитов (Рисунок 2). Пипеткой удаляли плазму, не захватывая при этом лейкоцитарный ободок, и замораживали клеточный компонент при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

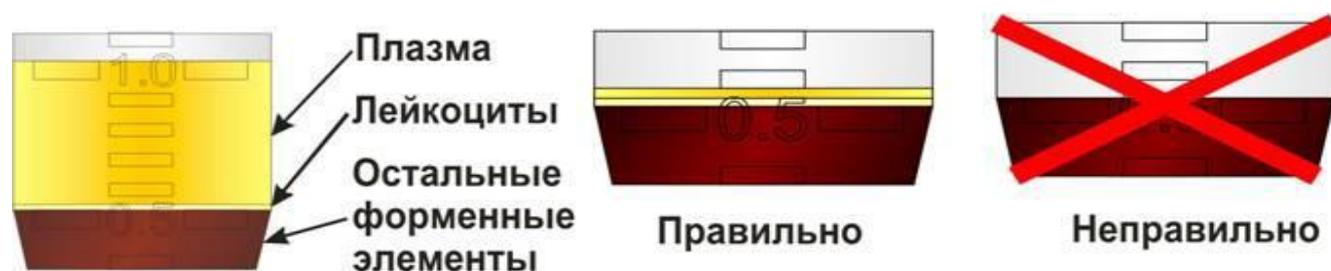


Рисунок 2 – Оценка результатов центрифугирования крови

На данном этапе осуществлялась транспортировка биологического материала пациентов, проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия, в г. Чита в автохолодильнике ТВ18 (Indel B, Италия) с поддержанием непрерывности температурного режима  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  [12, 24, 30].

#### ***Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь»***

После полного размораживания к форменным элементам добавляли аналогичный объем реактива «ДНК-экспресс-кровь». Содержимое пробирки перемешивали в течение 10 с на встряхивателе (вортексе). Образовавшиеся капли осаждали на микроцентрифуге-вортексе в течение 3 мин в режиме 3000 об/мин.

Выдерживали экспозицию 25 мин в предварительно разогретом термостате при температуре 99 °С. Полученное содержимое центрифугировали в течение 1 мин в высокоскоростной центрифуге со скоростью 8000–14000 об/мин при комнатной температуре. Полученный супернатант использовали в качестве исследуемого образца ДНК [24, 30].

### *Детекция продуктов амплификации*

В аппарат для электрофореза заливали триацетатный буфер, приготовленный на дистиллированной воде с разбавлением 50×ТАЕ в 50 раз (рН = 8,3). Изготавливали 3%-ю агарозу из расчёта на 1 гель: к 1,5 г агарозы добавляли 1 мл 50×триацетатного буфера и 55 мл дистиллированной воды. Приготовленную смесь расплавляли на электрической плите или в СВЧ-печи на небольшой мощности. К 50 мл расплавленной агарозы добавляли 5 мкл 1%-го раствора бромистого этидия с последующим перемешиванием. Расплавленную агарозу сразу же заливали в планшет для заливки геля. С целью получения в агарозном геле карманов для нанесения образцов устанавливали на планшет гребёнку, используя зажим типа «бульдог». После застывания агарозы удаляли гребёнку из геля и переносили планшет с гелем в камеру для проведения электрофореза. Наносили в карманы геля по 10–15 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумерации проб. Подключали электрофоретическую камеру к источнику питания и задавали напряжение, соответствующее напряжённости электрического поля 10–15 В/см геля (для камеры с расстоянием между электродами 27 см максимальное напряжение – 150 В). Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (–) к аноду (+). Контроль за электрофоретическим разделением осуществлялся визуально по движению полосы красителя. Полоса красителя должна была пройти от старта 1,5–2 см (полосы ампликонов опережали полосу красителя, оптимальное время разгонки – 17 мин) [24, 30].

### *Визуализация результатов электрофореза и анализ результатов*

На этапе визуализации результатов электрофореза переносили гель из формы на стекло УФ-трансиллюминатора. Во время работы УФ-трансиллюминатора оценивали результаты электрофоретического передвижения. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм (Таблица 8, Рисунок 3) [24, 30].

Таблица 8

#### Интерпретации результатов электрофореза

Реакционная смесь 1 (аллель 1)	Реакционная смесь 2 (аллель 2)	Интерпретация результата
+	–	гомозигота по аллели 1
+	+	гетерозигота
–	+	гомозигота по аллели 2

Примечание: «+» - положительный результат реакции; «-» - отрицательный результат реакции;

В работе использовались стандартные наборы праймеров: *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*) научно-производственной фирмы ООО «Тестген» (Ульяновск); *ITGB7* (*rs11574532*) производства ООО «Синтол» (Москва); *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*), *TNF* (*rs1800629*) производства ООО «Литех» (Москва), – согласно инструкции производителя. Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

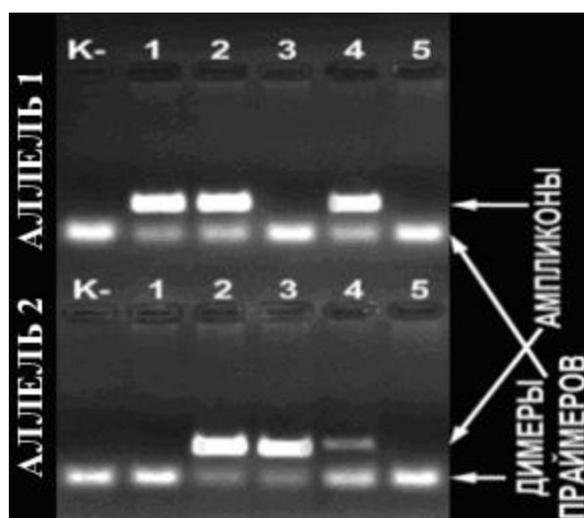


Рисунок 3 – Процесс электрофоретического передвижения

Перед расчётами выборки тестировались на соответствие закону Харди – Вайнберга, который гласит, что частота аллелей гена в популяции остаётся постоянной из поколения в поколение. При сравнении полученных и ожидаемых частот полиморфных вариантов у европеоидов *TNFα* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*) статистически значимых различий установлено не было ( $p > 0,05$ ; Таблица 9)

Таблица 9

Соответствие распределения генотипов *TNFα* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) закону Харди – Вайнберга у европеоидов

Генотип	Пациенты с ЯК		$p$	Группа контроля		$p$
	Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )		Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )	
<i>TNFα</i> ( <i>rs1800629</i> )						
$n = 97$				$n = 116$		
GG	78 (75)	73 (70)	0,8	78 (89)	75 (86)	0,8
GA	15 (15)	25 (25)		18 (21)	22 (27)	
AA	7 (7)	2 (2)		4 (6)	3 (3)	

Генотип	Пациенты с ЯК		<i>p</i>	Группа контроля		<i>p</i>
	Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )		Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )	
<i>IL10 (rs1800871)</i>						
<i>n</i> = 97				<i>n</i> = 116		
<i>CC</i>	71 (69)	73 (70)	0,8	83 (94)	83 (94)	0,9
<i>CT</i>	29 (28)	24 (24)		16 (18)	16 (19)	
<i>TT</i>	0 (0)	3 (3)		1 (4)	1 (3)	
<i>IL10 (rs1800896)</i>						
<i>n</i> = 87				<i>n</i> = 110		
<i>GG</i>	23 (20)	24 (21)	0,4	26 (29)	24 (25)	0,5
<i>GA</i>	39 (33)	39 (34)		45 (50)	50 (55)	
<i>AA</i>	38 (34)	37 (32)		29 (31)	26 (30)	

Примечание: ЯК – язвенный колит; *n* – количество участников исследования; *p* – уровень статистической значимости;

Анализ полученных и ожидаемых частот полиморфных вариантов *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*) и *ITGB7* (*rs11574532*) демонстрировал аналогичные результаты ( $p > 0,05$ ; Таблица 10).

Из полученных данных можно сделать вывод, что распределение генотипов в изучаемых группах не противоречат закону Харди – Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

Таблица 10

Соответствие распределения генотипов *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*), *ITGB7* (*rs11574532*) закону Харди – Вайнберга у европеоидов

Генотип	Пациенты с ЯК		<i>p</i>	Здоровые добровольцы		<i>p</i>
	Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )		Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )	
<i>ITGA4 (rs1143674)</i>						
<i>n</i> = 79				<i>n</i> = 71		
<i>TT</i>	18 (15)	21 (17)	0,7	23 (17)	21 (15)	0,2
<i>TC</i>	49 (39)	47 (37)		45 (32)	48 (34)	
<i>CC</i>	33 (25)	32 (25)		32 (22)	31 (22)	

Генотип	Пациенты с ЯК		<i>p</i>	Здоровые добровольцы		<i>p</i>
	Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )		Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )	
<i>ITGA4 (rs1449263)</i>						
	<i>n</i> = 97			<i>n</i> = 91		
<i>AA</i>	26 (26)	28 (28)	0,7	30 (27)	28 (25)	0,6
<i>AG</i>	52 (51)	55 (53)		58 (53)	55 (50)	
<i>GG</i>	22 (20)	17 (16)		12 (11)	17 (16)	
<i>ITGB7 (rs11574532)</i>						
	<i>n</i> = 97			<i>n</i> = 110		
<i>CC</i>	80 (77)	78 (75)	0,7	76 (85)	78 (88)	0,2
<i>CT</i>	18 (18)	19 (18)		19 (20)	18 (20)	
<i>TT</i>	2 (2)	3 (4)		5 (5)	4 (2)	

Примечание: *n* – количество участников исследования; *p* – уровень статистической значимости

При сравнении полученных и ожидаемых частот полиморфных вариантов *TNFA* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*) у бурят статистически значимых различий установлено не было ( $p > 0,05$ ; Таблица 11).

Таблица 11

Полиморфизм генов *TNFA* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*), *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*), *ITGB7* (*rs11574532*) у бурят

Генотип	Пациенты с ЯК ( <i>n</i> = 29)		<i>p</i>	Здоровые добровольцы ( <i>n</i> = 26)		<i>p</i>
	Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )		Наблюдаемые частоты, % ( <i>n</i> )	Ожидаемые частоты, % ( <i>n</i> )	
<i>TNFA (rs1800629)</i>						
<i>GG</i>	79 (23)	90 (26)	0,3	88 (22)	88 (22)	0,9
<i>GA</i>	14 (4)	10 (3)		12 (4)	8 (3)	
<i>AA</i>	7 (2)	0 (0)		(00)	4 (1)	
<i>IL10 (rs1800871)</i>						
<i>CC</i>	92 (26)	92 (26)	1	92 (23)	92 (23)	1
<i>CT</i>	8 (3)	8 (3)		8 (3)	8 (3)	

Генотип	Пациенты с ЯК ( $n = 29$ )		$p$	Здоровые добровольцы ( $n = 26$ )		$p$
	Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )		Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )	
<i>IL10 (rs1800896)</i>						
<i>GG</i>	4 (2)	22 (6)	0,3	50 (13)	24 (7)	0,08
<i>GA</i>	28 (8)	30 (8)		21 (6)	50 (6)	
<i>AA</i>	68 (19)	48 (15)		29 (7)	26 (13)	

Примечание:  $n$  – количество участников исследования;  $p$  – уровень статистической значимости

Анализ распределения полученных и ожидаемых частот полиморфных вариантов *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)* и *ITGB7 (rs11574532)* не продемонстрировал статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ; Таблица 12)

Таблица 12

Соответствие распределения генотипов *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7 (rs11574532)* закону Харди – Вайнберга у бурят с язвенным колитом и здоровых добровольцев

Генотип	Пациенты с ЯК ( $n = 29$ )		$p$	Здоровые добровольцы ( $n = 26$ )		$p$
	Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )		Наблюдаемые частоты, % ( $n$ )	Ожидаемые частоты, % ( $n$ )	
<i>ITGA4 (rs1143674)</i>						
<i>TT</i>	28 (8)	24 (7)	0,9	19 (5)	23 (6)	0,9
<i>TC</i>	40 (11)	40 (11)		37 (10)	37 (10)	
<i>CC</i>	32 (10)	36 (11)		44 (11)	40 (10)	
<i>ITGA4 (rs1449263)</i>						
<i>AA</i>	12 (4)	16 (5)	0,9	19 (5)	15 (3)	0,9
<i>AG</i>	52 (15)	48 (14)		44 (11)	48 (13)	
<i>GG</i>	36 (10)	36 (10)		37 (10)	37 (10)	
<i>ITGB7 (rs11574532)</i>						
<i>CC</i>	79 (23)	83 (24)	0,8	85 (22)	81 (21)	0,7
<i>CT</i>	21 (6)	17 (5)		15 (4)	19 (5)	

Примечание:  $n$  – количество участников исследования;  $p$  – уровень статистической значимости

Распределение генотипов в бурятской этнической группе не противоречат закону Харди – Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования минимальная.

## 2.7 Методы статистической обработки результатов

Статистическая обработка проводилась, согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors) и SAMPL [21–23].

Перед расчётами выполнено кодирование зависимых и независимых переменных следующим образом:

1. Пол: 0 – мужчины; 1 – женщины.
2. Возраст на момент наблюдения (годы).
3. Коды возраста дебюта язвенного колита: 1 – < 40 лет; 0 – > 40 лет.
4. Рост (см).
5. Масса тела на момент последнего осмотра (кг).
6. Индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).
7. Этническая принадлежность: 0 – бурят; 1 – европеоид.
8. Курение: 0 – никогда не курил; 1 – курил ранее; 2 – курит сейчас.
9. Диагноз: 0 – здоровый; 1 – страдает язвенным колитом.
10. Тяжесть течения ЯК: 0 – лёгкое; 1 – среднетяжёлое; 2 – тяжёлое.
11. Протяжённость поражения ЯК: 0 – дистальное; 1 – левостороннее; 2 – тотальное.
12. Внекишечные проявления: 0 – отсутствуют; 1 – присутствуют.
13. Наличие показаний к назначению ГИБТ: 0 – нет; 1 – да.
14. Оперативное лечение: 0 – нет; 1 – да.
15. Полиморфный локус гена субъединицы  $\alpha 4$  – *ITGA4* (*rs1143674*): 0 – *TT*; 1 – *TC*; 2 – *CC*.
16. Полиморфный локус гена субъединицы  $\alpha 4$  – *ITGA4* (*rs1449263*): 0 – *AA*; 1 – *AG*; 2 – *GG*.

17. Полиморфный локус гена субъединицы  $\beta 7$  – *ITGB7* (*rs11574532*): 0 – *CC*; 1 – *CT*; 2 – *TT*.
18. Полиморфный локус гена *IL10* – *IL10* (*rs1800896*): 0 – *GG*; 1 – *GA*; 2 – *AA*.
19. Полиморфный локус гена *IL10* – *IL10* (*rs1800871*): 0 – *CC*; 1 – *CT*; 2 – *TT*.
20. Полиморфный локус гена *TNF $\alpha$*  – *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*): 0 – *GG*; 1 – *GA*; 2 – *AA*.

Нормальность распределения признака изучали при помощи критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности распределения признака отвергалась, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25 %; 75 %]). В ходе статистического анализа номинальные данные описывали с указанием процентных долей. Распространённость ЯК рассчитывалась по формуле:

$$\text{Распространённость} = \frac{n \text{ заболевших}}{\text{средняя численность населения}} \times 100\,000$$

Забайкальского края за 5 лет

Заболеваемость ЯК рассчитывалась по формуле:

$$\text{Заболеваемость} = \frac{n \text{ заболевших в течение года}}{\text{численность населения Забайкальского края}} \times 100\,000$$

В ходе статистического анализа номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей в группах. Для сравнения значений численных характеристик групп использовали критерий Манна – Уитни. Возраст появления первых симптомов заболевания расценивали как дебют ЯК. Числовые значения возраста дебюта заболевания переведены в номинальные с помощью кластерного анализа методом К-средних, а затем разделены на два периода (до и после 40 лет), что соответствует Монреальской классификации возраста дебюта ЯК [21].

Статистический анализ различий распределения номинальных показателей и ежегодных колебаний заболеваемости ЯК в Забайкальском крае оценивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) на основании построенных таблиц

сопряжённости. Статистическая значимость отношения шансов оценивалась исходя из 95% ДИ. Значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми во всех случаях [21–23]. Учитывая дихотомическое распределение зависимых переменных (факт заболевания и факт операции), связь с независимыми переменными (факторами риска) оценили при помощи бинарной логистической регрессии [22]. Независимые переменные также проходили этап кодировки. При наличии признака устанавливалась единица, при отсутствии – ноль. Таким образом, условия, необходимые для проведения бинарной логистической регрессии с последующей разработкой модели прогнозирования, были выполнены. Диагностическая ценность разработанной модели определена путём построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. Определена прогностическая способность модели прогнозирования у пациентов в исследуемых группах. Статическую обработку данных осуществляли с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США; лицензия № Z125-3301-14).

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Эпидемиология и клинические особенности течения язвенного колита у жителей Забайкальского края

С 01.01.2017 по 31.12.2021 в регистр включено 110 пациентов с верифицированным диагнозом ЯК, из них 44 (40 %) мужчин и 66 (60 %) женщин. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 45 (43,1; 48,8) лет; на момент дебюта заболевания – 35 (28,5; 45,0) лет. Этнический состав пациентов представлен следующим образом: европеоиды – 93 %, монголоиды – 4 %, на долю лиц иных расовых принадлежностей приходилось 3 %. Соотношение заболеваемости ЯК между городскими и сельскими жителями составило 1,2 : 1,0 – 55 % ( $n = 61$ ) и 45 % ( $n = 49$ ) соответственно. Анализ приверженности к курению продемонстрировал, что четверть пациентов (25 %;  $n = 27$ ) ранее имели эту вредную привычку, 6 % ( $n = 15$ ) курят в настоящее время, больше половины пациентов (62 %;  $n = 68$ ) не курили никогда. Инвалидность вследствие ЯК установлена в 25 % случаях ( $n = 25$ ).

По тяжести течения заболевания преобладали лёгкие формы над среднетяжёлыми и тяжёлыми – 44 % ( $n = 48$ ), 28 % ( $n = 35$ ), 24 % ( $n = 27$ ), соответственно. По протяжённости поражения выявлено преобладание проктитов (43 %;  $n = 48$ ) по отношению к левостороннему поражению (31 %;  $n = 34$ ) и тотальному колиту (26 %;  $n = 28$ ). Внекишечные проявления встречались у 15 % ( $n = 17$ ) пациентов и распределились следующим образом: артропатии 53 % ( $n = 9$ ), кожные проявления 47 % ( $n = 8$ ), первичный склерозирующий холангит 12 % ( $n = 2$ ). В связи с неэффективностью проводимой стандартной базисной терапии, развитием гормон зависимости ГИБТ потребовалась 19 % ( $n = 21$ ) пациентов. Показания к оперативному лечению возникли у 6 % ( $n = 7$ ) пациентов.

Распространённость ЯК в Забайкальском крае составила 10,3 на 100 000 населения. При последовательном сравнении ежегодной заболеваемости ЯК в периоды 2017 г. и 2018 г., 2018 г. и 2019 г. статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ; Таблица 13).

Таблица 13

Ежегодные показатели заболеваемости язвенным колитом в Забайкальском крае

Год	Выявленные случаи ЯК (население Забайкальского Края × 1000)	Заболеваемость ЯК × 100 000
2017	17 (1079,0)	1,57
2018	25 (1072,8)	2,33
2019	36 (1065,8)	3,43
2020	10 (1059,7)	0,94
2021	11 (1053,5)	1,04

Примечание: ЯК- язвенный колит

За пять лет существования кабинета ВЗК наибольшее количество выявленных случаев ЯК пришлось на 2019 г., в котором показатель заболеваемости статистически значимо превышал результаты 2017 г. (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,205–3,820;  $p = 0,008$ ). Однако в 2020 г. в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции и перепрофилированием лечебно-профилактического учреждения в ковидный госпиталь отмечалось снижение первичной обращаемости в кабинет ВЗК, что привело к депрессии показателей заболеваемости ЯК в Забайкальском крае более чем в 3,6 раза (ОШ = 3,6; 95% ДИ: 1,776–7,213;  $p = 0,001$ ) по сравнению с 2019 г.

Анализ заболеваемости ЯК в зависимости от гендерных особенностей демонстрировал преобладание женщин в 2019 и 2020 гг., однако эти различия не достигали статистической значимости (Таблица 14).

Заболееваемость язвенным колитом в Забайкальском крае с учётом гендерных особенностей

Год	Численность		Заболееваемость		$\chi^2$ ; df; $p$
	муж.; $n$ ( $n \times 100\ 000$ )	жен.; $n$ ( $n \times 100\ 000$ )	муж.	жен.	
2017	7 (517)	10 (562)	1,35	1,78	$\chi^2 = 0,31$ ; df = 1; $p = 0,5$
2018	13 (514,1)	12 (558,7)	2,51	2,15	$\chi^2 = 0,17$ ; df = 1; $p = 0,7$
2019	12 (511)	25 (554,8)	2,35	4,51	$\chi^2 = 3,57$ ; df = 1; $p = 0,06$
2020	2 (507,9)	8 (551,8)	0,39	1,45	$\chi^2 = 3,13$ ; df = 1; $p = 0,08$
2021	6 (504,9)	5 (548,6)	1,19	0,91	$\chi^2 = 0,19$ ; df = 1; $p = 0,6$

Примечание: муж. – мужчины; жен. – женщины;  $n$  – количество пациентов;  $\chi^2$  – хи –квадрат; df – степень свободы;  $p$  – уровень значимости

Таким образом, первые эпидемиологические данные за пятилетний период по распространённости (10,3 на 100 000 населения) и заболеваемости (2,43 на 100 000 населения) язвенным колитом в Забайкальском крае получены в условиях отдалённого региона с плохо развитой инфраструктурой и низкой плотностью населения, около 50 % населения которого проживает в условиях сельской местности. На данном этапе изучения эпидемиологии ЯК в Забайкальском крае прослеживается преобладание лёгких форм текущей атаки (44 %) над среднетяжёлым (28 %) и тяжёлым течением заболевания (24 %) с логичным распределением протяжённости поражения толстой кишки (проктит – 43 %, левостороннее поражение – 31 %, тотальное поражение – 26 %).

### 3.2 Популяционная и клиническая характеристика исследуемой когорты

Изучение пациентов двух этнических групп показало, что среди бурят преобладали пациенты с дистальным поражением толстой кишки и легкой формой течения язвенного колита (ОШ = 3,354; ДИ: 1,028-10,945;  $p=0.037$  и ОШ=4,579; ДИ: 1,672-12,538;  $p=0.002$ , соответственно). Распределение лиц с левосторонним колитом в разных этнических группах не различалось ( $p>0.05$ ). У европеоидов в 2,3 раза чаще диагностировано тотальное поражение толстой кишки (ОШ = 3,305; ДИ: 1,364-8,010;  $p=0,007$ ). Лица с тяжелым течением ЯК преобладали среди европеоидов (ОШ = 3,305; 95% ДИ: 1,364–8,010;  $p = 0,007$ ). Различия в частоте оперативных вмешательств в разных этнических группах не достигали статистически значимых результатов ( $p=0,09$ ). Показания к назначению препаратов ГИБТ у европеоидов появлялись чаще, чем у бурят (ОШ =18,452 95% ДИ:5,187–65,639;  $p<0,001$ ). Клинические особенности ЯК с поправкой на пол, курение, внекишечные проявления, возраст на момент наблюдения, а также на возраст дебюта ЯК статистически значимых отличий не показали ( $p>0,05$ ). (Таблица 15).

Таблица 15

Особенности клинического течения язвенного колита у пациентов бурятской этнической когорты и европеоидов

Признак		Европеоиды ( $n = 97$ )	Буряты ( $n = 29$ )	$\chi^2$ ; df; $p$ (Манна – Уитни)
Пол, % ( $n$ )	муж.	51 % (50)	55 % (16)	$\chi^2 = 0,048$ df = 1 $p = 0,826$
	жен.	49 % (47)	45 % (13)	
Возраст (лет), Ме [25 %; 75 %]		40,0 [40,6; 43,8]	48,0 [43,3; 48,9]	0,168
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме [25 %; 75 %]		23,8 [23,7; 24,5]	23,5 [24,0; 25,4]	0,614
Курение	никогда не курил	46 % (45)	69 % (19)	$\chi^2 = 3594$ df = 2 $p = 0,166$
	курил ранее	41 % (40)	28 % (8)	
	курит сейчас	13 % (12)	3 % (2)	

Признак		Европеоиды ( <i>n</i> = 97)	Буряты ( <i>n</i> = 29)	$\chi^2$ ; df; <i>p</i> (Манна – Уитни)
Возраст дебюта ЯК	< 40 лет	71 % (69)	59 % (16)	$\chi^2 = 2,440$ df = 1 <i>p</i> = 0,118
	> 40 лет	29 % (28)	41 % (13)	
Протяжённость поражения	дистальное	7 % (7)	20 % (6)	$\chi^2 = 5,045$ df = 2 <i>p</i> = 0,08
	левостороннее	18 % (18)	23 % (7)	
	тотальное	75 % (72)	57 % (16)	
Тяжесть течения	лёгкое	10 % (10)	34 % (10)	$\chi^2 = 9,770$ df = 2 <i>p</i> = 0,002
	средней степени	30 % (29)	34 % (10)	
	тяжёлое	60 % (58)	32 % (9)	
Наличие показаний к ГИБТ	нет	68 % (66)	93 % (27)	$\chi^2 = 5,339$ df = 1 <i>p</i> = 0,02
	да	32 % (31)	7 % (3)	
Внекишечные проявления	отсутствовали	73 % (71)	86 % (25)	$\chi^2 = 1,107$ df = 1 <i>p</i> = 0,293
	имелись	27 % (26)	14 % (4)	
Операция	нет	74 % (73)	93 % (26)	$\chi^2 = 3,055$ df = 1 <i>p</i> = 0,081
	да	26 % (24)	7 % (3)	

Примечание: *n* – количество обследуемых;  $\chi^2$  – хи –квадрат; df – степень свободы; *p* – уровень значимости; муж. – мужчины; жен. – женщины; Me [25 %; 75 %] – медиана и интерквартильный интервал; ЯК – язвенный колит; ИМТ – индекс массы тела; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

Потребность в оперативном лечении у европеоидов в исследуемой когорте составила 0,3/100 пациенто-лет (период наблюдения – 797 пациенто-лет; *n* = 97), у бурят – 0,8/100 пациенто-лет (период наблюдения – 243 пациенто-года, *n* = 29).

Таким образом, среди европеоидов чаще встречалось среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания с распространённым поражением толстой кишки с более высокой частотой назначения ГИБТ.

### 3.3 Анализ клинико-генетических особенностей течения язвенного колита у европеоидов

Изучено распределение генотипов *TNFA* (*rs1800629*) и *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) в группе пациентов ( $n = 96$ ) неосложненного ( $n = 70$ ) и осложненного течения заболевания ( $n = 26$ ) лечения. Группу сравнения составили здоровые добровольцы ( $n = 114$ ). Анализ распределения полиморфных вариантов *IL10* (*rs1800871*) показал, что генотип *CT* преобладал среди пациентов с ЯК, гомозиготы *CC* встречались чаще в контроле, чем среди пациентов, однако эти различия не достигали статистически значимых результатов (ОШ = 2,384; 95% ДИ: 1,198–4,745;  $p = 0,023$  и ОШ = 0,7; 95% ДИ: 0,337–1,458;  $p = 0,012$  соответственно, таблица №16).

Таблица 16

Распределение генотипов *TNFA* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800871*), *IL10* (*rs1800896*) в группах пациентов и в группе сравнения когорты европеоидной принадлежности

Генотип	Группы		$\chi^2$ ; df; $p$
	Пациенты с язвенным колитом	Здоровые добровольцы	
<i>TNFA</i> ( <i>rs1800629</i> )			
	$n = 97$	$n = 116$	
<i>GG</i>	78 % (75)	78 % (89)	$\chi^2 = 1,054$ df = 2 $p = 0,590$
<i>GA</i>	15 % (15)	18 % (21)	
<i>AA</i>	7 % (7)	4 % (6)	
<i>IL10</i> ( <i>rs1800871</i> )			
	$n = 97$	$n = 116$	
<i>CC</i>	71 % (69)	83 % (94)	$\chi^2 = 5,591$ df = 2 $p = 0,061$
<i>CT</i>	29 % (28)	16 % (18)	
<i>TT</i>	0 % (0)	1 % (4)	
<i>IL10</i> ( <i>rs1800896</i> )			
	$n = 87$	$n = 110$	
<i>GG</i>	23 % (20)	26 % (29)	$\chi^2 = 2,856$ df = 2 $p = 0,240$
<i>GA</i>	39 % (33)	45 % (50)	
<i>AA</i>	38 % (34)	29 % (31)	

Примечание:  $n$  – количество обследуемых;  $\chi^2$  – хи-квадрат; df – степень свободы;  $p$  – уровень значимости.

Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*), *IL10*(*rs1800896*) среди пациентов и группы контроля не выявлено (Таблица 16).

Анализ распределения *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) между пациентами, получающими разные виды лечения, не продемонстрировал статистически значимых различий. При изучении распределения генотипов между группами в отдельности установлено, что гомозиготы *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GG* чаще встречались в группе неосложненного лечения, чем среди пациентов после операции, однако эти показатели не достигали статистической значимости ( $p = 0,072$ ). Частота встречаемости гетерозиготного варианта *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* в группе осложненного течения была выше, чем в группе пациентов, получающих консервативную терапию (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,033–10,646;  $p = 0,04$ ). Статистически значимых результатов в различии частот распределения *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*) между группами пациентов не выявлено (Таблица 17).

Таблица 17

Распределение генотипов *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) в группах пациентов-европеоидов

Генотип	Группы		$\chi^2$ ; df; $p$
	неосложненного течения	осложненного течения	
<i>TNF<math>\alpha</math></i> ( <i>rs1800629</i> )			
	$n = 71$	$n = 26$	
<i>GG</i>	82 % (58)	65 % (17)	$\chi^2 = 4,332$ df = 1 $p = 0,115$
<i>GA</i>	10 % (7)	27 % (7)	
<i>AA</i>	8 % (6)	8 % (2)	
<i>IL10</i> ( <i>rs1800871</i> )			
	$n = 71$	$n = 26$	
<i>CC</i>	72 % (51)	69 % (18)	$\chi^2 = 0,097$ df = 2 $p = 0,755$
<i>CT</i>	28 % (20)	31 % (8)	

Генотип	Группы		$\chi^2$ ; df; p
	неосложненного течения	осложненного течения	
<i>IL10 (rs1800896)</i>			
	<i>n</i> = 71	<i>n</i> = 16	
<i>GG</i>	24 % (17)	25 % (4)	$\chi^2 = 0,504$ df = 1 <i>p</i> = 0,777
<i>GA</i>	32 % (23)	44 % (7)	
<i>AA</i>	44 % (31)	31 % (5)	

Примечание: *n* – количество обследуемых;  $\chi^2$  – хи –квадрат; df – степень свободы; *p* – уровень значимости.

Распределение частот генотипов *ITGA4 (rs1449263)* в группе неосложненного течения аутоиммунного процесса и в контроле показали, что гомозиготы *GG* среди пациентов встречались в 2,6 раза чаще, чем среди здоровых добровольцев (ОШ = 2,663, 95% ДИ: 1,164–6,090; *p* = 0,017). Различия распределения генотипов *ITGA4 (rs1143674)* и *ITGB7 (rs11574532)* между группой неосложненного течения и контролем не имели статистической значимости (*p* > 0,05). Распространённость полиморфных вариантов *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7 (rs11574532)* не различалась между пациентами с осложненным течением заболевания и здоровыми лицами (*p* > 0,05).

Распределение полиморфизма генов *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7 (rs11574532)* среди пациентов, получающих разные виды лечения, не показал статистически значимых результатов (*p* > 0,05; Таблица 18). Изучение распространённости отдельных генотипов между пациентами продемонстрировало, что у гетерозигот *ITGA4 (rs1449263)* *AG* чаще развивались показания к операции, чем у носителей других полиморфных вариантов (*p* = 0,05). При анализе групп пациентов с разными видами лечения выявлено, что носители *ITGB7 (rs11574532)* *TT* встречались только среди лиц, перенёсших операцию (*p* = 0,018).

Распределение генотипов *ITGA4* (*rs1143674*), *ITGA4* (*rs1449263*) и *ITGB7* (*rs11574532*) в группах пациентов-европеоидов

Генотип	Группы пациентов с ЯК		$\chi^2; p$
	Неосложненное течение	осложненное течение	
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1143674</i> )			
	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 16	$\chi^2 = 0,025$ df = 1 <i>p</i> = 0,988
<i>TT</i>	19 % (12)	25 % (4)	
<i>TC</i>	46 % (29)	43 % (7)	
<i>CC</i>	35 % (22)	32 % (5)	
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1449263</i> )			
	<i>n</i> = 71	<i>n</i> = 26	$\chi^2 = 0,083$ df = 1 <i>p</i> = 4,989
<i>AA</i>	29 % (21)	19 % (5)	
<i>AG</i>	45 % (31)	65 % (17)	
<i>GG</i>	26 % (19)	16 % (4)	
<i>ITGB7</i> ( <i>rs11574532</i> )			
	<i>n</i> = 71	<i>n</i> = 26	$\chi^2 = 5,663$ df = 1 <i>p</i> = 0,59
<i>CC</i>	81 % (57)	76 % (20)	
<i>CT</i>	19 % (14)	16 % (4)	
<i>TT</i>	0 % (0)	8 % (2)	

Примечание: *n* – количество обследуемых;  $\chi^2$  – хи –квадрат; df – степень свободы; *p* – уровень значимости.

Анализ в группах пациентов с учётом гендерного состава, возраста дебюта заболевания, ИМТ не продемонстрировал статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов европеоидов с осложненным течением заболевания лица с проктитом не встречались. В то же время у лиц с тотальным колитом шансы осложнения заболевания были в 6,7 раза выше, чем у представителей других форм поражения толстой кишки (ОШ = 6,7, 95% ДИ: 1,454–30,577;  $p = 0,007$ ). Различия частот встречаемости лиц с внекишечными проявлениями между группами пациентов не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ) (Таблица 19).

Особенности клинического течения язвенного колита у пациентов-европеоидов в зависимости от вида лечения

Клинический признак	Группы пациентов		$\chi^2; p$
	неосложненного течения (n = 71)	осложненного течения (n = 26)	
Гендерные особенности			
Мужчины	52 % (37)	54 % (14)	$\chi^2 = 0,089$ $p = 0,582$
Женщины	48 % (34)	46 % (12)	
Возраст дебюта заболевания			
< 40 лет	73 % (52)	62 % (16)	$\chi^2 = 1,977$ $p = 0,16$
> 40 лет	27 % (19)	38 % (10)	
Протяжённость поражения			
Проктит	14 % (10)	0 % (0)	$\chi^2 = 7,922$ $p = 0,019$
Левостороннее	21 % (15)	4 % (2)	
Тотальное	65 % (46)	96 % (24)	
Внекишечные проявления			
Отсутствовали	73 % (52)	73 % (19)	$\chi^2 = 0,717$ $p = 0,398$
Присутствовали	27 % (19)	27 % (7)	

Примечание: n – количество обследуемых; ЯК- язвенный колит;  $\chi^2$  – хи –квадрат;  $p$  – уровень значимости.

Таким образом, у европеоидов, страдающих язвенным колитом, чаще чем у добровольцев встречались генотипы *IL10* (*rs180087*) *CT* ( $p = 0,023$ ) *ITGA4* (*rs1449263*) *GG* ( $p = 0,017$ ). В группе пациентов-европеоидов, перенёсших операцию, статистически значимо чаще встречались генотипы *ITGB7* (*rs11574532*) *TT* ( $p = 0,018$ ), *ITGA4* (*rs1449263*) *AG* ( $p = 0,027$ ) и *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) *GA* ( $p = 0,04$ )

### 3.4 Прогнозирование риска осложненного течения язвенного колита у пациентов-европеоидов

Для определения независимых факторов риска колпроктэктомии проведён бинарный логистический регрессионный анализ. Наряду с изучаемыми генетическими маркерами в модели рассматривались известные традиционные предикторы осложнения заболевания, такие как протяжённость поражения, наличие внекишечных проявлений, ранний возраст дебюта ЯК (Таблица 20).

Таблица 20

Результаты бинарной логистической регрессии по поиску факторов риска осложненного течения ЯК у европеоидов

Признак	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp (B)	p
<i>ITGA4 (rs1143674)</i>	-0,086	0,435	0,039	0,918	0,844
<i>ITGA4 (rs1449263)</i>	-0,125	0,481	0,067	0,883	0,795
<i>ITGB7 (rs11574532)</i>	1,224	0,606	4,077	3,401	<b>0,043</b>
Протяжённость поражения	1,499	0,794	3,565	4,477	<b>0,059</b>
Возраст дебюта заболевания	1,806	0,688	6,894	6,087	<b>0,009</b>
Внекишечные проявления	-0,443	0,854	0,269	0,642	0,604
Пол	-0,096	0,702	0,019	0,909	0,891
Константа	-4,698	1,874	6,281	0,009	0,012

Примечание: B – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии; Вальд – значения критерия Вальда; Exp (B) – критерий статистической значимости коэффициента B

По данным регрессионного анализа обнаружено, что *ITGB7 (rs11574532)* и возраст дебюта заболевания меньше 40 лет являлись предикторами риска осложнений заболевания. Показатели протяжённости поражения стремились к уровню пороговой значимости. Значения выявленных предикторов риска колпроктэктомии и протяжённости поражения включены в уравнение

логистической регрессии. В уравнение введены значения *ITGA4* (*rs1449263*) *AG* в качестве фактора возможного риска колпроктэктомии, т. к. ранее выявлено, что данный полиморфный вариант преобладал в группе осложненного течения ЯК относительно других генотипов (ОШ = 3,4; 95% ДИ: 1,113–1,582;  $p = 0,027$ ). Обращает на себя внимание, что при добавлении в формулу регрессионного анализа значений *ITGA4* (*rs1449263*) площадь под ROC-кривой (AUC, area under curve) увеличивалась с 0,570 до 0,807, что являлось статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Разработанная модель прогнозирования вероятности оперативного лечения отражена в уравнении логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{(-4,3 + 0,2*Gen1 - 0,7*Gen2 - 1,7*П - 0,9*В)}}$$

где:  $y$  – значение зависимой переменной;  $e$  – основание натурального логарифма ( $\approx 2,72$ ); 4,3 – значение константы логистической регрессии; 0,2, 0,7, 1,7, 0,9 – нестандартизованные коэффициенты  $b$ ; Gen1 – полиморфные варианты гена *ITGA4* (*rs1449263*); Gen2 – полиморфные варианты гена *ITGB7* (*rs11574532*); П – протяжённость; В – возраст дебюта ЯК.

Чувствительность разработанной модели составляет 0,76; специфичность – 0,81 (Рисунок 4). Данная модель обладает хорошей прогностической способностью (AUC = 0,807; 95% ДИ: 0,729–0,886;  $p < 0,001$ ; стандартная ошибка 0,04).

Таким образом, согласно результатам бинарной логистической регрессии, для пациентов европеоидной принадлежности выявление полиморфных варианты генов кишечного интегрин *ITGB7* (*rs11574532*) *TT* и *ITGA4* (*rs1449263*) *AG* можно рассматривать как новые факторы вероятности риска осложнений заболевания в сочетании с общепризнанными маркерами неблагоприятного течения заболевания (тотальное поражение толстой кишки, ранний возраст дебюта воспалительного процесса). Модель удобна возможностью расчёта в ранние сроки заболевания, до развития осложнений язвенного колита, что может изменить медикаментозный подход к лечению конкретного пациента. Полученная модель имеет высокие значения точности (96 %), хорошие показатели специфичности (81 %) и чувствительности (76 %).

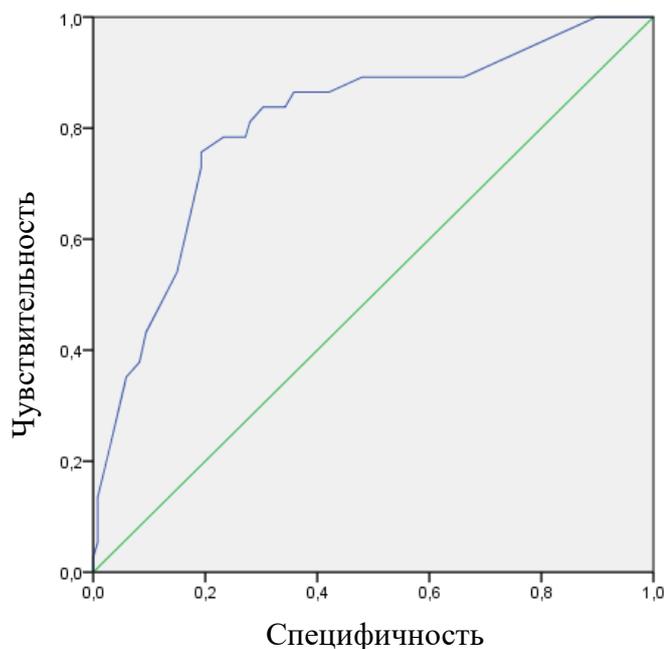


Рисунок 4 – ROC-кривая модели прогнозирования риска колпроктэктомии у европеоидов

### **3.5 Эффективность модели прогнозирования риска осложнений язвенного колита у пациентов с язвенным колитом**

Разработанная модель прогнозирования рисков осложнения ЯК продемонстрировала свою эффективность на изучаемой когорте пациентов. Представляем два случайным образом выбранных клинических примера.

#### ***Клинический пример № 1***

Пациент Б., 71 год (1948 г. р.) с диагнозом язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, высокой эндоскопической и гистологической активности, резистентный к базисной терапии. Тяжёлая атака, осложнённая кишечным кровотечением. Хроническая постгеморрагическая анемия лёгкой степени тяжести. Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца. Стабильная стенокардия напряжения 2-й степени, 2-го функционального класса. Гипертоническая болезнь 2-й степени, 2-й стадии, риск 3. В 2013 г. проведено аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Из анамнеза известно, что в 2013 г., через 8 месяцев после АКШ, впервые появился жидкий стул до 3–4 раз в

сутки. Учитывая сопутствующую патологию сердца, исключался ишемический колит. Через 2 месяца после появления симптомов выполнена колоноскопия, по данным которой диагностирован ЯК. Диагноз подтверждён гистологически. На фоне приёма сульфасалазина 4 г/сут. клинические проявления язвенного колита полностью купировались. В 2014 г. по поводу тяжёлой атаки заболевания пациент находился на стационарном лечении в отделении колопроктологии ГУЗ ККБ (Чита). На фоне антибактериальной терапии, инфузий глюкокортикостероидов в дозе 2 мг/кг стул нормализовался, явления астенизации регрессировали. С учётом анамнеза заболевания назначен азатиоприн в дозе 2 мг/кг, препараты 5-аминосалициловой кислоты (АСК) 4 г/сут., с положительной динамикой и ремиссией в течение 4 последующих лет. В ноябре 2019 г. пациент госпитализирован в отделение колопроктологии с жалобами на субфебрильную температуру, диарею до 15 раз в сутки, в жидких каловых массах – примесь крови и слизи, многократные тенезмы, нарастали слабость, недомогание. На фоне инфузионной терапии с введением глюкокортикостероидов в дозе 2 мг/кг, частота стула не уменьшалась, отмечалось снижение гемоглобина крови (18.11.2019 – 115 г/л; с 22.11.2019 – 76 г/л). Ректороманоскопия при поступлении (27 см): слизистая оболочка прямой кишки ярко гиперемирована, отёчная, с наличием обширных язвенных дефектов сливного характера с формированием воспалительных полипов с фибринозно-гнойными наложениями; просвет толстой кишки заполнен кровью с примесью гноя; гаустрация отсутствует. Эндоскопическая картина соответствовала 3 баллам по Schroeder (высокой активности), полный индекс Мейо – 11 баллов. В общем анализе крови: лейкоциты  $10,3 \times 10^9$  со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; анемия средней степени тяжести 76 г/л с тенденцией к снижению; повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 69 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинина (134 ммоль/л), гипоальбуминемия (альбумин 35,25 (53,0–68,0) г/дл) и водно-электролитными нарушениями; при поступлении (18.11.2019) СРБ – 12 мг/л, 25.11.2019 – 10 мг/л. На фоне проводимого лечения в течение 7 дней состояние пациента с отрицательной динамикой, развилось кишечное кровотечение.

В рамках участия в нашем исследовании пациент прошёл генетическое тестирование на выявление полиморфизма генов кишечных интегринов. Среди изученных показателей у больного имелись генетические факторы риска колпроктэктомии (Таблица 21).

Таблица 21

## Кодирование предикторов риска колпроктэктомии у пациента Б.

Независимые факторы риска осложненного течения	Код в модели прогнозирования
<i>ITGA4 (rs1449263) AG</i>	1
<i>ITGB7 (rs11574532) TT</i>	2
Тотальное поражение	2
Возраст дебюта ЯК старше 40 лет	1

Примечание: ЯК – язвенный колит.

Нами проведён расчёт коэффициента регрессии с использованием уравнения прогнозирования риска колпроктэктомии:

$$y = \frac{1}{1 + 2,72^{(-4,3 + 0,2*1 - 0,7*2 - 1,7*1 - 0,9*1)}} = 0,9998$$

Учитывая значение коэффициента регрессии 0,9998 (пороговое значение коэффициента – 0,9994), в данном случае имелся высокий риск оперативного лечения. На фоне тяжёлой атаки ЯК, резистентной к гормональной терапии, у пациента развилось кишечное кровотечение, которое усугубляло анемию и прогрессирование водно-электролитных нарушений. Учитывая отрицательную динамику состояния, принято решение об оперативном лечении, выполнена колпроктэктомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжалась инфузионно-корректирующая, антибактериальная терапия, трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. Пациент выписан удовлетворительном состоянии; общий анализ крови при выписке: эритроциты –  $3,87 \times 10^{12}$ , гемоглобин – 114 г/л; гематокрит – 35,7 %; лейкоциты –  $6,7 \times 10^9$ , тромбоциты –

$295 \times 10^9$ ; СОЭ = 60; биохимические показатели и данные коагулограммы в пределах нормы.

Таким образом, значения коэффициента прогнозирования продемонстрировали высокий риск риска колпроктэктомии, что соответствовало клинической картине заболевания.

### ***Клинический пример № 2***

Пациентка М., 37 лет. С января 2016 г. страдает язвенным колитом с тотальным поражением толстой кишки, хроническое рецидивирующее течение. По данным илеоколоноскопии, в дебюте заболевания определена умеренная активность воспалительного процесса. На фоне приёма препаратов 5-АСК в дозе 4 г/сут. внутрь и ректально (по схеме «терапии выходного дня») удалось достичь эндоскопической ремиссии ЯК, затем доза салицилатов снижена до поддерживающей (2 г/сут.). В августе 2020 г. по поводу среднетяжёлой атаки заболевания перорально назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг. по снижающей схеме (отмена – 5 мг в неделю). В качестве базисной терапии пациентка получала таблетки азатиоприна в дозе 2 мг/кг. Через 1 неделю после начала приёма преднизолона появились жалобы на снижение зрения. Во время офтальмоскопии диагностирован отёк зрительного нерва. Учитывая изменившуюся клиническую ситуацию, преднизолон отменен, назначен буденофальк в дозе 9 мг/сут., с положительным эффектом: дефекации 1–2 раза в день оформленным калом без патологических примесей. Через месяц после начала приёма азатиоприна в общем анализе крови диагностирована лейкопения ( $2,3 \times 10^9$ ), в связи с чем препарат отменен. Пациентка продолжала получать 5-АСК в дозе 4 г/сут. Через месяц после отмены азатиоприна вновь появилась диарея 4–7 раз в сутки с прожилками крови, гноя, слизи в каловых массах. По данным ректоскопии в прямой кишке отмечались гиперемия, отёк, инфильтрация слизистой оболочки, отсутствовал сосудистый рисунок. Слизистая оболочка с множественными язвенными дефектами, покрытыми фибринозными наложениями, отмечалась контактная кровоточивость. В лабораторных показателях крови, мочи изменений выявлено не было. Фекальный кальпротектин с августа по декабрь 2020 г. – в интервале 800–

1800 мг/г. Илеоколоноскопия (11.11.2020): в терминальном отделе подвздошной кишки, восходящем, поперечно-ободочном, нисходящем отделах толстой кишки слизистая оболочка бледно-розовая, с отчётливым сосудистым рисунком и сохранённым рельефом кишечной стенки. Начиная с сигмовидного отдела слизистая оболочка ярко гиперемирована, отёчная, с отсутствием сосудистого рисунка и мелкими язвенными дефектами. В прямой кишке наложения фибрина, мелкие язвенные дефекты и контактная кровоточивость. Спонтанной кровоточивости не выявлено. Эндоскопическая картина соответствовала 2 баллам по Schroeder (умеренной активности), полный индекс Мейо составил 8 баллов. При гистологическом исследовании в биоптатах тонкой и проксимальных отделов толстой кишки отмечались признаки колита с равномерным истончением слизистой, уменьшение количества крипт на единицу площади без их деформации с сохранением секреторной функции. В слизистой оболочке толстой кишки присутствовали отёк и обильная плазмоцитарно-лимфоидная инфильтрация (базальный плазмоцитоз) собственного слоя слизистой оболочки с очаговой гиперплазией желёз. В биоптате слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки обнаружена очаговая гиперплазия желёз с уменьшением бокаловидных клеток, деформацией крипт, крипт-абсцессы. В собственном слое слизистой оболочки присутствовала густая плазмоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация, базальный плазмоцитоз с формированием лимфоидного фолликула, что характерно для хронического воспалительного процесса. Острое воспаление было представлено отёком и кровоизлияниями, очаговой полинуклеарной инфильтрацией с примесью эозинофилов и очагами деструкции.

Согласно генетическому тестированию на выявление полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов, а также кишечных интегринов, у пациентки выявили генетические факторы риска осложнений заболевания (Таблица 22).

## Кодирование предикторов риска колпроктэктомии у пациентки М.

Независимые факторы риска КПЭ	Код в модели прогнозирования
<i>ITGA4 (rs1449263) AG</i>	1
<i>ITGB7 (rs11574532) AA</i>	0
Тотальное поражение	2
Возраст дебюта ЯК < 40 лет	0

Примечание: ЯК – язвенный колит.

Нами проведён расчёт коэффициента регрессии с использованием уравнения прогнозирования развития показаний риска колпроктэктомии:

$$y = \frac{1}{1 + 2,72^{(-4,3 + 0,2*1 - 0,7*0 - 1,7*2 - 0,9*0)}} = 0,9995$$

Согласно полученному значению коэффициента регрессии (пороговое значение коэффициента – 0,9994), у пациентки выявлен высокий риск неблагоприятного исхода.

Учитывая хроническое непрерывное активное течение заболевания, с развитием побочных реакций на глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры 5.12.2020 назначена генно-инженерная биологическая монотерапия селективным ингибитором кишечного интегрин  $\alpha 4\beta 7$  – ведолизумаб. Результаты колоноскопии (14.05.2022): терминальный отдел подвздошной кишки осмотрен на 15 см; толстая кишка на всём протяжении с хорошо выраженной гаустрацией, слизистая оболочка бледно-розовая, с отчётливым сосудистым рисунком, сохранённым рельефом кишечной стенки, кровоточивости нет. Эндоскопическая активность – 0 баллов по Schroeder (ремиссия). Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки: признаков активности ЯК не обнаружено. Фекальный кальпротектин – в диапазоне нормальных значений (до 50 мг/г). Ректороманоскопия 14.07.2022: эндоскопическая активность – 0 баллов по

Schroeder (ремиссия). Жалоб пациентка не предъявляет; лабораторные показатели в пределах нормы.

По результатам генетической идентификации полиморфизма генов кишечного интегрин  $\alpha 4\beta 7$  оба пациента имели прогноз неблагоприятного исхода – высокий риск колэктомии. Согласно проведённому исследованию, полиморфизмы *ITGA4* (*rs1449263*) *AG* и *ITGB7* (*rs11574532*) *TT* являются факторами риска неблагоприятного исхода. Своевременное назначение селективного ингибитора интегрин  $4\beta 7$  у больной М. позволило добиться ремиссии заболевания без глюкокортикостероидов и иммуносупрессантов и избежать осложнений. Кроме того, учитывая развитие побочных явлений на приём базисной терапии, колэктомия являлась основным методом лечения у этой пациентки в будущем.

Ретроспективный анализ клинического примера № 1 демонстрирует неблагоприятный исход заболевания в условиях отсутствия своевременной селективной терапии у пациента с тяжёлой формой течения ЯК. Несмотря на купирование острой тяжелой атаки ЯК в 2014 г., с назначением глюкокортикостероидов пациент подвергся оперативному лечению в связи с осложнённым течением язвенного колита и развитием резистентности к базисной терапии. Вероятно, в данном случае имела место дискордантность, которая заключалась в лечении пациента с высоким риском колэктомии, препаратами 5-АСК в дебюте заболевания. Возможно, стоило рассмотреть вопрос о лечении азатиоприном в дебюте заболевания, что приблизило бы нас к назначению препаратов биологической терапии во время второй атаки ЯК.

### 3.6 Практическое применение предлагаемого алгоритма обследования пациента с язвенным колитом

Одним из основных направлений современной медицины является создание схем ведения пациентов, которые помогают практикующему звену принимать решение в типичных клинических ситуациях.

Согласно результатам исследования нами разработан прогностический алгоритм, который может быть использован в клинической практике. В представленную схему включены клинические особенности, которые продемонстрировали статистическую значимость при проведении бинарного логистического регрессионного анализа. Алгоритм применим для пациентов с подтвержденным диагнозом язвенного колита. Для оценки риска появления осложнений заболевания необходимо оценить этническую принадлежность пациента, протяженность поражения толстой кишки, возраст дебюта заболевания и провести генотипирование полиморфных вариантов генов *ITGB7(rs11574532)* *ITGA4(rs1449263)*. У пациентов европеодов с тотальной формой поражения толстой кишки, возрастом дебюта заболевания менее 40 лет и наличием полиморфных вариантов генов *ITGB7(rs11574532)TT* и *ITGA4(rs1449263)AG* вероятность появления осложнений аутоиммунного процесса может достигать более 75%. Полученная информация о тяжести заболевания до развития тяжелой атаки язвенного колита с развернутой клинической картиной может быть полезна практикующему специалисту.

В отличие от лабораторных факторов риска осложнений язвенного колита, генетические маркеры обладают постоянством. Изучение полиморфизма согласно алгоритму в дебюте язвенного колита позволит своевременно интенсифицировать схему лечения, что снизит риск обострений заболевания и снизит вероятность появления осложнений воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки.

На Рисунке 5 представлена схема прогнозирования риска копроктэктомии у европеодов.

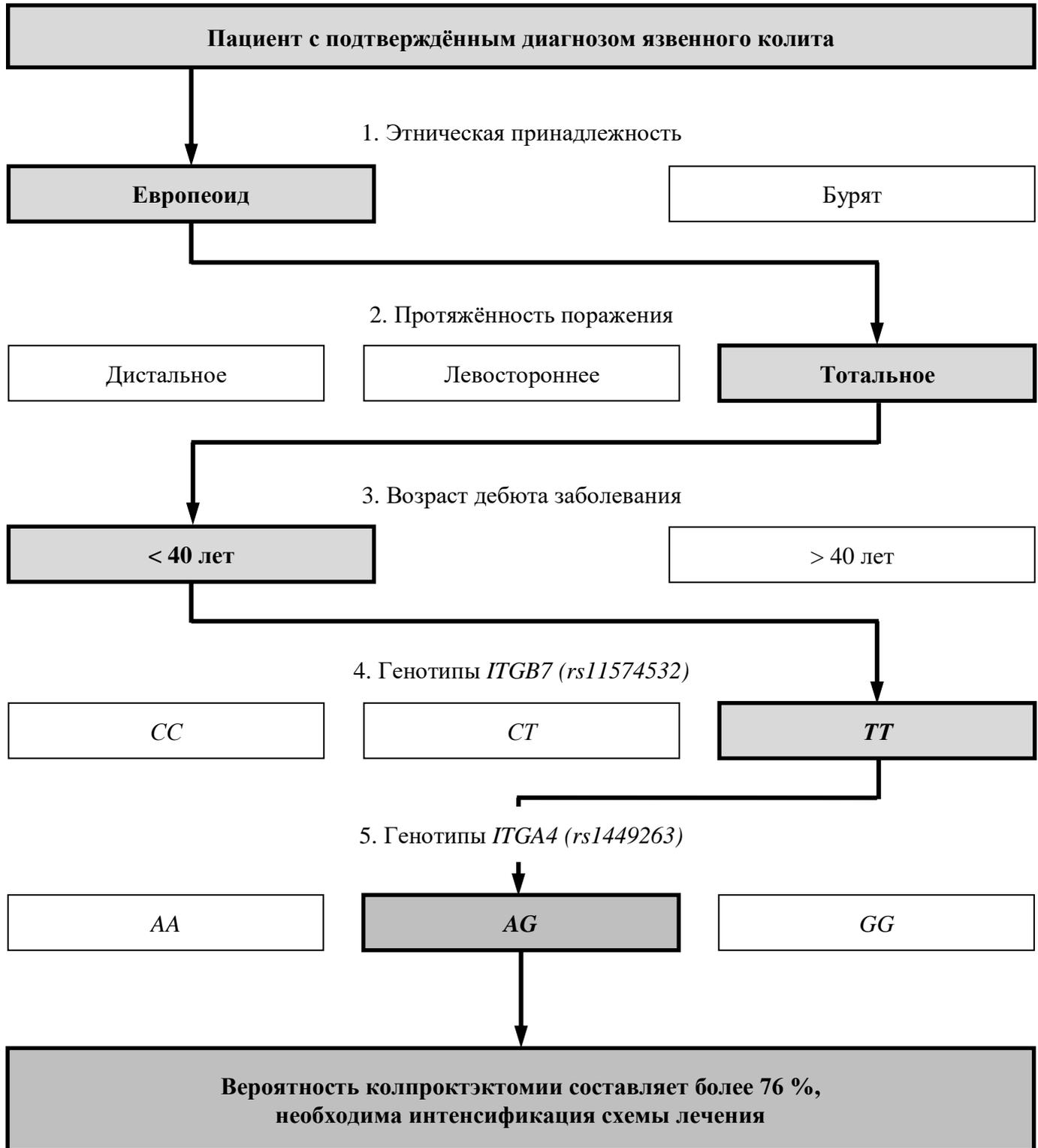


Рисунок 5 – Прогнозирование риска колпроктэктомии у европеоидов

Исследования упомянутых полиморфизмов в настоящее время становятся все более доступными в клинической практике. Безусловным преимуществом генотипирования является однократность исследования и возможность использовать полученные данные на протяжении всей жизни пациента. В будущем представляются перспективными исследования в этом направлении. Возможность разработки мобильного приложения на основе представленной схемы позволит упростить и ускорить использование алгоритма специалистами сразу после постановки диагноза.

### 3.7 Анализ клинико-генетических особенностей пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы

Изучение распределения генотипов *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) и *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) проводилось в группах пациентов ( $n = 26$ ) и в группе сравнения, состоящей из здоровых добровольцев ( $n = 26$ ).

Анализ встречаемости SNP *IL10* (*rs1800896*) между пациентами и контролем показал, что у гомозигот *GG* шансы заболевания ЖК были выше (ОШ = 25; 95% ДИ: 2,937–212,818;  $p = 0,001$ ) по сравнению с носителями других полиморфных вариантов. В то же время гомозиготы *AA* статистически значимо чаще встречались среди здоровых добровольцев (ОШ = 0,195; 95% ДИ: 0,060–0,538;  $p = 0,006$ ) (Таблица 23).

Таблица 23

Распределение частот генотипов среди пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы, получающих консервативную терапию, и здоровых добровольцев

Ген	Генотип	Группы		$\chi^2$ ; df; p
		неосложненного течения ( $n = 26$ )	здоровых добровольцев ( $n = 26$ )	
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1143674</i> )	<i>TT</i>	23 % (6)	27 % (7)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 $p = 0,603$
	<i>TC</i>	35 % (9)	42 % (11)	
	<i>CC</i>	42 % (11)	31 % (8)	
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1449263</i> )	<i>AA</i>	19 % (5)	15 % (4)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 $p = 0,603$
	<i>AG</i>	46 % (12)	50 % (13)	
	<i>GG</i>	35 % (9)	35 % (9)	
<i>ITGB7</i> ( <i>rs11574532</i> )	<i>CC</i>	88 % (23)	81 % (21)	$\chi^2 = 0,670$ df = 1 $p = 0,413$ ;
	<i>CT</i>	12 % (3)	19 % (5)	
<i>IL10</i> ( <i>rs1800896</i> )	<i>GG</i>	50 % (13)	4 % (1)	$\chi^2 = 13,793$ df = 2 $p = 0,001$
	<i>GA</i>	23 % (6)	31 % (8)	
	<i>AA</i>	27 % (7)	65 % (17)	

Ген	Генотип	Группы		$\chi^2$ ; df; p
		неосложненного течения (n = 26)	здоровых добровольцев (n = 26)	
<i>IL10</i> (rs1800871)	CC	96 % (25)	92 % (24)	$\chi^2 = 0,006$ df = 1 p = 0,966;
	CT	4 % (1)	8 % (2)	
<i>TNF<math>\alpha</math></i> (rs1800629)	GG	88 % (23)	85 % (22)	$\chi^2 = 1,203$ df = 2 p = 0,548
	GA	12 % (3)	12 % (3)	
	AA	0 % (0)	3 % (1)	

Примечание: n – количество обследуемых;  $\chi^2$  – хи –квадрат; df – степень свободы p – уровень значимости.

Различия частот распределения SNP генов *ITGA4* (rs1143674, rs1449263), *ITGB7* (rs11574532), *IL10* (rs1800871) и *TNF $\alpha$*  (rs1800629) между группами не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Распределение частот генотипов *ITGA4* (rs1143674, rs1449263), *ITGB7* (rs11574532), *IL10* (rs1800871), *TNF $\alpha$*  (rs1800629) с учетом возраста дебюта ЯК, гендерной принадлежности, ИМТ, протяжённости поражения, наличия внекишечных проявлений, тяжести течения заболевания не продемонстрировало статистически значимых результатов ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов-бурят преобладали гомозиготы *IL10* (rs1800896) GG ( $p = 0,001$ ), у здоровых добровольцев-бурят чаще встречался полиморфный вариант *IL10* (rs1800896) AA ( $p = 0,006$ ). Различия в распределении других полиморфных вариантов между группами не достигали статистически значимых результатов.

### 3.8 Полиморфизм гена *IL10* (*rs1800896*) как предиктор развития язвенного колита у бурят

Изучение факторов риска развития ЯК у бурят проводилось при помощи бинарной логистической регрессии. Отсутствие факта заболевания закодировано как «0», наличие – как «1». Оказалось, что *IL10* (*rs1800896*) *GG* являлся предиктором развития ЯК у пациентов бурятской этнической группы (Таблица 24).

Таблица 24

Результаты логистической регрессии по поиску факторов риска развития язвенного колита у бурят

Независимая переменная	В	Ср. кв. ош.	Вальд	Exp (В)	p	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя	верхняя
<i>TNFα</i> ( <i>rs1800629</i> )	-0,168	0,893	0,035	0,845	0,851	0,147	4,865
<i>IL10</i> ( <i>rs1800871</i> )	0,757	1,229	0,379	2,132	0,538	0,192	23,710
<i>IL10</i> ( <i>rs1800896</i> ) <i>GG</i>	1,709	0,518	10,884	5,525	<b>0,001</b>	<b>2,001</b>	<b>15,254</b>
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1143674</i> )	-0,622	0,544	1,309	0,537	0,253	0,185	1,558
<i>ITGA4</i> ( <i>rs1449263</i> )	0,464	0,545	0,725	1,591	0,394	0,546	4,634
<i>ITGB7</i> ( <i>rs11574532</i> )	0,583	1,130	0,266	1,792	0,606	0,195	16,431
Константа	-1,998	1,248	2,563	0,136	0,109		

Примечание: В – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии; Ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка; Вальд – значения критерия Вальда; Exp (В) – критерий статистической значимости коэффициента В; p – уровень статистической значимости; 95 % ДИ для Exp (В) – 95%-й доверительный интервал.

Полиморфные варианты *TNFα* (*rs1800629*), *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*), *IL10* (*rs1800871*), *ITGB7* (*rs11574532*) не оказывали влияния на значения конечной точки.

Исходя из результатов проведённого анализа, следует, что генотип *IL10(rs1800896) GG* является предиктором ЯК; (AUC = 0,760; 95% ДИ: 0,621–0,889;  $p = 0,002$ ; стандартная ошибка – 0,71) (Рисунок 6).

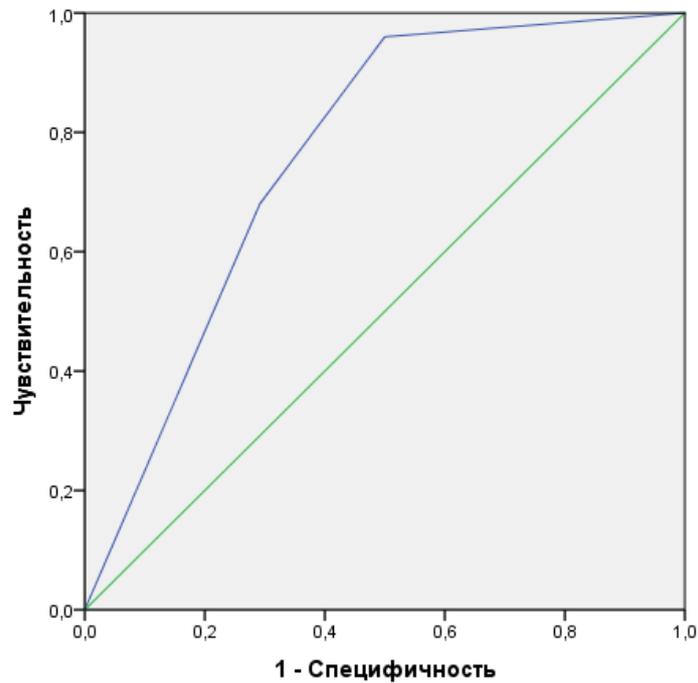


Рисунок 6 – ROC-кривая прогнозирования развития язвенного колита у представителей бурятской этнической группы

Методом бинарного логистического регрессионного анализа выявлен новый фактор риска развития язвенного колита у бурят – *IL10 (rs1800896) GG*, наличие которого повышает вероятность заболевания язвенным колитом в 25 раз.

### 3.9 Прогнозирование риска развития язвенного колита у пациента бурятской этнической группы

Своевременная диагностика заболевания является залогом дальнейшей успешной лечебной тактики что, безусловно, актуально в практическом здравоохранении.

Согласно результатам исследования нами разработан диагностический алгоритм, который может быть полезен для специалистов первичного звена. В представленную схему включен генетический полиморфизм, продемонстрировавший статистическую значимость при проведении бинарного логистического регрессионного анализа. Алгоритм применим для представителей бурятской этнической группы, с явлениями кишечной диспепсии в виде нарушений стула со склонностью к диарее. Для изучения риска развития заболевания необходимо оценить этническую принадлежность пациента, и провести генотипирование полиморфных вариантов гена *IL10(rs1800896)*. У бурят с генотипом *IL10(rs1800896)GG* и явлениями кишечной диспепсии риск развития аутоиммунного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, может быть равен 80%.

Информация о вероятности развития заболевания до появления развернутой клинической картины может быть полезна, с точки зрения своевременного назначения видеокOLONоскопии и ранней диагностики воспалительных изменений кишечной стенки. Разработанная схема диагностики язвенного колита без дополнительных инструментальных методов может помочь выявить группу лиц с высоким риском развития заболевания и своевременно выполнить видеоилеокOLONоскопию - основной метод диагностики язвенного колита.

На Рисунке 7 представлена схема прогнозирования риска развития язвенного колита бурят.

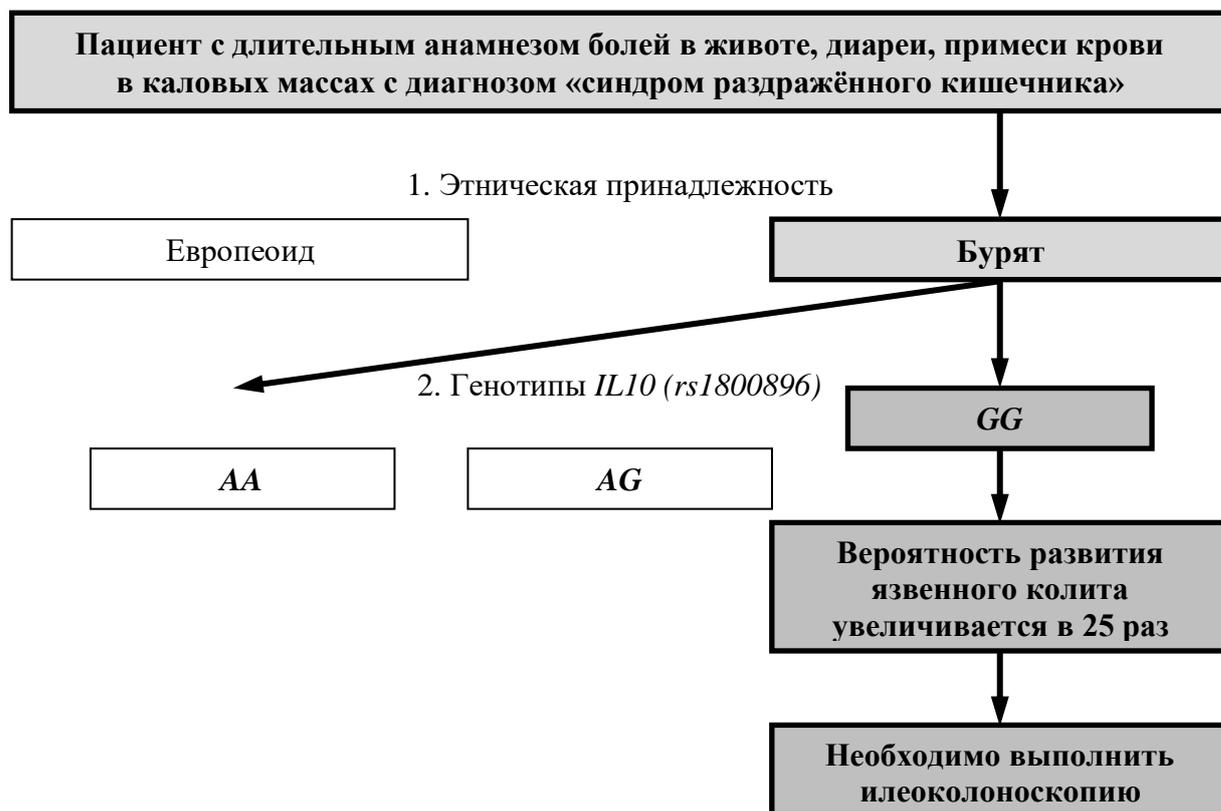


Рисунок 6 Прогнозирование риска язвенного колита у бурят

Известно, что внекишечные проявления аутоиммунного процесса в слизистой оболочке толстой кишки могут дебютировать до развития специфической кишечной симптоматики, характерных эндоскопических изменений кишечной стенки, сдвигов воспалительных лабораторных маркеров. В связи с этим, представленный диагностический алгоритм, может быть, применим для бурят с явлениями абдоминального болевого синдрома, артропатиями и у здоровых лиц с отягощенной наследственностью.

**ГЛАВА 4****ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

До настоящего времени Российская Федерация относилась к странам с ограниченными данными по распространённости и заболеваемости воспалительных заболеваний кишечника. Проведённые первые эпидемиологические многоцентровые наблюдательные одномоментные когортные исследования ESCAре (2010–2011 гг.) и ESCAре-2 (2013–2014 гг.), а также данные отдельных регионов в целом формируют картину по ряду эпидемиологических показателей в Российской Федерации [32, 34]. Учитывая контрастные различия по географическому положению, плотности населения, разным климатическим зонам, многонациональному составу, характерные для нашей страны, следует ожидать и определённые особенности в социально-демографических и эпидемиологических и клинических характеристиках конкретных регионов. Так, в исследованиях ESCAре и ESCAре2 средний возраст участников составил 38–40 лет. У пациентов Забайкальского края возраст пациентов с ЯК зарегистрирован на уровне 45 лет и старше [37].

Возраст дебюта заболевания является важной клинической характеристикой с точки зрения прогнозирования течения ЯК [15]. В отечественных и зарубежных исследованиях возраст дебюта заболевания находится в пределах от 20 до 40 лет; также отмечается второй подъём заболеваемости в возрасте от 60 до 79 лет [139]. В Забайкальском крае возраст дебюта ЯК соответствовал результатам других исследователей [37].

В настоящее время активно изучаются гендерные особенности ЯК. Данные носят противоречивый характер. В масштабных работах из США и азиатских стран сообщается о преобладании мужчин среди пациентов с ЯК во всех возрастных группах [92, 138]. Российские эпидемиологические исследования не показали статистически значимых различий в распространённости ЯК среди мужчин и женщин. При анализе популяции пациентов с ЯК в Забайкальском крае гендерных различий также не было выявлено [37].

Известно, что ЯК характерен для развитых стран с высоким уровнем урбанизации. Среди городского населения отмечена наиболее частая распространённость ЯК, в отличие от жителей сельской местности (2,0–6,0 : 1,0) [138, 151]. В нашем исследовании пациенты с ЯК с одинаковой частотой встречались среди городского и сельского населения (1,2 : 1,0) [37]. Вероятно, низкая плотность населения, плохо развитая инфраструктура, отсутствие мегаполисов на территории Забайкальского края обусловили полученные результаты.

Согласно данным исследователей из Европы, лёгкие формы ЯК составляют около половины всех случаев заболевания [83]. В Российской Федерации доля пациентов с лёгким течением ЯК составляла 16 % [32]. В Забайкальском крае частота лёгких форм ЯК в период 2017–2021 гг. зафиксирована на уровне 56 % [37]. Мы в настоящее время не можем дать объяснения этому факту – необходимо проведение дальнейших исследований. Возможно, данные показатели связаны с повышением информированности врачей первичного звена о ВЗК в нашем регионе, что ведёт к увеличению количества колоноскопий и к ранней диагностике заболевания.

Протяжённость поражения толстой кишки играет важную роль в выборе тактики дальнейшего лечения. По данным зарубежных и отечественных публикаций, частота встречаемости ЯК с дистальными формами находится в диапазоне от 27 % до 68 % [34, 137]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты. Внекишечные проявления характеризуют масштабы иммунологических сдвигов, происходящих в организме у пациентов с ЯК. Некоторые авторы сообщают о частоте внекишечных проявлений до 40 % [108]. В исследовании ESCApe и в нашей работе доля пациентов с внекишечными проявлениями соответствовала 23 % и 15 % соответственно. С учётом преобладания пациентов с лёгкими формами текущей атаки заболевания в Забайкалье значение этого показателя представляется логичным [38].

Несомненно, назначение препаратов биологической терапии всегда является сложным тактическим шагом в лечении пациентов, страдающих ВЗК. Мера

ответственности принимаемого решения увеличивается с учётом высокой стоимости и труднодоступности этих лекарственных средств. Результаты исследований ESCApe и ESCApe-2 сообщают о 10 % пациентов, которые получали ГИБТ в России [33]. Доля пациентов, находящихся на лечении ГИБТ, в нашем регионе составила 21 % [37].

Публикации из Северной Америки и Европы сообщают о частоте колэктомии в пределах 9,5–9,7 %, что соответствует полученным нами результатам [93, 104].

Ежегодный прирост заболеваемости ЯК в России достигает 20 случаев на 100 000 населения, и эти показатели продолжают увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [32]. С момента организации кабинета ВЗК ГУЗ ККБ (Чита) и создания единой базы данных пациентов отмечено увеличение заболеваемости ЯК в Забайкальском крае с 1,1 (в 2017 г.) до 3,4 (в 2019 г.). Возможно, ограничение по длительности наблюдения демонстрирует низкий уровень заболеваемости ЯК относительно средних значений по Российской Федерации. Кроме того, обращает на себя внимание факт резкого снижения выявляемости пациентов с язвенным колитом в 2020 году, который был объявлен годом пандемии новой коронавирусной инфекции и перепрофилированием лечебно-профилактического учреждения в инфекционный госпиталь. В доступных нам информационных базах данных мы не нашли сведений о влиянии пандемии COVID-19 на заболеваемость ЯК. В то же время, по данным J. Crespo et al. (2021), в Испании пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на оказание медицинской помощи больным с хронической неинфекционной патологией. Ожидается повышение количества пациентов с осложнённым течением гастроэнтерологических заболеваний, в том числе и больных ВЗК, из-за отвлечения ресурсов здравоохранения на предупреждение распространения COVID-19 [109]. В нашем регионе с 1.04.2020 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита была перепрофилирована в моностационар для оказания помощи пациентам с COVID-19. В связи с этим во время пандемии основой объём экстренной медицинской помощи в регионе выполнялся ГУЗ ККБ (Чита), в

которой в 2020 г. была полностью закрыта плановая госпитализация и не функционировала консультативная поликлиника, в том числе приём пациентов с ВЗК. В результате объективно оценить заболеваемость ЯК в 2020 г. не представляется возможным в связи со снижением обращаемости [37].

Анализ доступных публикаций, посвящённых роли *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) в патогенезе ЯК у разных этнических групп, выявил противоречивые данные [28, 31]. Интересно, что положительная ассоциация *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) с заболеваемостью ЯК статистически значимо продемонстрирована исследованиями у жителей Восточной Азии, в то время как у европейцев и представителей Ближнего Востока она подтверждается отдельными сообщениями. Кроме того, о корреляции *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) с клиническими проявлениям ЯК не сообщается ни в одной публикации проведённого литературного поиска [28, 78, 80, 89]. Противоречивость полученных результатов, возможно, объясняется генетической неоднородностью исследуемых групп, поскольку в единичных исследованиях сообщалось о подборе резидентов с учётом однообразия этнических принадлежностей. Анализ распределения генотипов *TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) между пациентами и контролем среди выборки коренного населения и европеоидов в нашем исследовании не продемонстрировал статистически значимых результатов ( $p > 0,05$ ). Кроме того, различия между группами с учётом фенотипических особенностей ЯК не достигали порогового уровня ( $p > 0,05$ ).

Публикации, посвящённые изучению роли *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) в развитии ЯК, широко представлены в литературе и также имеют противоречивый характер [2, 77, 99, 128]. В исследовании А. Shiotani et al. (2013) проводилось сравнение экспрессии гена *IL10* в слизистой оболочке сигмовидного отдела и прямой кишки между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами [127]. Обнаружено, что вариант *IL10* (*rs1800871*) *CC* встречался значительно чаще среди пациентов с ЯК, чем в контроле (16 % и 0 % соответственно;  $p = 0,007$ ). Авторы пришли к выводу, что *IL10* (*rs1800871*) *CC* являлся предиктором развития ЯК в японской популяции. В исследовании N. Ebrahimi Daryani et al. (2017)

проводилось изучение связи между SNP *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) с клиническими особенностями ВЗК на гомогенной когорте представителей Иранской популяции [99]. Авторы не выявили статистически значимых различий в распределении частот аллелей, генотипов *IL10* (*rs1800871*, *rs1800896*) с ЯК. S. Quiroz-Cruz et al. (2020) оценивали роль *IL10* (*rs1800896*) в развитии ЯК на примере 93 пациентов с ВЗК из Мексики [77]. Установлено, что *IL10* (*rs1800896*) *AG* был связан с повышенным риском развития ЯК ( $p = 0,005$ ). В то же время полиморфный вариант *AA* выступал в роли протективного генотипа ( $p = 0,011$  для ЯК и  $p = 0,0038$  для БК). Аналогично представленным данным, в нашем исследовании среди здоровых добровольцев-бурят чаще встречались гомозиготы *AA*, чем среди пациентов. В то же время гомозиготный вариант *GG* выступал в роли фактора риска развития ЯК в бурятской этнической группе [31].

Известно, что интегрины обеспечивают межклеточные взаимодействия, которые являются единым механизмом воспаления, характерным для разных заболеваний [125]. В ходе обзора доступной литературы мы не обнаружили работ, которые посвящены изучению роли полиморфизма *ITGA4* (*rs1143674*) в патогенезе ЯК, хотя участие субъединицы *ITGA4* в развитии ряда патологических состояний (атеросклероза и в процессах нейровоспаления) продемонстрировано в зарубежных публикациях [43, 51]. Обнаружены данные о механизмах генетической регуляции функции *ITGA4*, что даёт основание рассматривать одноименный ген как прогностический фактор течения ряда воспалительных заболеваний. Так, например, в работе И. А. Гончаровой и соавт. (2020) изучена роль гена *ITGA4* (*rs1143674*) в развитии инфаркта миокарда, аутизма [7]. У носителей гомозиготного варианта *ITGA4* (*rs1143674*) чаще развивался инфаркт миокарда ( $p = 0,04$ ). С. Correia et al. выявили, что аллельные варианты *ITGA4* (*rs1449263*) у детей с аутизмом связаны с уровнем сывороточных аутоантител, направленных на ткань головного мозга [51]. Согласно полученным нами результатам, различия частот распределения генотипов *ITGA4* (*rs1143674*) в группах пациентов с ЯК и здоровых лиц не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Носители *ITGA4* (*rs1449263*) *GG* среди европеоидов встречались в 3,4

раза чаще в группе неосложненного течения заболевания, чем среди здоровых добровольцев ( $p = 0,017$ ). У гетерозигот *AG* шансы перенести колпроктэктомия были в 2,6 раза выше, чем у носителей других полиморфных вариантов ( $p = 0,026$ ) [26, 29]. С учётом многонациональности России было бы интересно проанализировать результаты исследований этого полиморфного варианта в других этнических группах.

Известно, что выключение функции генов субъединиц  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ,  $\beta 4$ ,  $\beta 7$  у экспериментальных животных приводит к серьёзным нарушениям развития лимфоидной ткани ЖКТ и значительным изменениям иммунного ответа [72]. В связи с этим D. A. van Heel et al. [154] изучали ген *ITGB7* как возможный предиктор ВЗК. Авторы не обнаружили связей полиморфизма *ITGB7* ни с частотами распределения между контролем и пациентами, ни с фенотипическими проявлениями ВЗК. Аналогично представленным результатам, в нашей работе различия частот распределения генотипов *ITGB7* между группами пациентов и контролем не достигали статистической значимости. В то же время гомозиготы *TT* встречались только в группе осложненного течения заболевания ( $p = 0,018$ ) [26, 29]. Представленные данные могут быть полезны для выявления пациентов, нуждающихся в раннем назначении адресной селективной терапии. С учётом ограниченного размера выборки необходимо увеличение когорты пациентов для подтверждения полученных результатов.

В настоящее время этиология ЯК неизвестна, но проводятся исследования и достигнуты значительные успехи в формировании концептуальных схем таргетной терапии, включая создание моделей прогнозирования неблагоприятного течения патологического процесса [27]. Модель прогнозирования высокого риска вероятного оперативного с использованием генетических маркеров, разработанная в нашем исследовании, может быть полезна при выборе тактики в дебюте заболевания до развития тяжёлых хирургических осложнений [29]. Дальнейшее изучение выявленных связей в проспективных исследованиях с дополнением биохимических показателей, возможно, позволит повысить прогностическую способность модели. Логичным

представляется раннее назначение таргетной терапии пациентам-носителям генотипов *ITGA4 (rs1449263) AG*, *ITGB7 (rs11574532) TT*, что также требует дальнейших масштабных исследований.

Не вызывает сомнения тот факт, что выбор стратегии лечения в дебюте ЯК оказывает влияние на исход лечения. М. Mosli et al. в 2019 г. оценивали влияние выбора терапии в дебюте заболевания на 5-летние результаты лечения [56]. Продемонстрировано, что колэктомия была достоверно предсказана по дискордантности, артриту, исходной частоте стула, применению адалимумаба в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза и гангренозной пиодермии. Авторы пришли к выводу, что среди традиционных клинических параметров несоответствие между исходным риском и выбором лечения являлось важным предиктором исходов заболевания. В приведённом нами клиническом примере № 1, вероятно, имела место дискордантность, которая заключалась в лечении пациента с высоким риском колэктомии препаратами 5-АСК в дебюте заболевания. Возможно, стоило рассмотреть вопрос о лечении азатиоприном в дебюте заболевания, что приблизило бы нас к назначению препаратов биологической терапии во время второй атаки ЯК. Клинический пример № 2 демонстрирует оправданность своевременного назначения препарата генно-инженерной биологической терапии, что позволило добиться удовлетворительных результатов лечения в виде достижения стойкой ремиссии.

Возможность выявления генетических предикторов риска колпроктэктомии в дебюте язвенного колита определит когорту пациентов, нуждающихся в раннем назначении таргетной терапии. Это позволит избежать развития непрерывного активного течения заболевания, необходимости повторных курсов стероидов, потребности в госпитализациях.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели заболеваемости и распространённости язвенным колитом в Забайкальском крае составили (2,43 и 10,3 на 100 000 населения, соответственно). У пациентов с язвенным колитом легкое (44 %) и средне-тяжелое течение (28%) заболевания преобладают над тяжелым (24%;  $p < 0,001$ ). В структуре поражения толстой кишки на долю проктита приходится 43%, левостороннее поражение 31%, тотальный колит 26%.
2. Среди большинства пациентов буряткой этнической группы воспалительный процесс ограничен прямой кишкой с легким вариантом течения язвенного колита (ОШ = 3,354; ДИ: 1,028-10,945;  $p = 0,037$  и ОШ=4,579; ДИ: 1,672-12,538;  $p = 0,002$ , соответственно). Тотальный колит (75% и 57%;  $p = 0,05$ ), тяжелая форма течения заболевания (60% и 32%;  $p = 0,007$ ), показания к назначению препаратов генно-инженерной биологической терапии (32% и 7%;  $p = 0,02$ ) у европеоидов встречаются чаще, чем среди бурят. Различий в частоте распределения пациентов между этническими группами с учетом гендерных особенностей, возраста дебюта заболевания, курения, внекишечных проявлений, частоты колпроктэктомий, не выявлено ( $p > 0,05$ ).
3. У европеоидов с тотальной формой поражения толстой кишки в 6,7 раза чаще развиваются осложнения с необходимостью колпроктэктомии (ОШ = 6,7, 95% ДИ: 1,454–30,577;  $p = 0,007$ ). Гендерные особенности, возраст дебюта заболевания, наличие внекишечных проявлений не влияют на развитие осложнений при язвенном колите ( $p > 0,05$ ). В группе европеоидов с язвенным колитом преобладают лица с гетерозиготным полиморфизмом интерлейкина 10 (1800871)CT (29% и 14%;  $p = 0,023$ ), гомозиготным генотипом субъединицы альфа 4 (1449263)GG (26% и 16%;  $p = 0,017$ ). Частота встречаемости генотипов фактора некроза опухоли альфа (1800629)GA (27% и 10%  $p = 0,04$ ), субъединицы альфа 4 (1449263)AG (65% и 45%  $p = 0,05$ ) и субъединицы бета 7 (11574532)TT (8 и 0%;  $p = 0,02$ ) регистрируются чаще у пациентов европеоидов с осложненным течением язвенного колита по отношению к лицам, без развития осложнений.

4. Клинические проявления патологического процесса у пациентов бурятской этнической группы не зависят от распределения полиморфных вариантов генов субъединицы альфа 4 (*rs1143674*, *rs1449263*), субъединицы бета 7 (*rs11574532*), интерлейкина 10 (*rs1800871*), фактора некроза опухоли альфа (*rs1800629*) ( $p > 0,05$ ). Гомозиготный генотип интерлейкина 10 (*rs1800896*)*GG* (50% и 4%;  $p = 0,001$ ) преобладает у пациентов с язвенным колитом. Генотип 10 (*rs1800896*)*AA* имеет протективное значение при развитии заболевания.
5. Модель прогнозирования риска осложненного течения язвенного колита у европеоидов, включающая гомозиготный полиморфизм субъединицы бета 7 (*rs11574532*)*TT*, гетерозиготный генотип субъединицы альфа 4 (*rs1449263*)*AG*, тотальное поражение толстой кишки, возраст дебюта язвенного колита, позволяет прогнозировать риск осложненного течения язвенного колита у европеоидов
6. Гомозиготный вариант *GG* интерлейкина 10 (*rs1800896*), согласно бинарному логистическому регрессионному анализу, у представителей бурятской этнической группы является дополнительным фактором риска развития заболевания.

### ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение персонифицированных иммуногенетических механизмов осложненного течения язвенного колита, в том числе у малых, генетически однородных этнических групп может послужить основой изыскания новых патогенетических механизмов развития грозных осложнений заболевания, с потребностью оперативного лечения. Будущие исследования в представленном направлении в конечном итоге могут привести к выявлению «идеального» генетического маркера развития неблагоприятного течения аутоиммунной агрессии и позволит разработать таргетную помощь в дебюте заболевания с учетом этнической принадлежности, что будет способствовать значительному снижению неблагоприятных исходов, в том числе летальности и инвалидизации пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с язвенным колитом целесообразно создание баз данных на основе кабинетов воспалительных заболеваний кишечника, что позволит оценить клинико-эпидемиологические показатели в регионах и поможет спрогнозировать заболеваемость и потребность пациентов в лекарственном обеспечении.

2. С целью персонализированного подхода ведения пациентов-европеоидов с язвенным колитом целесообразно проводить генотипирование полиморфизма субъединицы альфа 4 (*rs1449263*) и субъединицы бета 7 (*rs11574532*) для определения вероятности риска осложненного течения заболевания и решения вопроса в пользу усиления схемы лечения до развития осложнений (Приложение А).

3. Определение полиморфных вариантов интерлейкина 10 (*rs1800896*) в случае явлений кишечной диспепсии у пациента бурятской этнической принадлежности позволит спрогнозировать вероятность развития язвенного колита, своевременно назначить колоноскопию и диагностировать заболевание до появления развернутой клинической картины тяжёлого аутоиммунного заболевания (Приложение Б).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АКШ – аорто-коронарное шунтирование
- АСК – аминосалициловая кислота
- БК – болезнь Крона
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГУЗ ККБ – ГУЗ «Краевая клиническая больница»
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОКБ – ГБУЗ «Иркутская Ордена «Знак почёта» областная клиническая больница»
- КПЭ – колпроктэктомия
- ОШ – отношение шансов
- РКБ – ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко»
- СД – сахарный диабет
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
- ЯК – язвенный колит
- СРБ – С-реактивный белок
- 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал
- AUC – площадь под ROC-кривой (англ. area under curve)
- ICAM – молекулы межклеточной адгезии (англ. intercellular adhesion molecules)
- IL – интерлейкин (англ. interleukin)
- IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*) – промотеры гена, который кодирует интерлейкин 10

ITGA4 – белковая молекула (субъединица  $\alpha 4$ ), входящая в состав кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$

*ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*) – промотеры гена, который кодирует субъединицу  $\alpha 4$ , входящую в состав кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$

ITGB7 – белковая молекула (субъединица  $\beta 7$ ), входящая в состав кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$

*ITGB7* – белковая молекула (субъединица  $\beta 7$ ), входящая в состав кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$

*ITGB7* (*rs11574532*) – промотеры гена, который кодирует субъединицу  $\beta 7$ , входящую в состав кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$

LFA-1 – lymphocyte function-associated antigen 1

MADCAM1 – молекулы адгезии клеток к сосудам слизистой оболочки 1 (англ. mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1)

PCDAI – педиатрический индекс Беста (англ. Pediatric Crohn's Disease Activity Index)

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (англ. single nucleotide polymorphism)

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (англ. tumor necrosis factor alpha)

*TNF $\alpha$*  (*rs1800629*) – промотер гена, кодирующего фактор некроза опухоли альфа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян А.Н. Роль сигнальных молекул в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: оптимизация диагностики и таргетной терапии / А.Н. Айламазян // Молекулярная медицина. – 2013. – № 5. – С. 3–7.
2. Ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-10 с язвенным колитом / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2020-5.6.7 // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5, № 6. – С. 58–65.
3. Бардымова Т.П. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья : специальность 14.00.03 «Эндокринология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бардымова Татьяна Прокопьевна. – Иркутск, 2007. – 37 с.
4. Буряты // Википедия. Свободная энциклопедия: [сайт]. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D1%83%D1%80%D1%8F%D1%82%D1%8B> (дата обращения: 11.08.2021).
5. Валуйских Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Валуйских Екатерина Юрьевна. – Новосибирск, 2012. – 33 с.
6. Всероссийская перепись населения (2010) // Википедия. Свободная энциклопедия : [сайт]. – URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F\\_\(2010\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B8%D1%81%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_(2010)) (дата обращения: 11.08.2021).
7. Генетическая предрасположенность к раннему инфаркту миокарда / И.А. Гончарова, М.С. Назаренко, Н.П. Бабушкина [и др.]. – DOI 10.31857/S002689842002004 // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 2. – С. 224–232.

8. Денисова Г.А. Структура генофондов этнических групп Южной и Центральной Сибири / Г.А. Денисова // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. – 2009. – № 3. – С. 78–85.

9. Жабон Ю.Ж. Буддийские этапы духовного развития в истории бурят / Ю.Ж. Жабон // Власть. – 2009. – № 5. – С. 93–96.

10. Зоригтуев Б.Т. Буряты / Б.Т. Зоригтуев. – Улан-Удэ : Бэлиг, 2000. – 46 с.

11. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, Н.В. Семенов, Е.В. Гузовская // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 115, № 8. – С. 5–7.

12. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека / Е.И. Батенева, Д.Ю. Трофимов, Р.М. Хаитов [и др.] // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 9–13.

13. Киселева И.И. Роль электрокардиографического скрининга в выявлении групп риска и предупреждении внезапной сердечной смерти у детей : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Киселева Ирина Ивановна. – Иркутск, 2004. – 17 с.

14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Язвенный колит». – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_358274/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/) (дата обращения: 14.11.2021).

15. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных с язвенным колитом / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – С. 3–30.

16. Колесникова Л.И. Этнические особенности патологических состояний у представителей коренной народности Прибайкалья (обзор литературы) / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, О.А. Первушина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 160–165.

17. Коненков В.И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В.И.

Коненков, М.В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – № 5 (1-2). – С. 11–28.

18. Коротаева Н.С. Выбор лечебной тактики при тяжелом течении язвенного колита с учетом закономерностей развития синдрома эндогенной интоксикации : специальность 14.00.27 «Хирургия» ; 14.00.16 «Патологическая физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Коротаева Наталия Сергеевна. – Иркутск, 2009. – 23 с.

19. Ляшенко А.А. К вопросу о систематизации цитокинов / А.А. Ляшенко, В.Ю Уваров // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 121, № 6. – С. 589–603.

20. Макейкина М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита / М.А. Макейкина, М.А. Ливзан // Практическая медицина. – 2012. – № 9. – С. 133–136.

21. Мудров В.А. Алгоритмы использования кластерного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 215–221. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/algorithmy-ispolzovaniya-klaster-nogo-analiza-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (01.02.2024).

22. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 2. – С. 177–190. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/algorithmy-regressionnogo-analiza-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (01.02.2024).

23. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 151–163. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2020-god/algorithmy-statisticheskogo-analiza-kachestvennyh-priznakov-v-biomedicinskih-issledovaniyah-s-pomoshhju-paketa-programm-spss> (01.02.2024).

24. Патрушев Л.И. Полимеразная цепная реакция и другие способы амплификации ДНК и сигналов / Л.И. Патрушев // Искусственные генетические системы. Том 1. Генная и белковая инженерия. – Москва : Наука, 2004. – С. 192–223. – ISBN 5-02-032893-6.

25. Полиморфизм генов CYP1A1 и CYP2D6 в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири / Л.Э. Табиханова, Л.П. Осипова, Т.В. Чуркина [и др.]. – DOI 10.18699/VJ18.348 // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 205–211.

26. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF $\alpha$ , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-049 // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 7. – С. 469–476.

27. Предикторы риска колпроктэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом / С.И. Ачкасов, М.В. Шапина, В.В. Веселов [и др.]. – DOI 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48 // Колопроктология. – 2020. – № 19 (3). – С. 37–48.

28. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона / О.Б. Щукина, В.Ю. Собко, Д.Ш. Горбачева [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 4 (54). – С. 33–40.

29. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрина  $\alpha 4\beta 7$  у пациентов с язвенным колитом / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина [и др.]. – DOI 10.17116/dokgastro20211003115 // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 15–20.

30. Ребриков Д.В. ПЦР в реальном времени / Д.В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов. – Москва : Бином, 2009. – 223 с.

31. Роль полиморфизма гена *TNF $\alpha$*  в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2019-47-067 // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47 (6). – С. 548–558.

32. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463 // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445–463.

33. Сунцов Ю.И. Значение государственного регистра больных сахарным диабетом в развитии в развитии диабетической службы / Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова, Л.Л. Болотская // Сахарный диабет. – 2002. – № 1. – С. 28–31.

34. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) / И.Л. Халиф, М.В. Шапина, А.О. Головенко [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28 (3). – С. 54–62.

35. Фаткуллина И.Б. Показатели доплерометрии маточно-плацентарного кровотока при артериальной гипертензии во время беременности / И.Б. Фаткуллина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3 (73). – С. 151–153.

36. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера. Сегодня. Завтра / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, Н.А. Фадеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 3 (139). – С. 4–12.

37. Эпидемиология язвенного колита в Забайкальском крае / И.В. Жилин, А.А. Жилина, О.В. Иванова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 8. – С. 42–47.

38. Язвенный колит – от предрасполагающих факторов до диагноза / Г.Р. Бикбава, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, А.А. Заставная. – DOI 10.17116/dokgastro2019804-0515 // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 4-5. – С. 5–10.

39. A four-decade analysis of the incidence trends, sociodemographic and clinical characteristics of inflammatory bowel disease patients at single tertiary centre,

Kuala Lumpur, Malaysia / N.M. Mokhtar, K.N.M. Nawawi, J. Verasingam [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-019-6858-2 // BMC Public Health. – 2019. – Vol. 19, suppl. 4. – P. 550.

40. A user-friendly prediction tool to identify colectomy risk in patients with ulcerative colitis / R.S. Dalal, M.T. Osterman, A.M. Buchner [et al.]. – DOI 10.1093/ibd/izz014 // Inflamm. Bowel Dis. – 2019. – Vol. 25 (9). – P. 1550–1558.

41. Advances in understanding the immunological. Pathways in psoriasis / S.R. Georgescu, M. Tampa, C. Caruntu [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20030739 // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20 (3). – P. E739.

42. AGT haplotype in *ITGA4* gene is related to antibody-mediated rejection in heart transplant patients / L. Núñez, G.M. Marrón-Liñares, M.G. Crespo-Leiro [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0219345 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (7). – P. e0219345.

43. Alpha4 integrins in cardiovascular development and diseases / S. Liu, D.M. Rose, J. Han, M.H. Ginsberg. – DOI 10.1016/s1050-1738(00)00073-6 // Trends Cardiovasc. Med. – 2000. – Vol. 10 (6). – P. 253–257.

44. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial. Barrier function in ulcerative colitis / H. Schmitz, C. Barmeyer, M. Fromm [et al.]. – DOI 10.1016/s0016-5085(99)70126-5 // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116 (2). – P. 301–309.

45. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter / D.M. Turner, D.M. Williams, D. Sankaran [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x // Eur. J. Immunogenet. – 1997. – Vol. 24. – P. 1–8.

46. Arora Z. Biological therapy for ulcerative colitis / Z. Arora, B. Shen. – DOI 10.1093/gastro/gou070 // Gastroenterol. Rep. (Oxf.). – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 103–109.

47. Asadullah K. Interleukin-10 therapy: Review of new approach / K. Asadullah, W. Sterry, H.D. Volk // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 241–269.

48. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations / J.Z. Liu, S. van Sommeren, H. Huang [et al.] // Nat. Genet. – 2015. – Vol. 47 (9). – P. 979–986.

49. Association between polymorphisms in the promoter region of interleukin-10 and susceptibility to inflammatory bowel disease / H. Lv, Y. Jiang, J. Li [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41 (3). – P. 1299–1310.

50. Association of inflammatory cytokine gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in a Moroccan cohort / N. Senhaji, A. Serrano, W. Badre [et al.]. – DOI 10.1038/gene.2015.52 // *Genes Immun.* – 2016. – Vol. 17 (1). – P. 60–65.

51. Association of the alpha4 integrin subunit gene (*ITGA4*) with autism / C. Correia, A.M. Coutinho, J. Almeida [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.b.30940 // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2009. – Vol. 150B (8). – P. 1147–1151.

52. Association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with inflammatory bowel disease in Iran / N. Naderi, A. Farnood, T. Dadaei [et al.] // *Iran J. Public Health.* – 2014. – Vol. 43 (5). – P. 630–636.

53. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and - $\beta$  gene polymorphisms in inflammatory bowel disease / E. Al-Meghaiseeb, A. Al-Robayan, M. Al-Otaibi [et al.]. – DOI 10.2147/JIR.S101225 // *J. Inflamm. Res.* – 2016. – Vol. 9. – P. 133–140.

54. AZA-related toxicity isn't aggravated by concomitant drugs in IBD patients / A. Ladic, N. Bozina, S. Cukovic-Cavka, Z. Krznaric // *J. Crohn's Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – P. 373–377.

55. Baker K.F. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? / K.F. Baker, J.D. Isaacs. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211555 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77 (2). – P. 175–187.

56. Baseline risk assessment of patients with ulcerative colitis: Does initial treatment selection influence outcomes? / M. Mosli, S. Alfaer, T. Almalaki [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0000000000001249 // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 31 (1). – P. 80–85.

57. Black and white patients with inflammatory bowel disease show similar biologic use patterns with medicaid insurance / E.L. Barnes, C.M. Bauer, R.S. Sandler

[et al.]. – DOI 10.1093/ibd/izaa090 // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 364–370.

58. Ceciliani F. The systematic reaction during inflammation: The acute-phase proteins / F. Ceciliani, A. Giordano, V. Spagnolo. – DOI 10.2174/0929866023408779 // *Protein Pept. Lett.* – 2002. – Vol. 9. – P. 211–223.

59. Changes in medical management and colectomy rates: A population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Örebro, Sweden, 1963–2010 / C. Eriksson, Y. Cao, S. Rundquist [et al.]. – DOI 10.1111/apt.14268 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 46 (8). – P. 748–757.

60. Circulating integrin alpha4/beta7+ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype / J.D. Lord, S.A. Long, D.M. Shows [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2018.05.006 // *Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 193. – P. 24–32.

61. Combined analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and protein expression in children with cerebral palsy / L. Xia, M. Chen, D. Bi [et al.]. – DOI 10.3389/fneur.2018.00182 // *Front. Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 182.

62. Complete amino acid sequence of an integrin beta subunit (beta 7) identified in leukocytes / D. Erle, C. Rüegg, D. Sheppard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266 (17). – P. 11009–11016.

63. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel disease / Y. Song, K.C. Wu, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1111/j.1443-9573.2005.00226.x // *Chin. J. Digest. Dis.* – 2005. – Vol. 6 (4). – P. 170–174.

64. Cytokine gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease / Y. Celik, U. Dagli, M.Y. Kilic [et al.]. – DOI 10.1080/00365520500349523 // *Scand J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41 (5). – P. 559–565.

65. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing / M.G. Dominguez-Bello, M.J. Blaser, R.E. Ley, R. Knight // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 140 (6). – P. 1713–1719.

66. Effect of the polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 G/A gene promoter on the susceptibility to ulcerative colitis: A meta-analysis / Z. Lu, L. Chen, H. Li [et al.]. – DOI 10.1159/000158605 // *Digestion*. – 2008. – Vol. 78 (1). – P. 44–51.

67. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation / A.G. Wilson, J.A. Symons, T.L. McDowell [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.94.7.3195 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P. 3195–3199.

68. Emerging epidemic of inflammatory bowel disease in a middle income country: A nation-wide study from Iran / M.M. Malekzadeh, H. Vahedi, K. Gohari [et al.] // *Arch. Iran Med.* – 2016. – Vol. 19 (1). – P. 2–15.

69. Engelhardt K.R. IL-10 in humans: Lessons from the gut, IL-10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms / K.R. Engelhardt, B. Grimbacher. – DOI 10.1007/978-3-662-43492-5\_1 // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2014. – Vol. 380. – P. 1–18.

70. Enhancement of antitumor vaccination by targeting dendritic cell-related IL-10 / D. Llopiz, M. Ruiz, L. Silva, P. Sarobe. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01923 // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1923.

71. Ethnic differences in the smoking-related risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / D. Piovani, C. Pansieri, S.R.R. Kotha [et al.]. – DOI 10.1093/ecco-jcc/jjab047 // *J. Crohn's Colitis*. – 2021. – Vol. 15 (10). – P. 1658–1678.

72. Etzioni A. Of man and mouse: Leukocyte and endothelial. Adhesion molecule deficiencies / A. Etzioni, C.M. Doerschuk, J.M. Harlan // *Blood*. – 1999. – Vol. 94 (10). – P. 3281–3288.

73. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7 / Y. Luo, K.M. de Lange, L. Jostins [et al.] // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49 (2). – P. 186–192.

74. Expression of cytokines interleukin-2, interleukin-4, interleukin-10 and transforming growth factor  $\beta$  in gastric adenocarcinoma biopsies obtained from Mexican patients / M.A. Diaz Orea, V. Muñoz Perez, E. Gómez Conde [et al.]. – DOI

10.22034/APJCP.2017.18.2.577 // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 577–582.

75. First United Arab Emirates consensus on diagnosis and management of inflammatory bowel diseases: A 2020 Delphi consensus / M. Al Khatry, A. Al-Rifai, V. Annese [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v26.i43.6710 // World J. Gastroenterol. – 2020. – Vol. 26 (43). – P. 6710–6769.

76. Genetic association and epistatic interaction of the interleukin-10 signaling pathway in pediatric inflammatory bowel disease / Z. Lin, Z. Wang, J.P. Hegarty [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v23.i27.4897 // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23 (27). – P. 4897–4909.

77. Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population / S. Quiroz-Cruz, B. Posada-Reyes, T. Alatorre-García [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0000000000001540 // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 32 (1). – P. 10–16.

78. Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease / M. Girardelli, F. Basaldella, S.D. Paolera [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2017.12.029 // Gene. – 2018. – Vol. 645. – P. 18–29.

79. Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North-Eastern Mexican population / E. Garza-González, G.I. Pérez-Pérez, S.I. Mendoza-Ibarra [et al.] // J. Immunogenet. – 2010. – Vol. 37 (5). – P. 355–359.

80. Genetic susceptibility to ulcerative colitis in the Chinese Han ethnic population: Association with TNF polymorphisms / Q. Cao, Q. Zhu, M.L. Wu [et al.] // Chin. Med. J. – 2006. – Vol. 119 (14). – P. 1198–1203.

81. Genetically determined high activities the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis / J. Sode, S. Bank, U. Vogel [et al.]. – DOI 10.1186/s12881-018-0680-z // BMC Med. Genetics. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 165.

82. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease / K.M. de Lange, L. Moutsianas, J.C. Lee [et al.]. – DOI 10.1038/ng.3760 // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49 (2). – P. 256–261.

83. Genome-wide association study of baseline disease characteristics and response to Ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease / A. Hart, K. Li, C. Gasink [et al.] // *J. Crohn's Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – P. 54.

84. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis / A.C. Ford, C.N. Bernstein, K.J. Khan [et al.]. – DOI 10.1038/ajg.2011.70 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106 (4). – P. 590–599.

85. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome / A. Vich Vila, F. Imhann, V. Collij [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.aap8914 // *Sci. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 10 (472). – P. eaap8914.

86. Higgins, J. The role of alpha and beta chains in ligand recognition by beta 7 integrins / J. Higgins // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275 (33). – P. 25652–25664.

87. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins, S. Ripke, R.K. Weersma [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 491 (7422). – P. 119–124.

88. IL10 haplotypes are associated with diabetic nephropathy susceptibility in patients from western Mexico / L.E. Chavarria-Buenrostro, J. Hernandez-Bello, J. F. Muñoz-Valle [et al.]. – DOI 10.1002/jcla.22691 // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 33 (2). – P. e22691.

89. IL26 genetic polymorphisms impair cytokine response to bacterial. DNA translocation and increase anti-TNF consumption in patients with Crohn's disease / O. Juanola, P. Piñero, A. Gutiérrez [et al.] // *J. Crohn's Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – P. 115–116.

90. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine – A new system of categorizing anti-inflammatory cytokines / X. Li, J. Mai, A. Virtue [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0033628 // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e33628.

91. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010 / R. Shivashankar, W.J. Tremaine, W.S. Harmsen, E.V. Loftus Jr. – DOI 10.1016/j.cgh.2016.10.039 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15 (6). – P. 857–863.

92. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Asia in the 21st century: A systematic review of population-based studies / S.C. Ng, H.Y. Shi, N. Hamidi [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)32448-0 // Lancet. – 2017. – Vol. 390 (10114). – P. 2769–2778.

93. Infliximab in ulcerative colitis: The impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada / S.E. Moore, K.M. McGrail, S. Peterson [et al.]. – DOI 10.1097/DCR.000000000000003 // Dis. Colon Rectum. – 2014. – Vol. 57 (1). – P. 83–90.

94. Integrin  $\alpha E\beta 7$  detects subsets of proinflammatory CD4+ T lymphocytes in the colon in ulcerative colitis / C.A. Lamb, J.C. Mansfield, G.W. Tew [et al.]. – DOI 10.1093/ecco-jcc/jjw189 // Colitis J. Crohn. – 2017. – Vol. 11 (5). – P. 610–620.

95. Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs / K. Ley, J. Rivera-Nieves, W.J. Sandborn, S. Shattil. – DOI 10.1038/nrd.2015.10 // Nat. Rev. Drug Discov. – 2016. – Vol. 15 (3). – P. 173–183.

96. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms (rs1800896, rs1800871 and rs1800872) and haplotypes are associated with the activity of systemic lupus erythematosus and IL10 levels in an Iranian population / S. Mohammadi, M. Saghaeian Jazi, M. Zare Ebrahimabad [et al.]. – DOI 10.1111/iji.12407 // Int. J. Immunogenet. – 2019. – Vol. 46 (1). – P. 20–30.

97. Interleukin-10 polymorphisms in Spanish patients with IBD / L. Fernandez, A. Martinez, J.L. Mendoza [et al.] // Inflamm. Bowel Dis. – 2005. – Vol. 11 (8). – P. 739–743.

98. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence susceptibility to ulcerative colitis in a gender-specific manner / A. Laura Putignano, S. Bagnoli, C. Congregati [et al.] // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43 (6). – P. 712–718.

99. Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease / N. Ebrahimi Daryani, A. Saghadzadeh, S. Moossavi [et al.]. – DOI 10.1080/08820139.2017.1360343 // Immunol. Invest. – 2017. – Vol. 46 (7). – P. 714–729.

100. ITGA4 polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis / C. O'Doherty, I.M. Roos, A. Antiguada [et al.]. – DOI 10.1016/j.jneuroim.2007.07.006 // J. Neuroimmunol. – 2007. – Vol. 189 (1-2). – P. 151–157.

101. Kaplan G.G. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel / G.G. Kaplan, S.C. Ng. – DOI 10.1053/j.gastro.2016.10.020 // Dis. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 152 (2). – P. 313–321.

102. Kaser A. Inflammatory bowel disease / A. Kaser, S. Zeissig, R.S. Blumberg. – DOI 10.1146/annurev-immunol-030409-101225 // Ann. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 573–621.

103. Lack of difference in treatment patterns and clinical outcomes between black and white patients with inflammatory bowel disease / E.L. Barnes, B. Kochar, M.D. Long [et al.]. – DOI 10.1093/ibd/izy179 // Inflamm. Bowel Dis. – 2018. – Vol. 24 (12). – P. 2634–2640.

104. Low colectomy rate five years after diagnosis of ulcerative colitis. Results from a prospective population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed during 2005–2009 / A. Rönnblom, T. Holmström, H. Tanghøj [et al.]. – DOI 10.1080/00365521.2016.1200141 // Scand. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 51 (11). – P. 1339–1344.

105. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis / T. Hibi, M. Naganuma, T. Kitahora [et al.]. – DOI 10.1007/s00535-003-1139-2 // J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38 (8). – P. 740–746.

106. Lynch V.D. Ulcerative colitis / V.D. Lynch, R. Xu. – Treasure Island (Florida) : StatPearls Publishing, 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282> (дата обращения: 19.12.2022).

107. Macrophages from Crohn's disease patients showed a defect to control adherent-invasive Escherichia coli replication influenced by genetic host factors / A.

Buisson, E. Vazeille, L. Ouchchane [et al.] // *J. Crohn's Colitis*. – 2017. – Vol. 11. – P. 77.

108. Malik T.F. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / T.F. Malik, D.M. Aurelio. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021.

109. Massive impact of coronavirus disease 2019 pandemic on gastroenterology and hepatology departments and doctors in Spain / J. Crespo, C. Fernández Carrillo, P. Iruzubieta [et al.]. – DOI 10.1111/jgh.15340 // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 36 (6). – P. 1627–1633.

110. Meta-analysis of the relationship between single nucleotide polymorphism of IL-10-1082G/A and rheumatic heart disease / W. Dai, Z. Ye, H. Lu [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.23901 // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9 (15). – P. 12343–12350.

111. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins / T. Kucharzik, S.V. Walsh, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)63051-9 // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159 (6). – P. 2001–2009.

112. Novel association of polymorphism in the ITGA4 gene encoding the VLA-4  $\alpha$ 4 subunit with increased risk of Alzheimer's disease / V. Durmanova, Z. Parnicka, J. Javor [et al.]. – DOI 10.1155/2018/7623823 // *Mediators Inflamm.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7623823.

113. Park J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Asia / J. Park, J.H. Cheon. – DOI 10.3349/ymj.2021.62.2.99 // *Yonsei Med J.* – 2021. – Vol. 62 (2). – P. 99–108.

114. Polymorphisms in IL-10 and TGF- $\beta$  gene promoter are associated with lower risk to gastric cancer in a Mexican population / C. Martínez-Campos, K. Torres-Poveda, M. Camorlinga-Ponce [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-019-5627-z // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 453.

115. Polymorphisms of TNF gene and TNF receptor super-family member of gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively / H. Sashio, K. Tamura, R. Ito [et al.]. – DOI 10.1007/s00251-001-0423-7 // *Immunogenetics*. – 2002. – Vol. 53. – P. 1020–1027.

116. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha but not MDR1 influence response to medical therapy in pediatric-onset inflammatory bowel disease / S. Cucchiara, A. Latiano, O. Palmieri [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 44 (2). – P. 171–179.

117. Population density and risk of inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in 13 countries or regions in Asia-Pacific / S.C. Ng, G.G. Kaplan, W. Tang [et al.]. – DOI 10.1038/s41395-018-0233-2 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 114 (1). – P. 107–115.

118. Porter R.J. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis / R.J. Porter, R. Kalla, G.T. Ho. – DOI 10.12688/f1000research.20805.1 // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – F1000.

119. Prediction of outcome of treatment of acute severe ulcerative colitis using principal component analysis and artificial intelligence / U.C. Ghoshal, S. Rai, A. Kulkarni, A. Gupta. – DOI 10.1002/jgh3.12342 // *JGH Open.* – 2020. – Vol. 4 (5). – P. 889–897.

120. Prevalence and patient awareness of inflammatory bowel disease in Kazakhstan: A cross-sectional study / J. Kaibullayeva, A. Ualiyeva, A. Oshibayeva [et al.]. – DOI 10.5217/ir.2019.00099 // *Intest Res.* – 2020. – Vol. 18 (4). – P. 430–437.

121. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease / R. López-Hernández, M. Val.dés, J.A. Campillo [et al.] // *Int. J. Immunogenet.* – 2015. – Vol. 42 (1). – P. 38–45.

122. Relationship between IL-10 gene -(rs1800871)C/T polymorphism and the risk of inflammatory bowel disease: A meta-analysis / H. Wu, J. Guo, Y. He [et al.]. – DOI 10.4314/ahs.v16i3.30 // *Afr. Health Sci.* – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 866–872.

123. Relationship between the polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$ -308 G>A and susceptibility to inflammatory bowel diseases and colorectal cancer: A meta-analysis / W. Fan, W. Maoqing, C. Wangyang [et al.]. – DOI 10.1038/ejhg.2010.159 // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 19 (4). – P. 432–437.

124. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease / A. Vatay, L. Bene, A. Kovács, Z. Prohászka // *Immunogenetics*. – 2003. – Vol. 55 (4). – P. 247–252.

125. Research advances on structure and biological functions of integrins / L. Pan, Y. Zhao, Z. Yuan, G. Qin. – DOI 1186/s40064-016-2502-0 // *SpringerPlus*. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 1094.

126. Rietzler M. The human WD repeat protein WAIT-1 specifically interacts with the cytoplasmic tails of beta7-integrins / M. Rietzler. – DOI 10.1074/jbc.273.42.27459 // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273 (42). – P. 27459–27466.

127. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome / A. Shiotani, H. Kusunoki, Y. Kimura [et al.]. – DOI 10.1007/s10620-013-2677-y // *Dig. Dis. Sci.* – 2013. – Vol. 58 (8). – P. 2314–2323.

128. Schroeder K.W. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study / K.W. Schroeder, W.J. Tremaine, D.M. Ilstrup. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463 // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1625–1629.

129. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region / S.C. Shah, H. Khalili, C.Y. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/apt.15178 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 49 (7). – P. 904–911.

130. Sharma N. Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease / N. Sharma, D. Toor. – DOI 10.1016/j.cyto.2016.11.010 // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 90. – P. 169–176.

131. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk / L.R. Ferguson, C. Huebner, I. Petermann [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.14.4652 // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (29). – P. 4652–4661.

132. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis / J.F. Blanchard, C.N. Bernstein, A. Wajda, P.

Rawsthorne. – DOI 10.1093/aje/154.4.328 // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154 (4). – P. 328–335.

133. Spits H. Functional. characterization of human IL-10 / H. Spits, R. De Waal Malefyt. – DOI 10.1159/000236329 // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1992. – Vol. 99. – P. 8–15.

134. Sykora J. Cytokine tumor necrosis factor-alpha a promoter gene polymorphism at position -308G->A and pediatric inflammatory bowel disease: Implications in ulcerative colitis and Crohn's disease / J. Sykora, I. Subrt, P. Didek // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 42. – P. 479–487.

135. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic and epigenetic studies in paediatric inflammatory bowel disease / X. Li, P. Song, M. Timofeeva [et al.]. – DOI 10.1038/srep34076 // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 34076.

136. The association between three promoter polymorphisms of IL-10 and inflammatory bowel diseases (IBD): A meta-analysis / L. Zou, L. Wang, X. Gong [et al.] // *Autoimmunity.* – 2014. – Vol. 47 (1). – P. 27–39.

137. The burden of inflammatory bowel disease in Europe / J. Burisch, T. Jess, M. Martinato, P.L. Lakatos. – DOI 10.1016/j.crohns.2013.01.010 // *J. Crohn's Colitis.* – 2013. – Vol. 7 (4). – P. 322–337.

138. The emerging epidemic of inflammatory bowel disease in Asia and Iran by 2035: A modeling study / M. Olfatifar, M.R. Zali, M.A. Pourhoseingholi [et al.]. – DOI 10.1186/s12876-021-01745-1 // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 204.

139. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West / W.Y. Mak, M. Zhao, S.C. Ng, J. Burisch. – DOI 10.1111/jgh.14872 // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35 (3). – P. 380–389.

140. The IL-10-1082 (rs1800896) G allele is associated with a decreased risk of developing premature coronary artery disease and some IL-10 polymorphisms were associated with clinical and metabolic parameters: The GEA study / R. Posadas-Sánchez, J. Angeles-Martínez, N. Pérez-Hernández [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2018.02.028 // *Cytokine.* – 2018. – Vol. 106. – P. 12–18.

141. The polymorphism rs3024505 (C/T) downstream of the IL10 gene is associated with Crohn's disease in Serbian patients with inflammatory bowel disease / D. Mijac, I.V. Petrovic, S. Djuranovic [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 240 (1). – P. 15–24.

142. The role of anti-TNF therapy in ulcerative colitis / S. Cuković-Cavka, B. Vucelić, M.C. Urek [et al.] // *Acta. Med. Croatica.* – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 171–177.

143. Therapeutic value of single nucleotide polymorphisms on the efficacy of new therapies in patients with multiple sclerosis / M.J. Zarzuelo Romero, C. Pérez Ramírez, M.I. Carrasco Campos [et al.]. – DOI 10.3390/jpm11050335 // *J. Pers. Med.* – 2021. – Vol. 11 (5). – P. 335.

144. TNF alpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency / P. Castro-Santos, A. Suarez, L. López-Rivas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101 (5). – P. 1039–1047.

145. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azari Turkish patients with inflammatory bowel diseases / M. Bonyadi, R. Abdolmohammadi, Z. Jahanafrooz [et al.]. – DOI 10.4103/1319-3767.129475 // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 108–112.

146. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Emirates [et al.]. – DOI 10.1155/2005/269076 // *Can. J. Gastroenterol.* – 2005. – Suppl A. – P. 5A–36A.

147. Transfer of leukocytes to the small and large intestine / A. Habtezion, L.P. Nguyen, H. Hadeiba, E.C. Butcher. – DOI 10.1053/j.gastro.2015.10.046 // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150 (2). – P. 340–354.

148. Treatment of type II collagen-induced rat rheumatoid arthritis model by interleukin 10 (IL10)-mesenchymal. stem cells (BMSCs) / S. Tian, Y. Yan, X. Qi [et al.]. – DOI 10.12659/MSM.911184 // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 2923–2934.

149. Tripathi K. New developments in ulcerative colitis: Latest evidence on management, treatment, and maintenance / K. Tripathi, J.D. Feuerstein. – DOI 10.7573/dic.212572 // *Drugs Context*. – 2019. – Vol. 8. – P. 212572.

150. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel disease / T.H. Kim, B.G. Kim, H.D. Shin, J.W. Kim. – DOI 10.7573/dic.212572 // *Kor. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 42 (5). – P. 377–386.

151. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: Incidence, prevalence, and survival / E.V. Loftus Jr, M.D. Silverstein, W.J. Sandborn [et al.]. – DOI 10.1136/gut.46.3.336 // *Gut*. – 2000. – Vol. 46 (3). – P. 336–343.

152. Ulcerative colitis: Shifting sands / G.R.A.M.D' Haens, J.O. Lindsay, R. Panaccione, S. Schreiber. – DOI 10.1007/s40268-019-0263-2 // *Drugs R D*. – 2019. – Vol. 19 (2). – P. 227–234.

153. Uncovering the cause of ulcerative colitis / I.C. Roberts-Thomson, R.V. Bryant, S.P. Costello // *JGH Open*. – 2019. – Vol. 3 (4). – P. 274–276.

154. Van Heel D.A. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: Family-based association studies in inflammatory bowel disease / D.A. van Heel, A.H. Carey, D.P. Jewell. – DOI 10.1038/sj.gene.6363810 // *Genes Immun.* – 2001. – Vol. 2 (8). – P. 455–460.

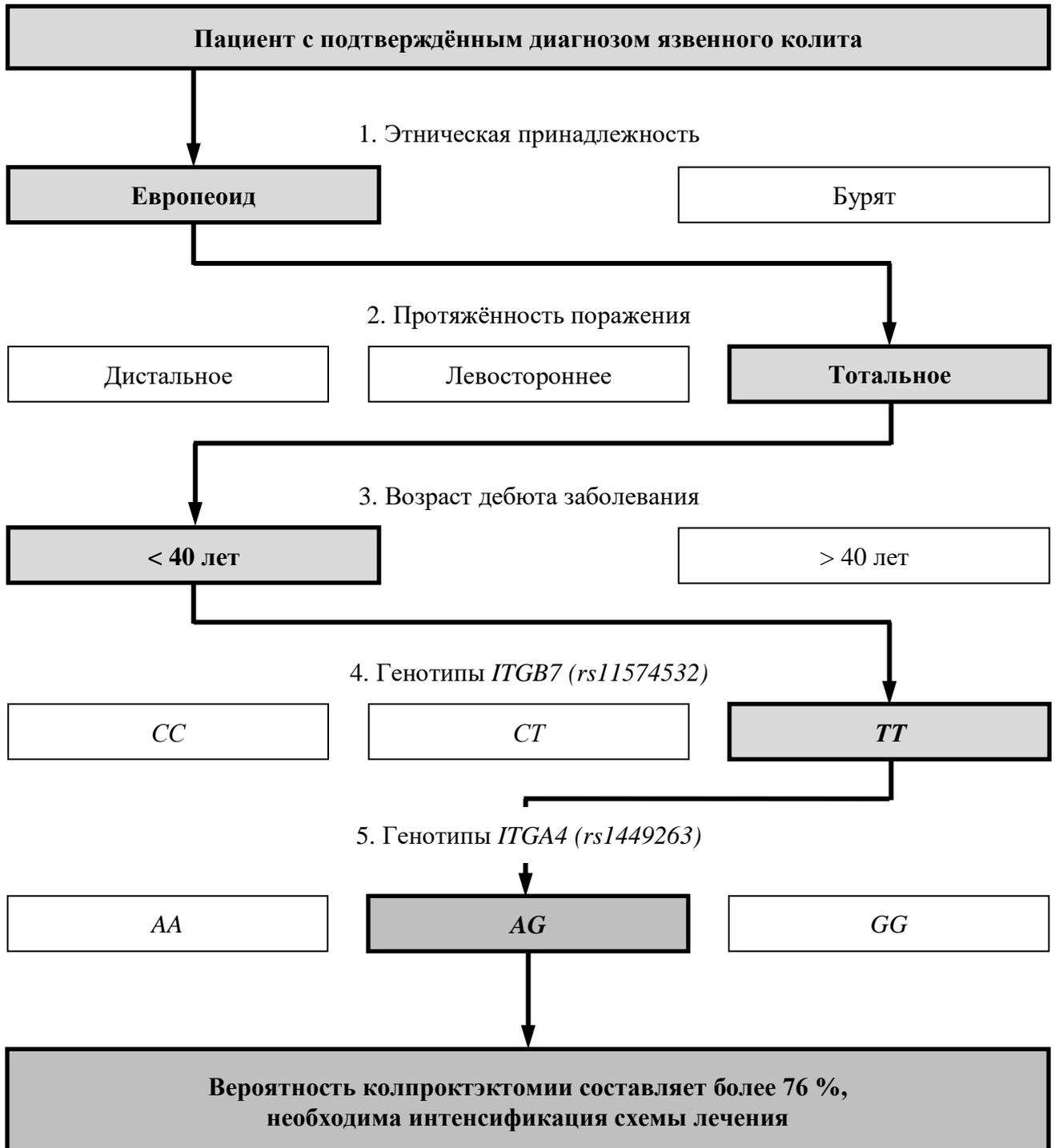
155. Walter M.R. The molecular basis of IL-10 function: From receptor structure to the onset of signaling / M.R. Walter. – DOI 10.1007/978-3-662-43492-5\_9 // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 2014. – Vol. 380. – P. 191–212.

156. Wang Y. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in ulcerative colitis / Y. Wang, J. Mao // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 44, № 13. – P. 5926–5932.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

Алгоритм прогнозирования риска осложнений у европейцев с язвенным  
КОЛИТОМ



Диагностическая модель прогнозирования риска развития язвенного колита  
у представителей бурятской этнической группы

