



ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Ливзан М. А., Макейкина М. А.

Кафедра факультетской терапии с курсом профессиональных болезней
ГБОУ ВПО «ОмГМА Минздрава РФ»

Ливзан Мария Анатольевна

E-mail: mlivzan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: на основании изучения прогностических факторов течения заболевания оптимизировать терапию пациентов с язвенным колитом.

Материалы и методы исследования: У 101 пациента, страдающего язвенным колитом (ЯК), проведена оценка влияния клинико-инструментальных данных на тяжесть течения заболевания в первые 5 лет от дебюта заболевания. Выполнено молекулярно-генетическое исследование крови для изучения полиморфизма генов IL-12 b A1188C, IL-17 A G-197A, IL-17 F T7488C, TNF-α –308 G-308A на фенотип заболевания.

Результаты. Установлены прогностические факторы формирования потребности в системной иммуносупрессивной терапии в первые 5 лет анамнеза у пациентов со средним и тяжелым течением язвенного колита. Определено влияние полиморфизмов генов IL-17 F T7488C, TNF-α G-308A на возраст дебюта, на риск формирования воспалительных полипов, распространенность поражения патологического процесса в слизистой оболочке толстой кишки, потребность в глюкокортикостероидах. Влияния полиморфизма генов IL-12 b A1188C, IL-17 A G-197A на фенотип не выявлено.

Выводы: вклад изученных полиморфизмов генов IL-17 F T7488C, TNF-α G-308A высок в отношении фенотипических проявлений заболевания и особенностей объема терапии.

Выявленные прогностические факторы риска формирования потребности в системных иммуносупрессорах позволили разработать алгоритм терапии пациентов с НЯК.

Ключевые слова: *неспецифический язвенный колит; полиморфизм генов; цитокины; тяжесть течения; глюкокортикостероиды; системные иммуносупрессоры*

SUMMARY

The aim of the study was to optimize curation of patients with ulcer colitis based on study of prognostic factors of disease flow.

Materials and Methods: the influence of clinical and instrumental data on the severity of the disease was evaluated in 101 patients with ulcerative colitis (UC) within first 5 years from the disease onset.

Blood molecular genetic testing was performed to study the gene polymorphism of IL-12 b A1188C, IL-17 A G-197A, IL-17, F T7488C, TNF-α –308 G-308A on the phenotype of the disease.

Results. The effect of IL-17 F T7488C, TNF-α G-308A gene polymorphisms at the risk of the formation of inflammatory polyps, the prevalence of lesions of the pathological process in the colonic mucosa in the first 5 years disease flow from moderate to severe ulcerative colitis established the prognostic factors of systemic immunosuppressive therapy. However the Influence of IL-12 b A1188C, IL-17 A G-197A gene polymorphisms on the phenotype have been no identified.

Conclusions: The contribution of the studied IL-17 F T7488C, TNF-α G-308A gene polymorphisms is highly related to the disease phenotype manifestations and peculiar issues associated with therapy volume. Identified prognostic risk factors of systemic immunosuppressant needs allowed us to develop an algorithm of supervision of patients with ulcerative colitis.

Keyword: *nonspecific ulcerative colitis gene polymorphism; cytokines; severity; glucocorticosteroids, systemic immunosuppressants*

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии, что обусловлено не только постоянно возрастающей распространенностью во всем мире, но и увеличением удельного веса осложненных форм заболевания, ростом тенденции в потребности терапии системными иммуносупрессорами и в антицитокиновой терапии [3].

Формирование ЯК обусловлено взаимодействием генетических, инфекционных, аллергических, пищевых, иммунологических факторов, которое ведет к хроническому патологическому воспалению в слизистой оболочке толстой кишки, в развитии которого в настоящий момент большое внимание уделяют цитокинам и их генетическим полиморфизмам [2; 3].

В настоящее время не вызывает сомнений влияние полиморфизмов генов интерлейкина (IL) — 1 β , IL-4, IL-6, IL-13, IL-23, IL-17A, IL-17F, фактора некроза опухоли (TNF) — α G-308A на риск развития заболевания, изучение влияния которых на течение ЯК, фенотипические проявления заболевания имеют противоречивые результаты среди ряда зарубежных исследований, немногочисленных исследований в России (цит. по [2]).

Прогнозирование течения заболевания относительно частоты обострений, их тяжести, характера течения заболевания, наличия внекишечных проявлений позволяет планировать объем эффективной терапии для поддержания клинической, эндоскопической, гистологической ремиссии, профилактики развития колоректального рака, снижения риска хирургического лечения заболевания, инвалидизации лиц молодого возраста, летальности вследствие осложненного течения [6].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза ЯК и наличия базисных препаратов как для индукции, так и для поддержания ремиссии, терапия не всегда бывает эффективной. По данным американских ученых, потребность в терапии стероидами уже в первые годы заболевания для купирования обострения ЯК возникает в 34% [7]. Результаты, полученные в клинике Мейо (США), показали, что у больных, впервые леченных глюкокортикостероидами (ГКС), только у 49% наблюдался пролонгированный эффект, у 22% развивалась стероидозависимость, а у 29% — необходимость в колэктомии из-за резистентности к лечению [3]. Частота рефрактерных к стероидам форм воспалительных заболеваний кишечника в российской популяции составляет 26% [4], что является показанием для назначения системной иммуносупрессивной терапии.

В прогностическом аспекте важна оценка течения ЯК в первые 5 лет с момента дебюта, когда определяются характер и тяжесть заболевания, формирование резистентности к базисному лечению, развитие грозных для жизни осложнений [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в дизайне «случай-контроль» с формированием когорты из 101 больного ЯК в возрасте от 18 до 60 лет с длительностью заболевания 5 лет и более, с информированным согласием на участие в исследовании. Критериями исключения являлись сопутствующая патология, влияющая на течение основного заболевания и осложненное течение заболевания (колоректальный рак, колэктомия в анамнезе).

Для сбора данных и их последующего анализа была разработана ИРК — индивидуальная регистрационная карта, включавшая жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни (возраст дебюта, тяжесть течения, эффективность проводимой терапии, факторы, обуславливающие обострение заболевания), результаты проведенного лабораторного, инструментального и морфологического обследования, данные о приеме препаратов на момент включения пациента в исследование.

Учитывая, что лабораторные показатели общего анализа крови, мочи, биохимические показатели сыворотки крови, данные эндоскопии и гистологии зависят от активности воспалительного процесса, оценка данных показателей в исследование не проводилась (при условии, что полученные данные не свидетельствовали в пользу критериев исключения) ввиду включения пациентов с ЯК не только с различной выраженностью активности заболевания на момент включения, но и с ее отсутствием (период клинико-эндоскопической ремиссии). Перечисленные выше исследования проводились пациентам по медицинским показаниям с целью определения тактики лечения пациентов, наблюдения в динамике.

Молекулярно-генетическое исследование крови для изучения полиморфизма генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов IL-12 b A1188C, IL-17A G-197A, IL-17 F T7488C, TNF- α G-308A, проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии (заведующая — д. м. н., профессор Т. И. Долгих).

Идентификацию аллельных вариантов, обусловленными точечными нуклеотидными заменами, осуществляли с помощью аллель-специфической ПЦР с использованием наборов компании «Литех» (Москва).

Для оценки влияния полиморфизма исследуемых генов цитокинов на клинические и параклинические характеристики использовался онлайн-калькулятор равновесия Харди — Вайнберга (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows, Microsoft Excel* с учетом нормальности распределения признака: описательная статистика, сравнительная статистика (OR — отношение шансов, CI — доверительный интервал,

хи-квадрат (χ^2) с поправкой по Йетсу, точный критерий Фишера).

Статистически значимыми считались различия при p (уровень значимости) $< 0,05$; при уровне значимости $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов на момент включения в исследование составил от 18 до 60 лет, подавляющее большинство пациентов — это люди молодого возраста (медиана 34 года, интерквартильный размах от 26 до 46 лет). Больше чем в половине случаев возраст дебюта заболевания приходился на 15–30 лет, медиана 26 лет (интерквартильный размах 21–36 лет). Продолжительность заболевания на момент включения составила от 5 до 33 лет, медиана 6 лет (интерквартильный размах от 5 до 8 лет). На период включения в исследование все пациенты согласно критериям включения страдали ЯК в течение не менее 5 лет. В нашем исследовании от появления первых симптомов до установления диагноза прошло от 1 месяца (при тяжелом течении) до 26 лет (в случае легкого течения заболевания), медиана 11 месяцев (интерквартильный размах от 3 месяцев до 3,7 года). По данным новосибирских коллег — 2,8 года [1].

Определение влияния полиморфных вариантов генов исследуемых цитокинов проводилось в отношении фенотипических особенностей течения заболевания, развития осложнений, внекишечных

проявлений и особенностей ответа на терапию на протяжении всего анамнеза у 61 пациента, включенного в исследование. Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых цитокинов представлено в табл. 1.

Оценка ассоциаций исследуемых полиморфизмов генов цитокинов с клинико-инструментальными признаками проводилась при условии распределения генотипов и аллелей в сравниваемых группах в соответствии с законом Харди — Вайнберга.

Распределение генотипов TNF- α в положении -308: у 9 пациентов в возрасте дебюта до 20 лет выявлены гомозигота G/G — у 8/9 пациентов, гетерозигота G/A — у 1/9 больных, гомозигота A/A — 0. В группе с дебютом заболевания в возрасте от 20 до 35 лет отмечено 36 пациентов, генотипы которых G/G — у 19, G/A — у 14 больных, A/A — 3. Дебют заболевания в возрасте 36 лет и старше отмечался у 16 пациентов, у 13 из которых гомозигота G/G, гетерозигота G/A — у 3, гомозигота A/A — не встречалась (0).

При статистической обработке было определено, что у лиц с дебютом заболевания в возрасте 20 до 35 лет отмечается повышение частоты аллеля A (OR 4,42; 95% CI 1,41–13,89), при этом точный критерий Фишера, $p = 0,0098$, напротив, аллель G является протективным в отношении дебюта заболевания в молодом возрасте (OR 0,23; 95% CI 0,07–0,71), точный критерий Фишера, $p = 0,0098$.

Таблица 1

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ИССЛЕДОВАННЫХ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ С ЯК		
Полиморфизм	Генотип/аллель	Пациенты с ЯК, $n = 61$
IL-17 A G -197 A	Генотип GG	33
	Генотип GA	28
	Генотип AA	0
	Аллель G	94
	Аллель A	28
IL-17 F T7488C	Генотип TT	54
	Генотип TC	7
	Генотип CC	0
	Аллель T	115
	Аллель C	7
IL-12 b A1188C	Генотип AA	37
	Генотип AC	21
	Генотип CC	3
	Аллель A	95
	Аллель C	27
TNF α G-308A	Генотип GG	40
	Генотип GA	18
	Генотип AA	3
	Аллель G	98
	Аллель A	24

При исследовании влияния полиморфизма гена IL-17 F в положении 7488 T/C на распространенность процесса в первые 5 лет течения заболевания генотипы распределились следующим образом: при дистальном поражении толстой кишки гомозигота T/T выявлена у 10/14 пациентов, гетерозигота T/C — у 4/14. При субтотальном колите: генотипы T/T, T/C обнаружены у 27/29 и 2/29 пациентов соответственно. Распределение генотипов IL-17 F в положении 7488 при тотальном поражении толстой кишки выглядело следующим образом: гомозигота T/T выявлена у 17/18 пациентов, гетерозигота T/C — у 1/18 пациента. Генотипа C/C при исследовании полиморфизма гена IL-17 F в положении 7488 не было выявлено ни у одного пациента — 0/61.

Статистический анализ показал наличие ассоциации генотипа T/T с более распространенным поражением толстой кишки (субтотальная и тотальная форма) в первые 5 лет от дебюта заболевания (OR 5,87; 95% CI 1,13 – 30,45), точный критерий Фишера, $p = 0,0425$; по сравнению с гетерозиготой T/C, ассоциированной с дистальным поражением толстой кишки.

Аллель C в положении 7488 гена IL-17 F по сравнению с аллелем T ассоциирован с дистальным поражением толстой кишки первые 5 лет от дебюта заболевания (OR 5,06; 95% CI 1,06 – 24,13), точный критерий Фишера, $p = 0,0479$.

При изучении распределения генотипов TNF α в положении -308 на формирование воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания выявлено: у 42/61 пациентов с отсутствием признака гомозигота G/G встречалась у 24/42, гетерозигота G/A — у 15/42, гомозигота A/A — у 3/42; у 19/61 пациента отмечалось формирование воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания, при этом гомозигота G/G — у 16/19, гетерозигота G/A — у 2/19, гомозигота A/A — не выявлена.

Носительство аллеля G в положении -308 гена TNF- α ассоциировано с увеличенным риском формирования воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания (OR 3,89; 95% CI 1,08 – 13,96), тогда как аллель A является протективным в отношении риска формирования воспалительных полипов (OR 0,26; 95% CI 0,07 – 0,92), точный критерий Фишера, $p = 0,013$.

Гомозигота G/G ассоциирована с повышенным риском формирования воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания по сравнению с гетерозиготой G/A и гомозиготой A/A в совокупности (OR 4,00; 95% CI 1,01 – 15,84) точный критерий Фишера, $p = 0,0288$.

При генотипировании гена TNF α в положении -308 с учетом влияния на потребность у больных ЯК в ГКС на протяжении всего заболевания генотипы распределились следующим образом: в группе с отсутствием потребности в ГКС гомозигота G/G выявлена у 11/20, гетерозигота G/A — у 6/20, гомозигота A/A — у 3/20; с наличием таковой — гомозигота G/G выявлена у 29/41,

гетерозигота G/A — у 12/41, гомозигота A/A не выявлена.

Статистический анализ показал ассоциацию аллеля G с формированием потребности в ГКС (OR 2,500; 95% CI 1,004 – 6,225), χ^2 с поправкой по Йетсу 4,02; $p = 0,045$. Тогда как аллель A является протективным в отношении формирования потребности в ГКС у пациентов с ЯК в нашем исследовании. Влияние аллелей G и A в гомозиготном состоянии на формирование потребности в ГКС не может быть оценено, несмотря на уровень значимости $p < 0,05$, так как CI включает 1.

Изучение влияния клинико-инструментальных факторов течения ЯК на риск формирования потребности в терапии системными иммуносупрессорами проведено на исследовательской когорте из 101 пациента, среди которых 47 мужчин и 54 женщины.

В зависимости от тяжести обострений в анамнезе в первые 5 лет от дебюта заболевания и потребности в иммуносупрессивной терапии были выделены три группы. В 1-ю группу вошли пациенты, страдающие ЯК с легкой степенью тяжести обострений в первые 5 лет анамнеза, $n = 30$. Во 2-ю группу включены пациенты с ЯК со средними и тяжелыми обострениями без потребности в терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания, $n = 43$. В 3-й группе — пациенты с ЯК с тяжелыми и средней тяжести обострениями с потребностью в терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания, $n = 28$.

Среди 30/101 пациентов 1-й группы 17/30 мужчин и 13/30 женщин. Возраст дебюта заболевания у большинства пациентов (16/30 пациентов) в исследуемой группе приходится на 31 год и старше, медиана 31,5 года (интерквартильный размах от 24 до 39 лет). Длительность заболевания от момента появления первых симптомов до установления диагноза в данной группе составила от 2 месяцев до 26 лет, медиана 3 года (интерквартильный размах от 11 месяцев до 8 лет). Все пациенты в данной группе трудоспособны, не имеют инвалидности.

Хроническое непрерывное течение заболевания в первые 5 лет от дебюта в данной группе отмечено у 8 обследованных больных 1-й группы, рецидивирующее — у 22/30 пациентов.

Все клинико-anamnestические и инструментальные характеристики были тестированы и оценены с точки зрения ассоциированных факторов формирования легкого течения на протяжении пятилетнего анамнеза заболевания.

С легким течением заболевания в первые 5 лет от дебюта заболевания ассоциирован рецидивирующий характер течения заболевания в первые 5 лет от дебюта (χ^2 с поправкой по Йетсу 17,09, $p = 0,0000$; OR 7,53, 95% CI 2,87 – 19,75).

При оценке особенностей терапии у пациентов 1-й группы отмечено, что ни одному больному не потребовались стероиды ни в первую атаку, ни в 1 год от дебюта заболевания.



В последующем в первые 5 лет от дебюта заболевания легкое течение ассоциировано с низким риском возникновения потребности в стероидах для купирования активности патологического процесса в указанный срок (точный критерий Фишера, $p = 0,0000$; OR 15,48; 95% CI 4,81 – 49,84), и на протяжении всего анамнеза в исследуемой выборке (точный критерий Фишера, $p = 0,0000$; OR 66,00; 95% CI 17,59 – 247,64) (табл. 2). При оценке лабораторных данных отмечена ассоциация легкого течения в первые 5 лет от дебюта заболевания с низким риском развития анемии в первые 5 лет от дебюта заболевания (точный критерий Фишера 0,0000; OR 0,041; 95% CI 0,009 – 0,187).

Результаты инструментальных методов исследования (фиброколоноскопия — ФКС) показали связь распространенности поражения патологического процесса слизистой толстой кишки с легким течением заболевания: снижение вероятности риска поражения всей толстой кишки (точный критерий Фишера, $p = 0,0126$; OR 0,157, 95% CI 0,033 – 0,737), и увеличение риска дистального поражения (проктит, проктосигмоидит) в первые 5 лет (χ^2 с поправкой по Йетсу 16,82, $p = 0,0000$; OR 9,66; 95% CI 3,21 – 28,90) (табл. 2).

Риск формирования воспалительных полипов как проявление хронического персистирующего воспаления в толстой кишке при легком течении заболевания в первые 5 лет от дебюта снижен (точный критерий Фишера, $p = 0,034$; OR 0,293; 95% CI 0,088 – 0,982) (табл. 2).

Во второй исследуемой группе 43/101 пациент, среди которых 19 мужчин и 24 женщины. У 4 больных 2-й группы дебют заболевания возник в возрасте младше 20 лет, у 20 пациентов — с 20 до 30 лет включительно и у 19 — в возрасте 31 года и старше, медиана 27 лет (интерквартильный размах от 23 до 40 лет). Хроническое непрерывное течение заболевания в первые 5 лет от дебюта в данной группе отмечено у 26 обследованных больных, рецидивирующее — у 17 пациентов.

Тяжелое течение обострений в первые 5 лет от дебюта заболевания (3-я группа) отмечено у 28 из 101 пациента, среди которых 11 мужчин и 17 женщин.

У подавляющего большинства пациентов 3 группы заболевание возникло до 30 лет включительно (у 12 пациентов — до 20 лет, у 12 — с 20–30 лет включительно). Только у 4 пациентов заболевание дебютировало в возрасте 31 год и старше. Медиана 21 год (интерквартильный размах от 18 до 27 лет). У 25 пациентов потребность в системных иммуносупрессорах в первые 5 лет анамнеза заболевания была обусловлена феноменом стероидозависимости/резистентности, еще у 3 пациентов обусловлена неэффективностью препаратов 5 аминосалициловой кислоты для поддержания ремиссии.

В результате детального изучения анамнестических данных были выделены факторы риска,

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЧАСТОТ БИНАРНОГО ПРИЗНАКА И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ОБОСТРЕНИЙ В АНАМНЕЗЕ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ (N = 30)				
Показатель	Оценка частот бинарного признака в двух независимых группах		Статистическая значимость	
	OR — отношение шансов	CI — 95% доверительный интервал	название статистики	величина значимости
Рецидивирующий характер течения заболевания в первые 5 лет от дебюта	7,53	2,87 – 19,75	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Отсутствие потребности в ГКС	66,00	17,59 – 247,64	Точный критерий Фишера	0,0000
Отсутствие потребности в ГКС в первые 5 лет от дебюта заболевания	15,48	4,81 – 49,84	Точный критерий Фишера	0,0000
Лабораторные				
Хроническая анемия в анамнезе	0,041	0,009 – 0,187	Точный критерий Фишера	0,0000
Эндоскопические данные				
Дистальная распространенность патологического процесса в первые 5 лет	9,66	3,21 – 28,90	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Тотальная распространенность патологического процесса в первые 5 лет	0,157	0,033 – 0,737	Точный критерий Фишера	0,0126
Формирование воспалительных полипов в первые 5 лет течения заболевания	0,29	0,089 – 0,98	Точный критерий Фишера	0,0334

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЧАСТОТ БИНАРНОГО ПРИЗНАКА И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАЛИЧИЕМ ОБОСТРЕНИЙ В АНАМНЕЗЕ ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ В ПЕРВЫЕ 5 ЛЕТ ОТ ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМИРОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ИММУНОСУПРЕССОРАМИ				
Показатель	Оценка частот бинарного признака в 2-х независимых группах		Статистическая значимость	
	OR — отношение шансов	CI — 95% доверительный интервал	название статистики	величина значимости
Данные анамнеза				
Возраст дебюта 0 – 21 год 22 год и старше	15,41	4,69 – 50,68	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Прием НПВП за 0,5 года до дебюта заболевания	61,5	11,73 – 322,53	Точный критерий Фишера	0,0000
Наличие дефицита массы тела в дебюте/ на момент обращения	13,02	4,03 – 42,02	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Высокая и средняя активность заболевания в дебюте	13,71	1,38 – 136,218	Точный критерий Фишера	0,025
Наличие кишечного кровотечения в первый год от дебюта заболевания	15,42	4,69 – 50,68	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Непрерывный характер течения заболевания в первые 5 лет от дебюта	12,28	2,52 – 59,83	Точный критерий Фишера	0,0003
Потребность в ГКС в первую атаку	15,42	4,69 – 50,68	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Потребность в ГКС в первый год от дебюта заболевания	12,10	3,84 – 38,10	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0000
Неэффективная терапия в первый год от дебюта заболевания	14,40	3,57 – 58,02	Точный критерий Фишера	0,0001
Эндоскопические данные				
Распространенность патологического процесса в первые 5 лет (тотальная, субтотальная)	10,5	3,02 – 36,54	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0003
Формирование воспалительных полипов в первые 5 лет течения заболевания	6,25	2,08 – 18,78	χ^2 с поправкой по Йетсу	0,0017

ассоциированные с формированием потребности в системной иммуносупрессивной терапии в первые 5 лет от дебюта заболевания (табл. 3).

Формирование потребности в терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания у пациентов со средним и тяжелым течением ассоциировано с ранним дебютом заболевания в возрасте 0 – 21 год (χ^2 с поправкой по Йетсу 21,72, $p = 0,0000$; OR 15,41, 95% CI 4,69 – 50,68); с наличием в анамнезе приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) за 0,5 года до дебюта ЯК (точный критерий Фишера $p = 0,0000$; OR 61,5, 95% CI 11,73 – 322,53).

Дефицит массы тела в дебюте или на момент первого обращения больного увеличивает риск формирования потребности в системных иммуносупрессорах в первые 5 лет у пациента с тяжелым и средним

течение заболевания (χ^2 с поправкой по Йетсу 19,30; $p = 0,0000$; OR 13,02, 95% CI 4,03 – 42,02).

Наличие высокой и средней активности заболевания в дебюте, осложненное течение в первый год развитием кишечного кровотечения, непрерывный характер течения заболевания в первые 5 лет от дебюта ассоциированы с формированием потребности в терапии системными иммуносупрессорами у пациентов 3-й группы (точный критерий Фишера $p = 0,025$; OR 13,71, 95% CI 1,38 – 36,22), (χ^2 с поправкой по Йетсу 21,72; $p = 0,0000$; OR 15,42, 95% CI 4,69 – 50,68) (точный критерий Фишера $p = 0,0003$; OR 12,28, 95% CI 2,52 – 59,83) соответственно.

Относительно эффективности и объема терапии в анамнезе было выявлено, что у пациентов с тяжелым и средним течением НЯК риск



формирования потребности в системных иммуносупрессорах в первые 5 лет от дебюта заболевания увеличен при наличии потребности в ГКС в первую атаку и/или в первый год течения заболевания, неэффективной терапии в первый год от дебюта заболевания (χ^2 с поправкой по Йетсу 21,72; $p = 0,0000$; OR 15,42, 95% CI 4,69 – 50,68) (χ^2 с поправкой по Йетсу 18,78; $p = 0,0000$; OR 12,10, 95% CI 3,84 – 38,10) (точный критерий Фишера $p = 0,0001$; OR 14,40, 95% CI 3,57 – 58,02) соответственно.

По данным эндоскопии тотальное поражение и наличие воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта ассоциированы с развитием потребности в терапии системными иммуносупрессорами у пациентов с ЯК в первые 5 лет от дебюта заболевания: χ^2 с поправкой по Йетсу 13,28; $p = 0,0003$; OR 10,50, 95% CI 3,02 – 36,54 и χ^2 с поправкой по Йетсу 9,80; $p = 0,0017$; OR 6,25, 95% CI 2,08 – 18,78 соответственно.

В связи с высокой информативностью признаков и высокими показателями специфичности, чувствительности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата в качестве прогностических факторов формирования потребности в терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания использованы: молодой возраст дебюта заболевания, факт приема НПВП в анамнезе за 0,5 года до дебюта заболевания, наличие дефицита массы тела на момент обращения (и/или дебюта ЯК), активность заболевания в дебюте, характер течения заболевания, развитие осложнений (кишечное кровотечение) в первый год от клинической манифестации, особенности терапии как в дебюте заболевания, так и на первом году анамнеза.

С учетом прогностической ценности выявленных клинико-инструментальных признаков построена прогностическая таблица и разработан алгоритм курации пациентов ЯК, который определяет необходимость при первом обращении (и/или в дебюте заболевания) не только в обследовании и лечении пациента ЯК в соответствии с тяжестью/активностью заболевания на данный момент, но и оценку риска формирования потребности в иммуносупрессивной терапии в первые 5 лет от дебюта заболевания, в том числе проведение генотипирования IL-17 F T7488C, TNF- α G-308A крови, с целью раннего назначения системных

иммуносупрессоров во избежание осложненного течения заболевания.

При высоком риске формирования потребности терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания показано проведение ФКС с биопсией для оценки активности воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки через 8 недель от начала индукционной терапии для определения полноты ответа на проводимое лечение и через 3–6 месяцев от начала поддерживающей терапии для оценки ее эффективности. Обследование пациента с ЯК с целью выявления противопоказаний для длительной иммуносупрессивной терапии и их коррекции проводится параллельно с назначением базисного лечения в соответствии с активностью/тяжестью заболевания, что позволит своевременно назначить терапию системными иммуносупрессорами при отсутствии эффекта от предыдущей ступени базисной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены ассоциации полиморфизма гена TNF- α G-308A с молодым возрастом дебюта ЯК, с риском формирования воспалительных полипов в первые 5 лет от дебюта заболевания, с особенностями терапии (потребности в ГКС), IL-17 F в положении 7488 T/C — с распространенностью патологического воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки.

2. Наиболее значимыми диагностическими критериями формирования потребности в терапии системными иммуносупрессорами в первые 5 лет от дебюта заболевания являются молодой возраст дебюта заболевания, прием НПВП за полгода до дебюта заболевания, наличие дефицита массы тела в дебюте заболевания / на момент первого обращения, активность в дебюте, непрерывное течение заболевания, развитие кишечного кровотечения в первый год анамнеза заболевания, потребность в ГКС в первую атаку, в первый год от дебюта заболевания, отсутствие эффективной терапии в первый год от дебюта заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валуиких, Е. Ю. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е. Ю. Валуиких, И. О. Светлова, С. А. Курдюкович и др. // РЖГТК. — 2008. — № 6. — С. 68–73.
2. Ливзан, М. А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа / М. А. Ливзан, М. А. Макейкина // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2012. — № 1. — С. 28–33.
3. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Ворбьева, И. Л. Халифа. — М.: Миклош, 2008.
4. Морозова, Н. А. Применение азатиоприна при рефрактерном язвенном колите: зарубежные данные и собственный опыт / Н. А. Морозова, Е. А. Белоусова, Е. В. Великанов, М. Б. Долго-

ва // Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. — 2007. — № 2 (137). — С. 27–30.

5. Stange, E. F. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / E. F. Stange [et al.] // J. Crohn's and Colitis (for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)). — 2008. — Vol. 2, No. 1. — P. 1–23.

6. Lakatos, P. L. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? / P. L. Lakatos // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No. 21. — P. 2600–2603.

7. Faubion, W. A. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study / W. A. Faubion [et al.] // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121, No. 2. — P. 255–260.