

© ЖИЛИН И. В., ЧАШКОВА Е. Ю., КОРОТАЕВА Н. С., ПАК Е. В.

УДК 616.348-002.44-089

DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом

И. В. Жилин^{1,2,3}, Е. Ю. Чашкова^{1,4}, Н. С. Коротаева^{1,4}, Е. В. Пак⁴¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск 664003, Российская Федерация² Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация³ Краевая клиническая больница, Чита 672038, Российская Федерация⁴ Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница, Иркутск 664079, Российская Федерация

Резюме. В статье представлена эффективность разработанной модели прогнозирования колпроктэктомии (КПЭ) в клинической практике у пациентов с язвенным колитом (ЯК), созданной в результате исследования полиморфизма генов кишечного интегрина. Согласно расчетам, в двух клинических примерах выявлен высокий риск КПЭ. Отсутствие таргетной терапии в первом случае у пациента с тотальным поражением толстой кишки, тяжелым течением ЯК завершилось КПЭ. Своевременное назначение ингибитора интегрина $\alpha 4\beta 7$ у пациентки с тотальным колитом, тяжелым хроническим, рецидивирующим течением заболевания позволило избежать операции и достичь долгосрочной ремиссии ЯК. Модель прогнозирования КПЭ демонстрирует свою эффективность применения в практике, что позволит назначать адресную терапию в дебюте ЯК. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными и социально-значимыми в решении проблем лечения ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, генетический полиморфизм, прогнозирование колпроктэктомии, кишечный интегрин $\alpha 4\beta 7$.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Коротаева НС, Пак ЕВ. Эффективность модели прогнозирования риска колпроктэктомии у пациентов с язвенным колитом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;(2):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Efficacy of the model for prediction of proctocolectomy risk for patients with ulcerative colitis

I. V. Zhilin^{1,2,3}, E. YU. Chashkova^{1,4}, N. S. Korotaeva^{1,4}, E. V. Pak⁴¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk 664003, Russian Federation² Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation³ Regional Clinical Hospital, Chita 672038, Russian Federation⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the "Mark of the Honor" award Irkutsk 664079, Russian Federation

Abstract. The article presents the efficacy of the proctocolectomy (PCE) prediction model developed in clinical practice for patients with ulcerative colitis (UC), created as a result of a study of intestinal integrin gene polymorphism. According to calculations, two clinical examples revealed a high risk of PCE. The absence of targeted therapy in the first case in a patient with total colon lesion, severe course of UC resulted in PCE. Timely administration of the integrin $\alpha 4\beta 7$ inhibitor in a patient with total colitis, severe chronic recurrent course of the disease allowed to avoid surgery and achieve long-term remission of UC. The PCE forecasting model demonstrates its effectiveness in practice, which will make it possible to prescribe targeted therapy during the onset of UC. Further research in this direction seems promising and socially significant in solving the problems of UC treatment.

Key words: ulcerative colitis, genetic polymorphism, prediction of proctocolectomy, intestinal integrin $\alpha 4\beta 7$.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zhilin IV, Chashkova EYU, Korotaeva NS, Pak EV. Efficacy of the model for prediction of proctocolectomy risk for patients with ulcerative colitis. *Siberian Medical Review*. 2024;(2):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2024-2-113-116

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в медикаментозной терапии язвенного колита (ЯК), частота колпроктэктомий (КПЭ) сохраняется на уровне 10-30 %, что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска новых факторов риска оперативного лечения [1, 2]. Выявление и включение генетических предикторов в структуру модели прогнозирования КПЭ, возможно, позволит в дебюте заболевания выделить когорту лиц с высоким риском операции и интенсифицировать медикаментозную терапию [3, 4]. В 2021 году нами опубликованы результаты исследования,

в которое включено 85 пациентов, страдающих ЯК [5]. Всем участникам исследования проведен анализ полиморфизма гена кишечного интегрина (ITG) $\alpha 4\beta 7$ с помощью ПЦР в режиме реального времени. В результате проведенного бинарного логистического регрессионного анализа оказалось, что помимо ранее известных факторов риска операции (тотальное поражение толстой кишки, ранний возраст дебюта заболевания) генотипы *ITGB7(rs11574532)TT*, *ITGA4(rs1449263)AG* являлись предикторами КПЭ. Значения факторов риска операции включены в уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{(-4,3 + 0,2 * ITGA4(rs1449263) - 0,7 * ITGB7(rs11574532) - 1,7 * П - 0,9 * В)}}$$

где: y -значение зависимой переменной, e -основание натурального логарифма ($\approx 2,72$); 4,3 – значение константы логистической регрессии; 0,2, 0,7, 1,7, 0,9 – нестандартизованные коэффициенты b ; $ITGA4(rs1449263)$ – полиморфные варианты $AA-0$; $AG-1$; $GG-2$; $ITGB7(rs11574532)$ – полиморфные варианты гена $CC-0$; $CT-1$; $TT-2$; $П$ – протяженность поражения толстой кишки (дистальное – 0; левостороннее – 1; тотальное – 2); $В$ – возраст дебюта ЯК (<40 – 1; >40 – 0).

Чувствительность разработанной модели составляет 0,76, специфичность – 0,81. Модель обладает хорошей прогностической способностью ($AUC=0,807$; 95 % ДИ:0,729-0,886; $p < 0,001$; стандартная ошибка – 0,04). Возможность применения модели прогнозирования вероятности КПЭ в практике представлена на двух клинических примерах.

Клинический пример № 1. Пациент Б. 76 лет (1948 г. р.), диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение высокой эндоскопической и гистологической активности, резистентное к базисной терапии. Тяжелая атака, осложненная кишечным кровотечением. Хроническая постгеморрагическая анемия средней степени тяжести. Сопутствующий диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 2 ст. 2 ф. кл. Гипертоническая болезнь 2 ст. 2 ст., риск 3, аортокоронарное шунтирование в 2013 году. Из анамнеза известно, что в 2013 году, через 8 месяцев после операции на сердце, впервые начал беспокоить жидкий стул до 3-4 раз в сутки. Учитывая сопутствующую патологию сердца, исключался ишемический колит. Через 2 месяца после появления симптомов выполнена колоноскопия, по данным которой диагностирован ЯК. Диагноз подтвержден гистологически. На фоне приема сульфасалазина 4 г в сутки клинические проявления ЯК полностью купировались. В 2014 году пациент находился на стационарном лечении в отделении колопроктологии по поводу тяжелой атаки заболевания в ГУЗ «Краевая Клиническая Больница» г. Чита. На фоне антибактериальной терапии, инфузий глюкокортикостероидов (ГКС – 2 мг/кг) стул нормализовался, явления астенизации не беспокоили, назначена базисная терапия: азатиоприн (2 мг/кг), салицилаты (4 г/сутки), что позволило достичь ремиссии заболевания на протяжении последующих четырех лет. В ноябре 2019 года пациент госпитализирован в отделение колопроктологии с жалобами на субфебрильную температуру, диарею до 15 раз в сутки, прожилки крови и слизи в жидких каловых массах, многократные тенезмы, нарастающие слабость, недомогание.

На фоне инфузионной терапии с введением ГКС (2 мг/кг) частота стула не уменьшалась. Ректороманоскопия при поступлении (27 см): слизистая оболочка прямой кишки ярко гиперемированная, отечная, с наличием обширных язвенных дефектов сливного характера, с формированием воспалительных полипов и фибринозно-гнойными наложениями, просвет толстой кишки заполнен кровью с примесью гноя, гаустрация отсутствовала (3 балла по Schroeder; индекс Мейо 11 баллов). В общем анализе крови выявлен сдвиг лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты: $10,3 \times 10^9$) с прогрессирующей анемией (18.11.2019 – 115 г/л; 22.11.2019 – 76 г/л), СОЭ 69 мм/час. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинина (134 ммоль/л), гипоальбуминемия (35,25 г/дл.; норма: 53,0-68,0), повышение С-реактивного белка (18.11.19 – 12 мг/л), водно-электролитные нарушения. На фоне проводимого лечения в течение 7 дней отмечалась отрицательная динамика. На фоне развившегося кровотечения выполнена КПЭ. Гистологическое исследование удаленной кишки демонстрировало выраженные воспалительные изменения с формированием псевдополипов, крипт-абсцессов, явных эрозий и воспалительной инфильтрацией серозной оболочки кишки (5 степень гистологической активности ЯК по Гебсу). Послеоперационный период протекал без осложнений, продолжалась инфузионно-корректирующая, антибактериальная терапия, трансфузии свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Показатели лабораторных исследований демонстрировали вариант нормы. В рамках участия в нашем исследовании проведено генетическое тестирование. Среди изученных показателей у больного имелись генетические факторы риска КПЭ: $ITGA4(rs1449263)AG$; $ITGB7(rs11574532)TT$; тотальное поражение толстой кишки-2. Вычислен коэффициент логистической регрессии (0,9998) что соответствовало высокому риску КПЭ у пациента (пороговое значение 0,9994).

Клинический пример № 2. Пациентка М. 37 лет. С января 2016 года страдает ЯК с тотальным поражением толстой кишки, хроническое рецидивирующее течение. По данным илеоколоноскопии, в дебюте заболевания определена умеренная активность воспалительного процесса. На фоне приёма препаратов 5-аминосалициловой кислоты (4 г/сутки) внутрь и ректально по схеме «терапии выходного дня» удалось достичь эндоскопической ремиссии ЯК, затем доза салицилатов снижена до поддерживающих значений (2 г/сутки). В августе 2020 года по поводу средне-тяжелой атаки заболевания перорально назначен

преднизолон (1 мг/кг) по снижающей схеме (отмена 5 мг в неделю). В качестве базисной терапии пациентка получала таблетки азатиоприна (2 мг/кг). Через одну неделю после начала приема ГКС появились жалобы на снижение зрения. Во время офтальмоскопии диагностирован отек зрительного нерва. Учитывая изменившуюся клиническую ситуацию, преднизолон отменен, назначен буденофальк (9 мг/сутки) с положительным эффектом: дефекации 1-2 раза в день, оформленным калом без патологических примесей. Через месяц после начала приема азатиоприна в общем анализе крови диагностирована лейкопения ($2,3 \times 10^9$), в связи с чем препарат отменен. Пациентка продолжала получать 5-АСК (4 г/сутки). Через месяц после отмены азатиоприна вновь появилась диарея 4-7 раз в сутки с прожилками крови, гноя и слизи в каловых массах. В лабораторных показателях крови, мочи изменений не выявлено. Показатели фекального кальпротектина с августа по декабрь 2020 года зафиксированы в интервале от 800 до 1800 мг/г. Илеоколоноскопия (11.11.2020): эндоскопическая картина с терминального отдела тонкой кишки до сигмовидного отдела без патологических изменений. Слизистая оболочка сигмовидной кишки ярко гиперемированная, отечная, с отсутствием сосудистого рисунка и мелкими язвенными дефектами. В прямой кишке - наложения фибрина, мелкие язвенные дефекты и контактная кровоточивость. Эндоскопическая картина соответствовала 2 баллам по Schroeder (умеренной активности), полный индекс Мейо составил 8 баллов. Гистологическое исследование демонстрировало выраженные воспалительные изменения с формированием крипт-абсцессов, явных эрозий и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кишечной стенки (5 степень гистологической активности ЯК по Гебсу). Согласно клинко-генетическим данным пациентки ((ITGA4(rs1449263)AG – 1, тотальное поражение толстой кишки – 2, ITGB7(rs11574532) TT – 0; возраст дебюта ЯК меньше 40 лет – 1), рассчитан коэффициент логистической регрессии (0,9997), что соответствовало высокому риску оперативного лечения (пороговое значение 0,9994).

Учитывая хроническое непрерывное активное течение заболевания с развитием побочных реакций на ГКС и иммуносупрессоры, 5.12.2020 пациентке назначена генно-инженерная биологическая монотерапия селективным ингибитором кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб. По результатам колоноскопии (14.08.2023) и гистологического исследования диагностирована эндоскопическая ремиссия с отсутствием признаков гистологической активности заболевания, которая сохраняется в настоящее время. Фекальный кальпротектин в диапазоне нормальных значений (до 50 мг/г).

Заключение

Ретроспективный расчет риска КПЭ у пациентов при помощи модели прогнозирования выявил исходно высокий риск операции у обоих пациентов. Своевременное назначение таргетной терапии блокаторами кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ во втором клиническом примере позволило избежать КПЭ и достичь гистологической ремиссии заболевания, что демонстрирует эффективность и возможность применения ее в практическом здравоохранении.

Информация о спонсорстве

Финансирование осуществлялось ФГБНУ «ИНЦХТ» за счет средств на утвержденную НИР и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России – на проведение молекулярно-генетических исследований.

Дополнительная информация

Исследование выполнено в рамках проведения НИР «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (N государственной регистрации 01201280993) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ «ИНЦХТ»). Представленный к публикации материал является фрагментом диссертационной работы «Клинко-генетические предикторы риска хирургического лечения пациентов с язвенным колитом».

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Язвенный колит». 2020. Ссылка активна на 12.12.2022. [Clinical recommendations “Ulcerative colitis.” 2020. Accessed December 12, 2022. (In Russian)]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb:
2. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Satsangi J. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. *Journal of Crohn's and colitis*. 2021;15(7):1211-1221. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijaa265
3. Shi W, Zou R, Yang M, Mai L, Ren J, Wen J, Liu Z, Lai R. Analysis of Genes Involved in Ulcerative Colitis Activity and Tumorigenesis Through Systematic Mining of Gene Co-expression Networks. *Frontiers in network physiology*. 2019;(10):662. DOI: 10.3389/fphys.2019.00662
4. Lynch W, Hsu R. Ulcerative Colitis. 2023; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
5. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Марковский АВ. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(3):15-20. [Zhilin IV, Chashkova

EYu, Zhilina AA, Markovskiy AV. The predictive value of intestinal $\alpha 4\beta 7$ integrin gene polymorphism in patients with ulcerative colitis. *Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2021; 10(3):15-20. (In Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211003115

Сведения об авторах:

Жилин Иван Валерьевич, аспирант, врач-колопроктолог, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Краевая клиническая больница; адрес: Российская Федерация, 672038, г. Чита, ул. Кожанского, д. 7; Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: +7(914)4829281; e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

Чашкова Елена Юрьевна, к.м.н., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, врач-колопроктолог, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(983)2427002; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Коротаева Наталья Сергеевна, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии, врач-колопроктолог, к.м.н., Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1; Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(902)5768190; e-mail: korotaeva.natali@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

Пак Евгений Владиславович, заведующий отделением колопроктологии, врач-колопроктолог, Иркутская областная клиническая «Ордена Знак Почета» больница; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100; тел.: +7(983)4069634; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

Author information

Ivan V. Zhilin, postgraduate student, coloproctologist, assistant of the department of hospital surgery, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Regional Clinical Hospital; Address: 7, Kohanskogo str., Chita, Russian Federation 672038; Chita State Medical Academy; Address: 39a Gorky str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)4829281; e-mail: zhivoj1113@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

Elena Yu. Chashkova, head of the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, coloproctologist, Candidate of Medical Science, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" Hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(983)2427002; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Natalia S. Korotaeva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Reconstructive Surgery of the Scientific Department of Clinical Surgery, Coloproctologist, Candidate of Medical Science, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" Hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(902)5768190; e-mail: korotaeva.natali@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-0880-9897>

Evgeny V. Pak, Head of the Department of Coloproctology, coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical "Order of the Badge of Honor" hospital; Address: 100, Jubilee Microdistrict, str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(983)4069634; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

Дата поступления: 27.12.2022
Дата рецензирования: 20.02.2024
Принято к публикации: 26.03.2024

Received 12 July 2023
Revision Received 20 February 2024
Accepted 26 March 2024