



Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона

Рыбачков В. В. , Дряженков И. Г. , Сорогин С. А. , Березняк Н. В. , Тевяшов А. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В развитии язвенного колита и болезни Крона играют роль дефекты врождённого и приобретённого иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды на фоне генетической предрасположенности. Остаётся открытым вопрос о влиянии генетических факторов на появление данных заболеваний. **Цель исследования.** Разработать подходы к оценке течения язвенного колита и болезни Крона с учётом мутаций генов, регулирующих фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA), интерлейкин-6 (IL-6) и полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC). **Материалы и методы.** Полиморфные варианты генов изучены у 50 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 79 лет, 28 мужчин (56%) и 22 женщины (44%). Возраст: до 35 лет (38%), от 36 до 50 лет (30%), старше 51 года (32%). По протяжённости патологического процесса преобладали больные с тотальным колитом (84%). Больные с левосторонним колитом (14%) или проктитом (2%) встречались реже. У 28 пациентов (56%) наблюдалось хроническое непрерывное течение, у 14 (28%) — хроническое рецидивирующее, у 8 (16%) — острое течение. По степени тяжести атаки: со среднетяжёлой (42%), лёгкая (28%) и тяжёлая (32%) атаки наблюдались реже. Среди исследуемых оперативное вмешательство было выполнено у 8 больных (16%), остальные больные (84%) были пролечены консервативно. Диагноз язвенный колит ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, колоноскопии, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. Изучена частота двух полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов с болезнью Крона. Все больные поступили в хирургический стационар в экстренном порядке. Диагноз болезнь Крона ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. Исследования проводились в сроки от 1 до 10 лет с момента выписки из стационара. **Результаты.** При язвенном колите мутации гена, кодирующего IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались в 24%, мутации гена, кодирующего VEGFA по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12%. Мутаций в гене, кодирующим TNF- α в исследуемой группе выявлено не было. Мутация гена IL-6 практически в равной степени встречаются среди групп больных, которым была выполнена операция и пациентов после консервативного лечения, а именно в 25 и 23,8% соответственно. Однако мутации гена VEGFA достоверно чаще встречались ($p=0,03$) среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе (37,5%). Генетическое тестирование у пациентов с язвенным колитом позволяет прогнозировать эффективность лечебных мероприятий, вероятность повышенного риска оперативного лечения и может выступать одним из критериев при реализации персонализированного подхода у данного контингента больных. У пациентов с болезнью Крона полиморфизмы гена CARD15/NOD2 по гетерозиготному варианту встречались с частотой 35%, полиморфный вариант Leu3020insC у 30% больных, Gly908Arg в 2,5% случаев. Оба полиморфных варианта наблюдались у 2,5% пациентов. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. **Выводы.** При язвенном колите частота мутаций гена IL-6 достигает 24%. Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Мутаций в гене TNF- α выявлено не было. Установлено, что мутации в гене IL-6 чаще встречаются среди пациентов мужского пола, старше 51 года. По протяжённости процесса мутации гена IL-6 ассоциированы с левосторонним колитом, а мутации VEGFA с тотальным поражением кишки. Мутация гена VEGFA в определённой степени может свидетельствовать о вероятности повышенного риска оперативного лечения. При болезни Крона частота полиморфизма гена достигает 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. Появление полиморфного варианта Gly908Arg в определённой степени может свидетельствовать о возможном рецидиве заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; клиника; лечение; мутация генов; ФНО-альфа; VEGFA; IL-6; CARD15/NOD2; фармакогенетика; полиморфизм генов

Для цитирования: Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сорогин С.А., Березняк Н.В., Тевяшов А.В. Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):59–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0025>

Поступила: 10.08.2023 г. Принята: 15.08.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease

V. V. Rybachkov , I. G. Dryazhenkov , S. A. Sorogin , N. V. Bereznyak , A. V. Teviashov

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation



Abstract

Relevance. Defects of innate and acquired immunity, intestinal microflora disorders, environmental factors against the background of genetic predisposition play a role in the development of ulcerative colitis and Crohn's disease. The question of the influence of genetic factors on the appearance of these diseases remains open. **The purpose of the study.** To develop approaches to assessing the course of ulcerative colitis and Crohn's disease, taking into account mutations of genes regulating tumor necrosis factor (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGFA), interleukin-6 (IL-6) and polymorphic variants of the CARD15/NOD2 gene (Gly908Arg, Leu3020insC). **Materials and methods.** Polymorphic gene variants were studied in 50 patients with ulcerative colitis aged 18 to 79 years, 28 men (56%) and 22 women (44%). Age: under 35 years (38%), from 36 to 50 years (30%), over 51 years (32%). According to the extent of the pathological process, patients with total colitis prevailed (84%). Patients with left-sided colitis (14%) or proctitis (2%) were less common. In 28 patients (56%), chronic continuous course was observed, in 14 (28%) — chronic recurrent, in 8 (16%) — acute course. According to the severity of the attack: moderate (42%), light (28%) and heavy (32%) attacks were observed less frequently. Among the examined patients, surgical intervention was performed in 8 patients (16%), the remaining patients (84%) were treated conservatively. The diagnosis of ulcerative colitis was made on the basis of clinic data, ultrasound, colonoscopy, visual assessment of the pathological process during surgery and histological examination of the surgical material. The frequency of two polymorphic variants of the CARD15/NOD2 gene (Gly908Arg, Leu3020insC) was studied in 40 patients with Crohn's disease. All patients were admitted to the surgical hospital in an emergency. The diagnosis of Crohn's disease was made on the basis of clinic data, ultrasound examination, visual assessment of the pathological process during surgery and histological examination of the surgical material. The studies were conducted within a period of 1 to 10 years from the moment of discharge from the hospital. **Results.** In ulcerative colitis, mutations of the gene encoding IL-6 for the homozygous variant G174G occurred in 24%, mutations of the gene encoding VEGFA for the homozygous variant C634C occurred with a frequency of 12%. Mutations in the gene encoding tumor necrosis factor (TNF- α) were not detected in the study group. IL-6 gene mutation is almost equally found among groups of patients who underwent surgery and patients after conservative treatment, namely in 25% and 23.8%, respectively. However, mutations of the VEGFA gene were significantly more common ($p=0.03$) among patients with a history of surgical treatment (37.5%). Genetic testing in patients with ulcerative colitis makes it possible to predict the effectiveness of therapeutic measures, the likelihood of an increased risk of surgical treatment and can act as one of the criteria for the implementation of a personalized approach in this contingent of patients. In patients with Crohn's disease, polymorphisms of the CARD15/NOD2 gene according to the heterozygous variant occurred with a frequency of 35%, polymorphic variant Leu3020insC in 30% of patients, Gly908Arg in 2.5% of cases. Both polymorphic variants were observed in 2.5% of patients. The polymorphic variant Leu3020insC is associated with the localization of a pathological focus and dominates inflammation in the area of the ileocecal angle. **Conclusions.** In ulcerative colitis, the frequency of IL-6 gene mutations reaches 24%. Mutations of the VEGFA gene were 2 times less common (12%). Mutations in the TNF- α gene were not detected. It was found that mutations in the IL-6 gene are more common among male patients older than 51 years. According to the length of the process, IL-6 gene mutations are associated with left-sided colitis, and EGFR mutations with total intestinal damage. Mutation of the VEGFA gene to a certain extent may indicate the likelihood of an increased risk of surgical treatment. In Crohn's disease, the frequency of gene polymorphism reaches 35%. The polymorphic variant Leu3020insC is associated with the localization of a pathological focus and dominates inflammation in the area of the ileocecal angle. The appearance of a polymorphic variant of Gly908Arg to a certain extent may indicate a possible relapse of the disease.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; clinic; treatment; genetic mutation; TNF- α ; VEGFA; IL-6; CARD15/NOD2; gene polymorphism; pharmacogenetics

For citation: Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Sorogin SA, Bereznyak NV, Teviashov AV. Clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):59–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0025>

Received: 10.08.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 10.09.2023.

Актуальность

Согласно актуальной отечественной и зарубежной литературе, в развитии язвенного колита и болезни Крона играют роль дефекты врождённого и приобретённого иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды на фоне генетической предрасположенности [1-3]. Остаётся открытым вопрос о влиянии генетических факторов на появление заболеваний. Впервые ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с наследственной предрасположенностью была прослежена в 1963 году [4]. В дальнейшем было проведено немало исследований наследственной предрасположенности болезни Крона [5, 6]. По данным некоторых исследований у 10-20% пациентов в семьях есть родственники первой степени родства, так же страдающие болезнью Крона [7, 8]. В подтвержде-

ние генетической теории возникновения болезни Крона в 2001 г. была выявлена связь развития заболевания с вариациями гена NOD2, так же известного как CARD15 [9, 10]. Была доказана связь мутаций в гене NOD2/CARD15 с возникновением именно терминального илеита [11-14]. По данным *Sands BE et al.* (2010 г.), около 20-30% пациентов с болезнью Крона имеют мутацию гена CARD15/NOD2 [15].

В настоящее время считается, что полиморфные гены цитокинов, предопределяющих основу гомеостаза физиологических параметров организма, участвуют в установке адаптивных иммунных реакций на заболевания человека [16-20]. Одним из звеньев патогенеза является гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и ин-



терлейкинов, в частности IL-6, следствием чего является воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными макроскопическими её изменениями [21, 22].

Менее изучено значение сосудистого эндотелия в развитии язвенного колита [23]. У пациентов с язвенным колитом при иммуногистохимическом исследовании наблюдали наличие повышенной плотности микрососудов ткани толстой кишки, что коррелировало со степенью активности заболевания и экспрессией фактора роста сосудистого эндотелия [24].

Три полиморфных варианта NOD2/CARD15: Gly908Arg, Leu3020insC и Arg702Trp изначально связывались с генетической предрасположенностью к болезни Крона [25]. Причём по современным представлениям присутствие одного полиморфного аллеля увеличивает риск развития болезни Крона в 1,5-4,3 раза, а наличие двух аллелей — в 20-40 раз [10, 11].

Изложенные моменты являлись отправными для изучения влияния мутаций в генах, кодирующих TNF- α , интрелейкин-6 (IL-6) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA) при язвенном колите и двух полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2(Gly908Arg, Leu3020insC) при болезни Крона.

Цель исследования: разработать подходы к оценке течения язвенного колита и болезни Крона с учетом мутаций генов, регулирующих TNF- α , VEGFA, IL-6 и полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2(Gly908Arg, Leu3020insC).

Материалы и методы

Полиморфные варианты генов TNF- α , VEGFA, IL-6 изучены у 50 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 79 лет. Вычисления проводились с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Диагноз язвенный колит ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, колоноскопии, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. В исследуемой группе было 28 мужчин (56%) и 22 женщины (44%). В возрастном аспекте пациенты были разделены на 3 группы: до 35 лет (38%), от 36 до 50 лет (30%), старше 51 года (32%). По протяжённости патологического процесса преобладали больные с тотальным колитом (84%). Больные с левосторонним колитом (14%) или проктитом (2%) встречались значительно реже. У 28 пациентов (56%) наблюдалось хроническое непрерывное течение, у 14 (28%) — хроническое рецидивирующее, у 8 (16%) — острое течение. По степени тяжести атаки по Truelove-Witts [2] преобладали пациенты с среднетяжёлой атакой (42%), лёгкая (28%) и тяжёлая (32%) атаки наблюдались реже.

Исследования проводились в сроки от 1 года до 20 лет с момента выписки из стационара. 32 больным (64%) исследования проведены в течение 5 лет после выписки, 8 (16%) в течение 10 лет, 7 (14%) в течение 15 лет, 3 больные (6%) в сроки более 15 лет после выписки из стационара. Среди исследуемых оперативное вмешательство было выполнено у 8 больных (16%), остальные больные (84%) были пролечены консервативно. Комплекс лечебных мероприятий включал в себя антибактериальную терапию, применение сульфаниламидных препаратов (сульфасалазин, месалазин по схеме), гормональная терапия (преднизолон) и биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) по показаниям. Оперативное пособие сводилось к выполнению колпроктэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (50%), колэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (25%), субтотальной колэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (12,5%), операции Гартмана (12,5%). Летальных исходов не было.

В качестве контроля проведено аналогичное исследование у 40 условно здоровых людей без выявленной сопутствующей патологии. В возрастном аспекте группу контроля составили лица от 21 до 59 лет. Соотношение мужчин и женщин было равным. Забор крови проводился после добровольного информированного согласия пациентов. Исследуемым образцом являлась венозная кровь, которую после получения помещали в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Биоматериал переносился в пробирку амплификатора для проведения полимеразной цепной реакции. Амплификатор обеспечивает циклический нагрев и охлаждение биоматериала, активизируя процесс расхождения цепей ДНК. При доведении содержимого до нужной температуры добавлялись праймеры, которые прикрепляются к определённым нуклеотидам, выделяя заданный участок генома. После этого вносился энзим ДНК-полимераза для активации процесса репликации и выделения полиморфизмов исследуемого гена.

Полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 изучены у 40 пациентов с болезнью Крона. Вычисления проводились с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Все больные поступили в хирургический стационар в экстренном порядке. Через 12 часов от начала заболевания поступили 27,5%, через 24 часа — 22,5%, через 36 часов — 27,5% больных, остальные пациенты госпитализированы в более поздние сроки. Диагноз болезнь Крона ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, визуальной оценки патологического процесса во время операции, колоноскопии и гистологического исследования операционного материала. Среди клинических проявлений болезни Крона боль в животе наблюдалась в 92,5% случаев, тош-

нота и рвота в 62,5%, температура тела выше 37°C в 37,5%, дисфункция стула в 27,5%, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в 2,5% наблюдений. В возрастном аспекте преобладали больные от 18 до 35 лет (72,5%). Частота болезни Крона у больных старше 36 лет составила 27,5%. Соотношение мужчин и женщин было равным. По локализации патологического процесса преобладали больные с терминальным илеитом или илеоколитом (80%). Больные с изолированным поражением другого отдела тонкой (7,5%) или толстой кишки (12,5%) встречались реже.

Исследования проводились в сроки от 1 до 10 лет с момента выписки из стационара. За этот период у 6 больных (15%) наблюдались рецидивы заболевания. 5 больным (12,5%) исследования проведены через 1 год после выписки, 8 (20%) через 2 года, 4 (10%) через 4 года, 7 (17,5%) через 5 лет, 9 (22,5%) через 7 лет, 7 пациентам (17,5%) через 10 лет после выписки их хирургического стационара. Специфика исследований генов не отличалась от ранее представленных данных. В качестве контроля проведено аналогичное исследование у 40 больных с не осложнёнными грыжами передней брюшной стенки за сутки до выполнения хирургического пособия.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с язвенным колитом мутации гена, кодирующего IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались с частотой 24%, мутации гена, кодирующего VEGFA по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12%. Мутаций в гене, кодирующим TNF-α в исследуемой группе выявлено не было. Распределение полиморфизмов соответствует закону Харди-Вайберга (см. табл. 1).

Исходя из данных, представленных в табл. 1, следует, что среди пациентов с язвенным колитом чаще встречались мутации гена IL-6 (24%). Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Частота полиморфных вариантов IL-6 (G174G) и VEGFA (C634C) существенно ниже в группе сравнения и составила 5% и 2,5% соответственно.

Наиболее часто встречалась мутация гена IL-6 среди мужчин (28,6%). Частота мутации этого гена среди женщин не превысила 18,9%. Что касается возрастного аспекта гомозиготный вариант IL-6 (G174G) с наибольшей частотой встречался среди пациентов старшей возрастной категории (старше 51 года, 43,8%), реже среди больных до 35 лет (21,1%). Наименьшая частота (6,7%) наблюдалась в группе больных от 36 до 50 лет.

Мутация гена VEGFA так же наблюдалась чаще среди мужчин 14,3%, однако в возрастном аспекте высокая частота изменений фиксирована среди больных старше 51 года (18,8%) и пациентов от

36 до 50 лет (13,3%), в отличии от частоты мутаций среди пациентов молодого возраста (5,3%).

Таблица 1. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите

| Группа больных | | Частота мутаций генов | | |
|-------------------------|----------------|------------------------|---------------|-----------|
| | | IL-6 (G174G) | VEGFA (C634C) | |
| Язвенный колит | Всего (n=50) | 12 (24%)* | 6 (12%) | |
| | Пол (n=50) | Мужчины (n=28) | 8 (28,6%)* | 4 (14,3%) |
| | | Женщины (n=22) | 4 (18,9%) | 2 (9,1%) |
| | Возраст (n=50) | До 35 лет (n=19) | 4 (21,1%) | 1 (5,3%) |
| | | От 36 до 50 лет (n=15) | 1 (6,7%) | 2 (13,3%) |
| | | От 51 лет (n=16) | 7 (43,8%)* | 3 (18,8%) |
| Группа сравнения (n=40) | | 2 (5%) | 1 (2,5%) | |

*Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05)*

Таблица 2. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от протяженности процесса

| Протяжённость процесса | | Частота полиморфных вариантов генов | |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------|
| | | IL-6 (G174G) | VEGFA (C634C) |
| Язвенный колит | Проктит (n=1) | - | - |
| | Левосторонний колит (n=7) | 1 (14,2%) | 2 (28,6%)* |
| | Тотальное поражение (n=42) | 11 (26,2%)* | 4 (9,5%) |
| Группа сравнения (n=40) | | 2 (5%) | 1 (2,5%) |

*Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05)*

Согласно полученным данным (табл. 2), мутации гена IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались с наибольшей частотой среди пациентов с тотальным поражением толстой кишки, и почти в 2 раза реже (14,2%) среди пациентов с левосторонним колитом. Что касается гена VEGFA, наблюдалась противоположная картина. Мутации по гомозиготному варианту C634C встречались чаще при левостороннем колите (28,6%), чем при тотальном поражении толстой кишки (9,5%). У пациента с проктитом мутации генов выявлено не было.



Таблица 3. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от метода лечения и объема оперативного пособия

| Метод лечения | | Частота полиморфных вариантов гена | |
|-------------------------------|--|------------------------------------|---------------|
| | | IL-6 (C174G) | VEGFA (G634C) |
| Операция | Оперативное (n=8) | 2 (25%) | 3 (37,5%)* |
| | Колэктомия с илеостомией по Бруку (n=2) | 1 (50%) | - |
| | Операция Гартмана (n=1) | - | 1 (100%)* |
| | Колпроктэктомия с илеостомией по Бруку (n=4) | 1 (25%) | 2 (50%)* |
| | Субтотальная колэктомия с илеостомией по Бруку (n=1) | - | - |
| Консервативное лечение (n=42) | | 10 (23,8%) | 3 (7,1%) |

Примечание: * – достоверность к группе больных без оперативного лечения в анамнезе ($p < 0,05$)

Анализируя табл. 3, можно сделать вывод о том, что мутация гена IL-6 практически в равной степени встречается среди групп больных, которым была выполнена операция и пациентов после консервативного лечения, а именно в 25 и 23,8% соответственно. Однако мутации гена VEGFA достоверно чаще встречались ($p < 0,05$) среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе (37,5%), чем среди больных без оперативного лечения (7,1%). У пациентов с субтотальной колэктомией в анамнезе мутаций исследуемых генов выявлено не было.

При болезни Крона полиморфизмы гена CARD15/NOD2 по гетерозиготному варианту встречались с частотой 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC встречался у 12 больных (30%), Gly908Arg у 1 больного (2,5%), у 1 больного

Таблица 4. Частота полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 при болезни Крона и при грыжах передней брюшной стенки

| Патология | Варианты гена CARD15/NOD2 | |
|-------------------|---------------------------|-----------|
| | Leu3020insC | Gly908Arg |
| Болезнь Крона | 13 (32,5%) | 2 (5%) |
| Мужчины | 8 (20%) | 2 (5%) |
| Женщины | 5 (12,5%) | - |
| До 25 лет | 6 (15%) | - |
| От 26 до 35 лет | 7 (17,5%) | 1 (2,5%) |
| От 36 до 55 лет | - | 1 (2,5%) |
| Вентральные грыжи | - | - |

(2,5%) были выявлены оба полиморфных варианта (табл. 4). Распределение полиморфизмов соответствует закону Харди-Вайберга.

Наиболее часто встречался полиморфный вариант Leu3020insC среди мужчин в возрасте от 18 до 35 лет (20%). Частота данного полиморфного варианта у женщин в этом возрастном периоде не превышает 12,5%. В возрастной группе от 36 до 55 лет полиморфных вариантов Leu3020insC не выявлено. Полиморфный вариант Gly908Arg встречался у 2 больных (5%) мужского пола 26 и 43 лет. В контрольной группе полиморфизма гена не выявлено.

Дальнейшие исследования показали, что частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 в 9 раз выше в группе оперированных больных (75%), по сравнению с частотой полиморфизма в группе больных, которым проводилась консервативная терапия (8,3%). После резекции илеоцекального угла частота полиморфизма 100%, после резекции участка подвздошной кишки — 66,7%, после аппендэктомии — 62,5% (табл. 5). У всех больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 патологический процесс локализовался в илеоцекальной зоне. При локализации процесса в других отделах тонкой или толстой кишки полиморфизмов не было выявлено.

Таблица 5. Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 при болезни Крона в зависимости от объема оперативного пособия

| Лечение | Количество | Leu3020insC | Gly908Arg |
|--|------------|-------------|-----------|
| Оперированные больные | 16 (40%) | 12 (75%) | 1 (2,5%) |
| Аппендэктомия | 8 (50%) | 5 (62,5%) | - |
| Резекция илеоцекального угла и терминального отдела тонкой кишки | 5 (31%) | 5 (100%) | 1 (2,5%) |
| Резекции участка подвздошной кишки | 3 (19%) | 2 (66,7%) | - |
| Не оперированные больные | 24 (60%) | 1 (4,17%) | 1 (4,17%) |
| Всего | 40 (100%) | 13 (32,5%) | 2 (5%) |



Выводы

При язвенном колите частота мутаций гена IL-6 достигает 24%. Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Мутаций в гене TNF- α выявлено не было. Установлено, что мутации в гене IL-6 чаще встречаются среди пациентов мужского пола, старше 51 года. По протяжённости процесса мутации гена IL-6 ассоциированы с левосторонним колитом, а мутации VEGFA с тотальным поражением кишки. Мутация гена VEGFA в определённой сте-

пени может свидетельствовать о вероятности повышенного риска оперативного лечения.

При болезни Крона частота полиморфизма гена достигает 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. Появление полиморфного варианта Gly908Arg в определенной степени может свидетельствовать о возможном рецидиве заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В.В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Дряженков И.Г. — набор материала, написание текста, редактирование; Сорогин С.А. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Березняк Н.В. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Тевяшов А.В. — статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

РИНЦ Author ID: 315018

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Dryazhenkov IG — a set of material, text writing, editing; Sorogin SA — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Berezhnyak NV — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Teviashov AV — statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

RSCI Author ID: 568940

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

RSCI Author ID: 315018



Сорогин Станислав Алексеевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sorogin1990@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-8564-5104>

Березняк Никита Витальевич — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nvbereznyak@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0004-0567-9806>

РИНЦ Author ID: 1199909

Тевяшов Александр Владимирович — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a_tevyashov@mail.ru

РИНЦ Author ID: 781694

Stanislav A. Sorogin — Assistant of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sorogin1990@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-8564-5104>

Nikita V. Bereznyak — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nvbereznyak@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0004-0567-9806>

RSCI Author ID: 1199909

Aleksandr V. Teviashov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a_tevyashov@mail.ru

RSCI Author ID: 781694

Литература/References

1. Хохлов А.Л., Рыбачков В.В., Березняк Н.В. Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 при болезни Крона. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2019;1:53-55. [Khokhlov AL, Rybachkov VV, Bereznyak NV. The frequency of CARD15/NOD2 polymorphism in Crohn's disease. *Bulletin of Pirogov National Medical&Surgical center*. 2019;1:53-55. (In Russ).] doi: [10.25881/BPNMSC.2019.57.42.011](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.57.42.011)
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Князев О.В., Макачук П.А., Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Valuisikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Makarchuk P.A., Moskaliev A.I., Nanaeva B.A., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Svetlova I.O., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Frolov S.A., Khlynova O.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Kolonproktologia*. 2019;18(4):7-36.]
3. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997 May;40(5):572-4. doi: 10.1136/gut.40.5.572. PMID: 9203931; PMCID: PMC1027155.
4. Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med*. 1963 Aug;59:133-44. doi: 10.7326/0003-4819-59-2-133. PMID: 14049341.
5. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. — Горловка: ПП «Видництво Ліхтар», 2010. — 532 с. [Dorofeev AE, Zvyagintseva TD, Kharchenko NV. Intestinal diseases. - Gorlovka: PP "Vydavnistvo Likhtar", 2010. — 532 p. (In Russ).]
6. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH; IBSEN Study Group. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):847-55. doi: 10.1002/ibd.21120. PMID: 19795509.
7. McGovern DP, van Heel DA, Ahmad T, Jewell DP. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):752-4. doi: 10.1136/gut.49.6.752. PMID: 11709505; PMCID: PMC1728539.
8. Peeters M, Vermeire S, Rutgeerts P. Genetics and IBD: What to tell our patients today? *Falk Symp*. 1998;106:11.

9. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603. doi: 10.1038/35079107. PMID: 11385576.
10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603-6. doi: 10.1038/35079114. PMID: 11385577.
11. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):854-866. DOI: 10.1053/gast.2002.32413. PMID: 11910336.
12. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):867-74. doi: 10.1053/gast.2002.32415. PMID: 11910337.
13. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1661-5. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08590-2. PMID: 12020527.
14. Vermeire S, Wild G, Kocher K, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *American Journal of Human Genetics*. 2002 Jul;71(1):74-83. DOI: 10.1086/341124. PMID: 12019468; PMCID: PMC384994.
15. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2010; chap 111
16. Насыхова Ю.А. и др. Анализ полиморфизма генов NOD2/ CARD15 и TNF-α у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2010;3:32–37. [Nasykhova YuA et al. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFA genes in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Molecular Medicine*. 2010;3:32-37. (In Russ).]
17. Валуjsких Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск.2012;21. [Valujskih EYU. Vliyanie geneticheskikh i sredovyh faktorov na klinicheskie proyavleniya hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniy kishechnika (bolezni Krona i nespecificheskij yazvennyj kolit). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk.2012;21. (In Russ).]
18. Макейкина М. А., Ливзан М. А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012;9(65):133–136. [Makeikina MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Practical medicine*. 2012;9(65):133-136. (In Russ).]
19. Шумилов П.В. и др. Полиморфизм генов NOD2/ CARD15, OCTN1 и OCTN2 у 5 детей с болезнью Крона и язвенным колитом. *Лечение и профилактика*. 2011;1:16–21. [Shumilov PV et al. Polymorfizm genov NOD2/CARD15, OCTN1 i OCTN2 u 5 detey s boleznju Krona i yazvennim kolitom. *Lechenie i profilactika*. 2011;1: 16-21. (In Russ).]
20. Рыбачков В.В., Хохлов А.Л., Сорогин С.А., Березняк Н.В. Частота мутаций генов TNFα, VEGFA, IL6 при язвенном колите. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(2):49-51. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_2_49 [Rybachkov VV, Khokhlov AL, Sorogin SA, Berезnyak NV. The frequency of mutations of TNFα, VEGFA, IL-6 genes in ulcerative colitis. *Bulletin of Pirogov Nacional Medical&Surgical center*. 2022;1:49-51. (In Russ).]
21. Barkhordari E, Rezaei N, Ansaripour B, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2010 Jan;30(1):74-79. DOI: 10.1007/s10875-009-9342-4. PMID: 19844779.
22. Stankovic B, Dragasevic S, Popovic D, et al. Variations in inflammatory genes as molecular markers for prediction of inflammatory bowel disease occurrence. *Journal of Digestive Diseases*. 2015 Dec;16(12):723-733. DOI:10.1111/1751-2980.12281. PMID: 26316104.
23. Стёпина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):187-191. [Stepina EA, Khlynova OV, Tuev AV. Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazan med journal*. 2016;97(2):187-191. (in Russ).] doi: 10.17750/KMJ2016-187
24. Alkim C, Savas B, Ensari A, Alkim H, Dagli U, Parlak E, Ulker A, Sahin B. Expression of p53, VEGF, microvessel density, and cyclin-D1 in noncancerous tissue of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1979-84. doi: 10.1007/s10620-008-0554-x. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19034659.
25. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003 Feb; 278(8):5509-5512. DOI: 10.1074/jbc.c200673200. PMID: 12514169.