



На правах рукописи

Жилин Иван Валерьевич

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2024

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Горбунов Владимир Владимирович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Чашкова Елена Юрьевна

Официальные оппоненты:

Щукина Оксана Борисовна – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)

Барышева Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «16» декабря 2024 года в ⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, <http://chitgma.ru>)

Автореферат разослан « » 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
д.м.н., доцент



Наталья Анатольевна Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Язвенный колит (ЯК) – это хроническое заболевание толстой кишки, которое характеризуется иммунным воспалением ее слизистой оболочки. В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости ЯК во всем мире, что представляет собой серьезную медико-социальную проблему [Jihe Park et al., 2021]. В Российской Федерации распространенность и заболеваемость ЯК регистрируются на уровне 19,3–29,8 и 4,1 на 100 000 человек, соответственно [Белоусова Е.А. и соавт., 2018; Халиф И.Л. и соавт., 2018]. Стоит отметить, что представленные показатели носят ограниченный характер и получены в результате отдельных исследований и данных единичных центров [Белоусова Е.А. и соавт., 2018; Князев О.В., 2020; Белоусова Е.А. и соавт., 2023]. Таким образом, изучение эпидемиологических характеристик в нашей стране представляется актуальным научным направлением.

Несмотря на достигнутые успехи медикаментозного лечения ЯК, в некоторых ситуациях наблюдается резистентность к любым видам лекарственных средств, в том числе к генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [Князев О.В. и соавт., 2017; Ивашкин В.Т. и соавт., 2019; Eriksson C. et al., 2017]. Единственным способом излечения ЯК является удаление субстрата заболевания – толстой кишки [Ачкасов С.И. и соавт., 2020]. В условиях персонифицированной медицины сохраняется актуальность поиска клинических, лабораторно-инструментальных и других факторов риска неблагоприятных исходов заболевания.

В доступных информационных ресурсах мы не обнаружили работ по изучению роли полиморфизма генов в развитии и патогенезе ЯК у населения Сибири и Дальнего Востока. Исследование взаимодействия основных звеньев патогенеза заболевания у генетически однородной когорты пациентов, длительное время проживающих на одной территории, позволит расширить знания в вопросе прогнозирования тяжелого течения ЯК.

Степень разработанности темы исследования. 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 [Ng S.C. et al., 2017; Mak W.Y. et al., 2020]. Информация об эпидемиологии ЯК в Забайкальском крае и особенностях течения заболевания у бурят в литературе до настоящего времени не представлена.

Известно, что клиническими факторами риска осложненного течения ЯК являются возраст дебюта заболевания, протяженность поражения толстой кишки, тяжесть течения воспалительного процесса и выраженность эндоскопических изменений в кишечной стенке [Князев О.В. и соавт., 2017; Ивашкин В.Т. и соавт., 2019; Ачкасов С.И. с соавт., 2020; Eriksson C. et al., 2017]. Работы, посвященные изучению вклада генов в развитие заболевания и появление осложнений, носят противоречивый характер. Представляется актуальным изучение клинико-патогенетических закономерностей развития ЯК и появление осложнений заболевания у пациентов, проживающих на территории Забайкальского края, Иркутской области и Республики Бурятия.

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 (*TNFA 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

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 проведенного 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 (*TNFA(rs1800629)*), интерлейкина 10 (*IL10(rs1800896, rs1800871)*), кишечного интегрин 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 формы 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, нуждающихся 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 потенциально высоким риском развития язвенного колита и включать в группу наблюдения.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование являлось многоцентровым ретроспективным одномоментным и включало в себя сопоставление результатов, полученных при обследовании пациентов. В основу методологии диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины.

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 интегрина 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 интегрина 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, а также спектр проведенных лабораторных, молекулярно-генетических и инструментально-клинических исследований. Автором сформулирована идея и гипотеза исследования, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Определена цель, задачи и разработан дизайн работы. Автором проведен клинический анализ 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. 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 доложены и обсуждены в рамках заседаний VII научно-практической конференции молодых учёных Сибирского и Дальневосточного федеральных округов с международным участием (Иркутск, 2020); XX научной конференции студентов и молодых учёных «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2021); Международной научной конференции «Россия и Монголия: результаты и перспективы научного сотрудничества» (Иркутск, 2022); Первого Байкальского колопроктологического форума молодых учёных (Иркутск, 2022); III съезда хирургов Дальневосточного федерального округа «Экстренная хирургия, телемедицина, герниология» (Улан-Удэ, 2022); VIII съезда хирургов Сибирского федерального округа, посвящённого

памяти А.И. Баранова (Кемерово, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи - здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвящённой 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 кафедр поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, терапии факультета дополнительного профессионального образования, госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации

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

Структура и объем диссертации

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 источников), двух приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На первом этапе проводился ретроспективный анализ эпидемиологических характеристик 110 пациентов с ЯК, которые были получены по результатам работы созданного в Забайкальском крае кабинета ВЗК, функционирующего с 2017 года на базе поликлинического подразделения ГУЗ «Краевая клиническая больница» в г. Чите.

На втором этапе проведено многоцентровое одномоментное сравнительное исследование в параллельных группах с ретроспективным и проспективным анализом результатов обследований и лечения.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (1964, 2013 – поправки). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол №1 от 22.01.2019 г.), локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №5 от 17.01.2017 г.).

Нами проанализировано 2800 амбулаторных карт и историй болезни. Все пациенты проходили амбулаторное лечение или были госпитализированы (с 2017 по 2021 гг.) в отделения колопроктологии в ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница» (г. Иркутск), ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита), а также в отделение гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» (г. Улан-Удэ). Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

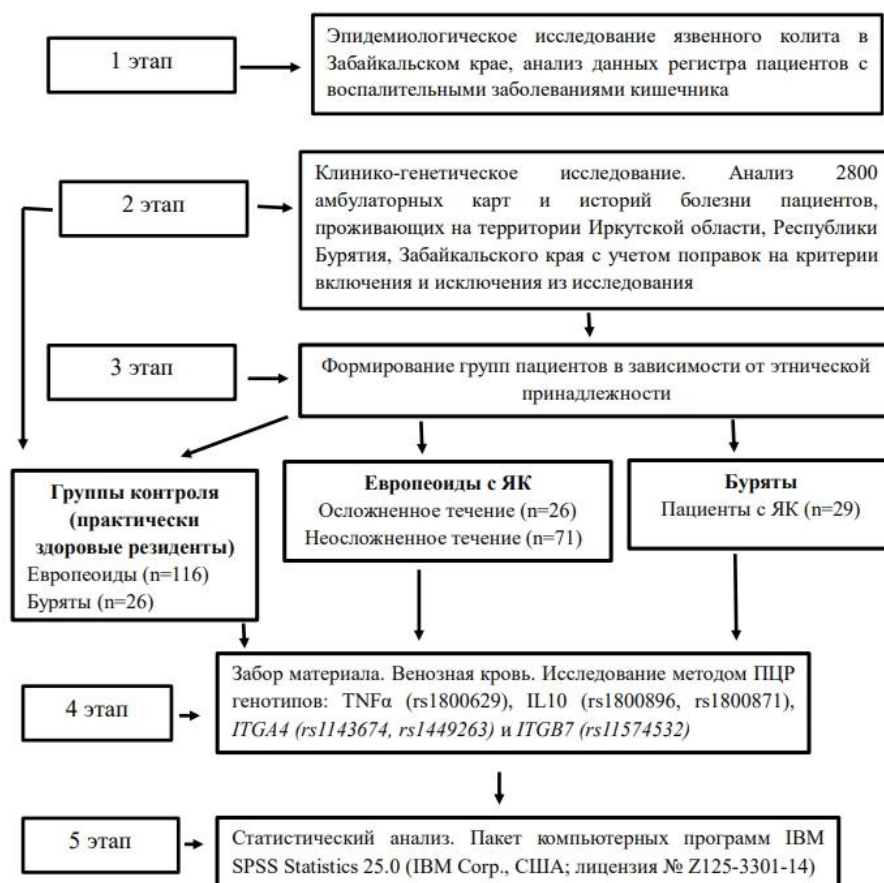


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критериями включения в исследование служили: установленный диагноз ЯК, возраст от 18 до 75 лет, принадлежность к европеоидам, принадлежность к бурятской этнической группе, рождение и проживание на территории Иркутской области, Республики Бурятия и в Забайкальском крае.

Критериями исключения из исследования считали: иную этническую принадлежность, принадлежность к некоренным жителям Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края, онкологические заболевания, болезни крови, эндокринную патологию в стадии декомпенсации, воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, беременность и лактацию, другую патологию органов ЖКТ, в том числе болезнь Крона, недифференцированный колит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, отсутствие добровольного информированного согласия.

Пациенты, включенные в исследование (n=126), разделены на 2 группы по этнической принадлежности: европеоиды (группа неосложненного ЯК (n=71), осложненного течения заболевания (n=26)); буряты (пациенты с ЯК (n=29)). Каждой выборке пациентов соответствовал контроль аналогичного этноса: европеоиды (n=116), буряты (n=26).

Клинические методы исследования. В обследовании пациентов с язвенным колитом применяли стандартные методы, используемые в клинических рекомендациях [Ивашкин В.Т. и соавт., 2017.]. Помимо перечисленных критериев включения и исключения из исследования, результаты инструментальных обследований здоровых добровольцев должны были соответствовать общепринятым нормальным значениям.

Определение полиморфизма генов осуществляли методом ПЦР с использованием стандартных наборов праймеров *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*) научно-производственной фирмы ООО «Тестген» (Ульяновск), *ITGB7* (*rs11574532*) фирмы производителя ООО «Синтол» (Москва), *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*), *TNF* (*rs1800629*) производство ООО «Литех» (Москва), согласно

инструкции. Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс», затем проводилась реакция амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров.

Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version25.0» (International Business Machines Cation, США). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных данных двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни, для сравнения подгрупп – Краскела-Уоллиса. Номинальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценка вероятности развития ЯК в зависимости от исследуемых генотипов проводилась путем определения отношения шансов (ОШ) 95% доверительного интервала (ДИ). Прогностическую значимость независимых переменных в развитии заболевания и появления показаний к операции выявляли с помощью бинарной логистической регрессии. Диагностическую ценность разработанной модели прогнозирования определяли путем построения ROC-кривой с расчетом площади под ней. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Эпидемиология и клинические особенности язвенного колита у жителей Забайкальского края

С 01.01.2017 г. по 31.12.2021 г. в регистр включено 110 пациентов с установленным диагнозом «язвенный колит», из них 44 (40%) мужчины и 66 (60%) женщин. Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 45 (43,1; 48,8) лет, Дебют заболевания фиксировали в возрасте 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 55% (n=61) и 45% (n=49), соответственно. Выявлено, что четверть пациентов курили ранее (25%; n=27), 6% в настоящее время, больше половины (62%; n=68) не курили никогда. В 23% (n=25) случаев пациенты имели группу инвалидности.

В зависимости от тяжести течения заболевания, пациенты распределились следующим образом: легкие формы 44% (n=48), среднетяжелые и тяжелые: 32% (n=35), 24% (n=27), соответственно. Протяженность поражения толстой кишки: проктиты 43% (n=48), левосторонний и тотальный колит 32% (n=34) и 25% (n=28), соответственно.

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 препаратов стандартной базисной терапии, на лечении ГИБТ находилось 19% (n=21) пациентов. Показания к оперативному лечению возникли в 6% (n=7) случаев.

Распространенность ЯК в Забайкальском крае составила 10,3 на 100 000 населения. При последовательном сравнении ежегодной заболеваемости ЯК с 2017 до 2019 гг. статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$). За пять лет существования кабинета ВЗК наибольшее количество выявленных случаев ЯК пришлось на 2019 год, в котором показатель заболеваемости статистически значимо превышал результаты 2017 года (ОШ=2,1; 95% ДИ: 1,205–3,820; $p=0,008$). Во время пандемии коронавирусной инфекции отмечалась депрессия 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 годом. Средней уровень заболеваемости за 5 лет в Забайкальском крае составил 2,43 на 100 000 населения. В 2019 – 2020 гг. среди пациентов с ЯК чаще встречались женщины, однако эти различия не достигали статистически значимых результатов ($p > 0,05$).

2. Клинические особенности течения язвенного колита у бурят и европеоидов

Выявлено, что пациенты с проктитами (ОШ=0.,285; 95% ДИ: 0,087-0,934; $p=0,002$), легким вариантом течения заболевания (ОШ=2,184; 95% ДИ: 0,964-4,948; $p=0,002$) чаще встречались среди бурят относительно европеоидов (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики язвенного колита у европеоидов и представителей бурятской этнической группы

Признак		Европеоиды ($n = 97$)	Буряты ($n = 29$)	χ^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), Me [25 %; 75 %]		40,0 [40,6; 43,8]	48,0 [43,3; 48,9]	0,168
ИМТ (кг/м ²), Me [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)	
Возраст дебюта ЯК	< 40 лет	71 % (69)	59 % (16)	$\chi^2 = 2,440$ df = 1 $p = 0,118$
	> 40 лет	29 % (28)	41 % (13)	
Протяжённость поражения толстой кишки	дистальное	7 % (7)	20 % (6)	$\chi^2 = 5,045$ df = 2 $p = 0,08$
	левостороннее	18 % (18)	23 % (7)	
	тотальное	75 % (72)	57 % (16)	
Тяжесть течения	лёгкое	10 % (10)	34 % (10)	$\chi^2 = 9,770$ df = 2 $p = 0,002$
	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 $p = 0,02$
	да	32 % (31)	7 % (3)	
Внекишечные проявления	отсутствовали	73 % (71)	86 % (25)	$\chi^2 = 1,107$ df = 1 $p = 0,293$
	имелись	27 % (26)	14 % (4)	
Операция	нет	74 % (73)	93 % (26)	$\chi^2 = 3,055$ df = 1 $p = 0,081$

Примечание: n – количество обследуемых; χ^2 – хи –квадрат; df – степень свободы; p – уровень значимости (показатели статистически значимых результатов выделены жирным шрифтом)

Частота случаев тотального поражения толстой кишки (ОШ=2,34; 95% ДИ: 0,988–5,540; $p=0,05$), тяжелых вариантов ЯК (ОШ=3,305; 95% ДИ: 1,364–8,010; $p=0,007$), показаний к операции (ОШ=64; 95% ДИ: 11,722–349,426; $p<0,001$) выше у европеоидов, чем у бурят.

При сравнении клинических особенностей ЯК среди пациентов разных этнических групп, с поправкой на пол, курение, внекишечные проявления, возраст на момент наблюдения, а также возраст дебюта ЯК статистически значимых отличий не выявлено ($p>0,05$).

3. Частоты распределения генотипов исследуемых SNP и клинические особенности язвенного колита у европеоидов

Генотип *IL10* (*rs1800871*) *CT* среди пациентов с ЯК встречался чаще, чем в контроле (ОШ=2,384; 95% ДИ: 1,198–4,745; $p=0,023$). Статистически значимых различий в распределении полиморфизма *TNFA*(*rs1800629*), *IL10*(*rs1800896*), среди пациентов и группы контроля не выявлено ($p>0,05$).

Носители *TNFA* (*rs1800629*) *GA* преобладали среди пациентов с неблагоприятным течением ЯК (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,033–10,646; $p=0,04$) относительно лиц неосложненного течения заболевания. Статистически значимых результатов в распределении *IL10* (*rs1800896*, *rs1800871*) *ITGA4*(*rs1143674*, *rs1449263*), *ITGB7*(*rs11574532*) между группами пациентов, не выявлено ($p>0,05$, табл. 2).

Таблица 2

Частоты распределения генотипов *TNFA* (*rs1800629*), *IL10* (*rs1800871*), *IL10* (*rs1800896*) у европеоидов с язвенным колитом и здоровых добровольцев

Генотип	Группы		χ^2 ; df ; p
	Пациенты с язвенным колитом	Здоровые добровольцы	
<i>TNFA</i> (<i>rs1800629</i>)			
	$n = 97$	$n = 116$	
<i>GG</i>	77 % (75)	79 % (89)	$\chi^2 = 1,054$ $df = 2$ $p = 0,590$
<i>GA</i>	15 % (15)	17 % (21)	
<i>AA</i>	8 % (7)	4 % (6)	

<i>IL10 (rs1800871)</i>			
	<i>n</i> = 97	<i>n</i> = 116	
<i>CC</i>	71 % (69)	85 % (95)	$\chi^2 = 5,591$ df = 2 <i>p</i> = 0,061
<i>CT</i>	29 % (28)	14 % (18)	
<i>TT</i>	0 % (0)	1 % (3)	
<i>IL10 (rs1800896)</i>			
	<i>n</i> = 87	<i>n</i> = 110	
<i>GG</i>	23 % (20)	26 % (29)	$\chi^2 = 2,856$ df = 2 <i>p</i> = 0,240
<i>GA</i>	39 % (34)	45 % (49)	
<i>AA</i>	38 % (33)	29 % (32)	

Примечание: *n* – количество обследуемых; χ^2 – хи-квадрат; df – степень свободы; *p* – уровень значимости.

Гомозиготы *ITGA4 (rs1449263) GG* чаще встречались среди пациентов, чем у здоровых добровольцев (ОШ=2,663; 95% ДИ: 1,164–6,090; *p*=0,017). Различия распределения генотипов *ITGA4 (rs1143674)* и *ITGB7 (rs11574532)* среди групп неосложненного течения и контролем не имели статистической значимости (*p*>0,05). У носителей *ITGA4(rs1449263) AG* в 3,4 раза чаще развивались осложнения заболевания, чем у пациентов с другими полиморфными вариантами (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,113–1,582; *p*=0,027). Гомозиготы *ITGB7(rs11574532) TT* встречались только в группе осложненного течения ЯК (*p*=0,018, табл. 3).

Таблица 3

Частоты распределения *ITGA4 (rs1143674)*, *ITGA4 (rs1449263)* и *ITGB7 (rs11574532)* среди европеоидов с язвенным колитом

Генотип	Группы		$\chi^2; p$
	Неосложненное течение	Осложненное течение ЯК	
<i>ITGA4 (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 (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 (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; χ^2 – хи –квадрат; df – степень свободы; *p* – уровень значимости.

Гендерные особенности, внекишечные проявления, индекс массы тела не влияли на появление осложнений заболевания ($p > 0,05$). Неблагоприятный исход аутоиммунного процесса отсутствовал у пациентов с проктитом, однако в 6,7 раз чаще развивался у лиц с тотальным поражением толстой кишки (ОШ=6,7; 95% ДИ: 1,454–30,577; $p = 0,007$).

4. Частоты распределения генотипов исследуемых SNP и клинические особенности язвенного колита у бурят

Лица с полиморфизмом *IL10 (rs1800896)* GG преобладали в группе с ЯК, относительно контроля (ОШ=144; 95% ДИ: 8,043–2578,222; $p = 0,001$). Гомозиготы *IL10 (rs1800896)* AA чаще встречались среди здоровых добровольцев (ОШ=0,170; 95% ДИ: 0,049–0,589; $p = 0,004$) чем у пациентов. Различия частот распределения *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7 (rs11574532)*, *IL10 (rs1800871)*, *TNF α (rs1800629)* между группами не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Возраст дебюта ЯК, гендерная принадлежность, ИМТ, протяженность поражения, наличия внекишечных проявлений, тяжести течения заболевания не влияли на распределение полиморфных вариантов *ITGA4 (rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7 (rs11574532)*, *IL10 (rs1800871)*, *TNF α (rs1800629)*; $p > 0,05$).

5. Прогнозирование риска осложнений язвенного колита у европеоидов

Для определения независимых факторов риска осложненного течения заболевания проведен бинарный логистический регрессионный анализ. Наряду с изучаемыми генетическими маркерами в модели учитывались ранее известные предикторы осложнений заболевания, такие как протяженность поражения, наличие внекишечных проявлений, ранний возраст дебюта ЯК (табл. 4).

Таблица 4

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

Признак	B	Ср. кв. ош.	Вальд	Exp (B)	p
ITGA4 (rs1143674)	-0,086	0,435	0,039	0,918	0,844
ITGA4 (rs1449263)	-0,125	0,481	0,067	0,883	0,795
ITGB7 (rs11574532)	1,224	0,606	4,077	3,401	0,043
Протяженность поражения толстой кишки	1,499	0,794	3,565	4,477	0,059
Возраст дебюта заболевания	1,806	0,688	6,894	6,087	0,009
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; Ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка; Вальд – значения критерия Вальда; Exp (B) критерий значимости коэффициента B; p – уровень значимости (показатели статистически значимых различий выделены жирным шрифтом)

Выявлено, что *ITGB7 (rs11574532) TT*, возраст дебюта заболевания меньше 40 лет являлись предикторами неблагоприятного исхода ЯК. Показатели протяженности поражения толстой кишки стремились к уровню пороговой значимости. Выявленные дополнительные факторы риска осложнений заболевания, а также протяженность поражения и возраст дебюта ЯК включены в уравнение логистической регрессии. При добавлении в формулу регрессионного анализа значений *ITGA4 (rs1449263)* площадь (AUC) ROC кривой увеличивалась с 0,570 до 0,807, что являлось значимым ($p < 0,001$).

Разработанная модель прогнозирования вероятности развития осложнений заболевания, отражена в уравнении логистической регрессии:

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

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 – протяженность; B – возраст дебюта ЯК.

Чувствительность разработанной модели составляет 0,76, специфичность 0,81 (рис. 2). Данная модель обладает хорошей прогностической способностью (AUC=0,807; 95% ДИ: 0,729–0,886; $p < 0,001$; стандартная ошибка 0,04).

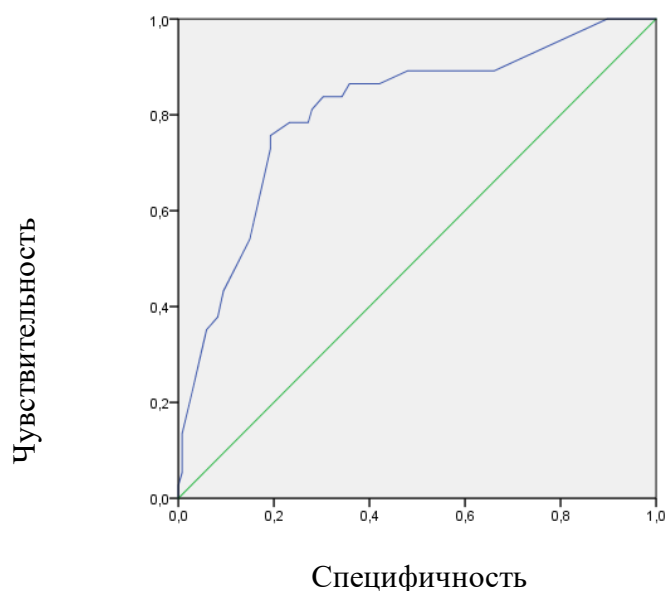


Рисунок 2. ROC-кривая модели прогнозирования осложнений у европеоидов

6. Полиморфизм гена *IL10(rs1800896)* как предиктор развития язвенного колита у бурят

Изучение факторов риска развития ЯК проводилось при помощи бинарной логистической регрессии. Полиморфные варианты *TNFA* (*rs1800629*), *ITGA4* (*rs1143674*, *rs1449263*), *IL10* (*rs1800871*), *ITGB7* (*rs11574532*) не оказывали влияния на значения конечной точки (табл. 5).

Таблица 5

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

Независимая переменная	В	Ср. кв. ош.	Вальд	Exp (В)	Р	95% ДИ для Exp (В)	
						Нижняя	Верхняя
<i>TNFA</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>)GG	1,709	0,518	10,884	5,525	0,001	2,001	15,254
<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 значимости

коэффициента B ; p – уровень значимости (показатели статистически значимых различий выделены жирным шрифтом); 95% доверительный интервал (ДИ) для $\text{Exp}(B)$ – 95%.

Выявлено, что *IL10 (rs1800896) GG* является предиктором развития ЯК у пациентов бурятской этнической группы, чувствительность данного заключения составила 80%, специфичность 96% (AUC=0,760; 95% ДИ: 0,621-0,889; $p=0,002$; стандартная ошибка 0,71) (рис. 3).

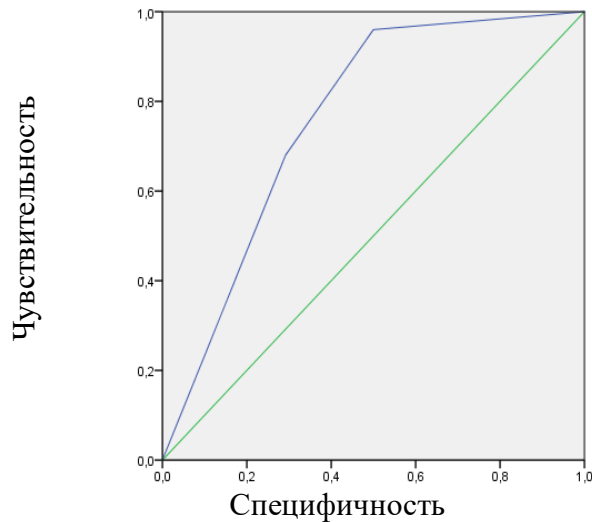


Рисунок 3. ROC-кривая прогнозирования развития язвенного колита у бурят

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 бурятской 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.

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.

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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Роль полиморфизма гена TNF α 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. (Scopus)
2. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, А.В. Марковский. – DOI 10.17116/dokgastro20211003115 // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 15–20. (Scopus)
3. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, А.Ч. Цыремпилова. – DOI 10.18786/2072-0505-2021-49-049 // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 7. – С. 469–476. (Scopus)
4. Эпидемиология язвенного колита в Забайкальском крае / И.В. Жилин, А.А. Жилина, О.В. Иванова, И.В. Дианова. – DOI 10.17116/profmed20222508142 // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 8. – С. 42–47. (Scopus)

5. Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, Н.С. Коротаева, Е.В. Пак. – DOI 10.20333/25000136-2024-2-113-116 // Сибирское медицинское обозрение. – 2024. – № 2. – С. 113–116. (Scopus)
6. Значение полиморфизма генов некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением язвенного колита / И.В. Жилин, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина, В.В. Горбунов. – DOI 10.52485/19986173_2024_2_1 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2024. – № 2. – С. 2–10. – URL: <https://www.zabmedvestnik.ru/jour/article/view/28> (дата обращения: 26.09.2024).

Депонируемая научная работа:

7. Полиморфизм генов кишечного интегрина (ITGA4, ITGB7), интерлейкина 10 (IL10), фактора некроза опухоли – α (TNF α) у пациентов с язвенным колитом бурятской и европеоидной принадлежности, проживающих в Иркутской области, Бурятии и Забайкальском крае / И.В. Жилин, Н.С. Коротаева, Е.Ю. Чашкова, А.А. Жилина ; Иркутский научный центр хирургии и травматологии. – Москва, 2022. – 1 CD ROM. – Деп. в Федеральную службу по интеллектуальной собственности 13.05.2022 № 2022621078.

Работы, опубликованные в прочих научных изданиях:

8. 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. (Scopus).
9. Жилин И.В. Полиморфизм кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом / И.В. Жилин ; научный руководитель Е.Ю. Чашкова // Медицина завтрашнего дня : материалы XX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 20-23 апреля 2021 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 44–45. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-31-6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ГИБТ	– гено-инженерная биологическая терапия
ДИ	– доверительный интервал
ИМТ	– индекс массы тела
ОШ	– отношение шансов
ЯК	– язвенный колит
IL	– интерлейкин
IL10 (rs1800896, rs1800871)	– промоторы гена, кодирующие интерлейкин 10
ITGA4(rs1143674, rs1449263)	– промоторы гена, кодирующие субъединицу $\alpha 4$, входящую в состав кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$
ITGB7 (rs11574532)	– промоторы гена, кодирующие субъединицу $\beta 7$, входящую в состав кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$
TNF α (rs1800629)	– промотор гена, кодирующего фактор некроза опухоли альфа

Подписано в печать 16.10.2024. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman
Формат 60x84 1/16. Авт. л. 1,0 Тираж 100. Заказ № _/2024.
Отпечатано в редакционно-издательском центре ЧГМА 672000, Чита, ул.
Горького, 39а.