



А. Э. Дорофеев¹, Н. В. Харченко², Н. Н. Руденко¹,
Е. А. Кирьян³, А. А. Дорофеева⁴, О. П. Ревко⁵, И. А. Деркач⁶

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, Киев

³ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

⁴ Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины, Киев

⁵ Черниговская областная больница

⁶ Трускавецкая городская больница

Особенности генетического профиля пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Украине и их влияние на тактику ведения

Цель — изучить распространенность некоторых однонуклеотидных полиморфизмов у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в украинской популяции и сравнить с группой практически здоровых лиц.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 187 больных ВЗК — жители Киевской, Черниговской, Донецкой, Луганской, Полтавской, Хмельницкой, Винницкой и Львовской областей, из них 28 (14,9%) были резистентными к стандартной терапии с использованием месалазинов, глюкокортикостероидов и цитостатиков. Эти больные имели тяжелое течение воспалительного заболевания с распространенным поражением кишечника. Неспецифическим язвенным колитом страдал 21 (75,0%) больной, болезнью Крона — 7 (25,0%). У этих 28 пациентов было проведено углубленное генетическое обследование.

Результаты. У больных ВЗК достоверно чаще, чем у здоровых лиц, обнаруживали три однонуклеотидных полиморфизма, способствующие активации воспаления (*Asp299Gly* гена *TLR4*, *Thr399Ile* гена *TLR4* и *A8202G* гена *MMP9*), и два уменьшающие активность противовоспалительной системы (*C592A* гена *IL-10* и аллель *915 G/C* гена *TGF-β₁*).

Выводы. Для лечения больных ВЗК с генетической склонностью к более выраженному воспалительному ответу патогенетически обосновано применение ведолизумаба, благодаря его способности подавлять в слизистой оболочке кишечника экспрессию провоспалительных генов.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, генетика, лечение.

Последние два десятилетия в нашей стране наблюдается постоянный рост количества пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). По данным МЗ Украины, в 2015 г. заболеваемость неспецифическим язвенным колитом (НЯК) составила 21,1 случая на 100 тыс. населения, а болезнью Крона (БК) — 5,6 случая на 100 тыс. населения, что близко к показателям соседних стран [4]. Как известно, ВЗК — полиэтиологическое заболевание, важную роль в патогенезе которого играет наследственная предрасположенность. В последние годы все больше внимания уделяют роли одно-

нуклеотидных полиморфизмов (SNPs) некоторых генов, влияющих на разные этапы патологических процессов у больных ВЗК. По данным D. Ellinghaus и соавт. (2015) [8], известно более 160 таких полиморфизмов, однако клиническое значение подтверждено только для десятой их части. Следует также учитывать расовые и этнические особенности когорты больных.

Одним из первых SNP, обнаруженных у пациентов с БК, была мутация гена *CARD15/NOD2*, повышающая вероятность развития заболевания в 10 и 40 раз у гетеро- и гомозигот соответственно [12]. Нами ранее было показано, что в украинской популяции среди пациентов с БК частота такого полиморфизма составляет 58 и 33% по сравнению с 5% в группе здоровых

лиц. Отсутствуют данные о распространенности в отечественной популяции пациентов с ВЗК SNPs других генов, отвечающих за разные этапы патогенеза этого заболевания.

Известна важная роль изменения состава кишечной микрофлоры при ВЗК [15]. При этом существенное значение имеет не только количественное и качественное изменение микроорганизмов, но и особенности их взаимодействия с клетками организма-хозяина. Установлено, что грампозитивные и грамотрицательные микроорганизмы взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками посредством Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor (TLR)) — TLR2 и TLR4 соответственно. Детально исследованы изменения TLR при ВЗК [5]. Однако выраженность иммунного ответа может существенно изменяться у больных с некоторыми SNPs генов, кодирующих TLR [6].

Хорошо изучено место про- и противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) в патогенезе ВЗК [10], в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10. Однако их синтез изменяется при разных SNPs генов, кодирующих эти интерлейкины. В некоторых популяциях больных ВЗК получены неоднозначные данные о распространенности SNPs. Так, в испанской популяции не выявлено отличия между здоровыми лицами и больными ВЗК относительно распространенности SNP генов, кодирующих синтез ФНО- α , интерферона- γ , трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1R и ИЛ-1RA [18]. В то же время метаанализ, включивший более 17 тыс. наблюдений, показал наличие связи SNP 1082 A/G гена *IL-10* с развитием БК. У больных НЯК такая связь не обнаружена [26]. В другом метаанализе не выявлено взаимосвязи SNP *A1082G* гена *IL-10* с ВЗК (как НЯК, так и БК), но у больных НЯК отмечено увеличение частоты SNP *C819A* и SNP *C519A* гена *IL-10* [27].

У больных ВЗК провоспалительные интерлейкины запускают механизм повреждения тканей (в первую очередь кишечника), в котором важную роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), ограничителем их чрезмерной активности выступают тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) [14]. Некоторые SNP генов, кодирующих ММП и их тканевые ингибиторы, приводят к изменению их активности и способствуют развитию ВЗК [19].

Одним из ограничителей синтеза провоспалительных интерлейкинов выступает TGF- β_1 . Показано, что его уровень изменяется у больных ВЗК [16]. Некоторые SNPs генов, кодирующих

этот фактор роста, также изменяют его синтез. В экспериментальных работах показано, что витамин D, увеличивая образование рецепторов витамина D (VDR) в слизистой оболочке кишечника, подавляет синтез TGF- β_1 и уменьшает степень кишечного фиброза [23]. Поэтому мы обратили внимание на полиморфизм гена *VDR* как возможную причину изменения регулирующей роли TGF- β_1 у больных ВЗК. Одним из наиболее распространенных SNPs гена, кодирующего *VDR*, является *BsmI*-полиморфизм, роль которого изучалась при ВЗК [25].

Цель работы — изучить распространенность некоторых SNPs у больных воспалительными заболеваниями кишечника в украинской популяции и сравнить с таковой в группе практически здоровых лиц.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 187 больных ВЗК. Популяция пациентов, включенных в исследование, была представлена жителями Киевской, Черниговской, Донецкой, Луганской, Полтавской, Хмельницкой, Винницкой и Львовской областей. Среди обследованных больных 28 (14,9%) были резистентными к стандартной терапии с использованием месалазинов, глюкокортикостероидов и цитостатиков. Эти больные имели тяжелое течение ВЗК с распространенным поражением кишечника. Из них 21 (75,0%) больной страдал НЯК, 7 (25,0%) — БК. У этих пациентов было проведено углубленное генетическое обследование. Контрольная группа состояла из 31 практически здорового лица. Средний возраст больных — (37,8 \pm 4,9) года, в контрольной группе — (40,3 \pm 5,1) года. Мужчин в первой группе было 15, во второй — 16. Диагноз ВЗК подтверждали эндоскопически и морфологически. В исследовании не включали пациентов, подвергшихся оперативному лечению.

В обеих группах при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли следующие SNPs: *Arg753Gln* гена *TLR2*, *Asp299Gly* и *Thr399Ile* гена *TLR4*, *T31C* и *T511C* гена *IL-1 β* , *C174G* гена *IL-6*, *C819T*, *G1082A* и *C592A* гена *IL-10*, *A8202G* гена *MMP9* и *C536T* гена *TIMP1*, *915G/C* гена *TGF- β_1* , и *BsmI* полиморфизма гена *VDR*. ДНК выделяли из 1 мл периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Полученную ДНК промывали 70% раствором этилового спирта, подсушивали на воздухе, растворяли в деионизированной воде и хранили при температуре -20 °С. Амплификацию последовательностей проводили с помощью ПЦР на тер-

моциклере Research PCR Thermal Cycler (Corbett, Австралия) с использованием наборов для генотипирования «Литех» (Россия) в режиме, указанном в инструкции производителя. Продукты амплификации анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. Гели окрашивали бромистым этидием и сканировали на УФ-трансиллюминаторе.

Результаты

По нашим данным, распределение генотипов SNP *Arg753Gln* гена *TLR2* у здоровых лиц и больных ВЗК соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p = 0,93$ и $0,68$). Частота выявления данного полиморфизма (табл. 1) у больных ВЗК во всех рассматриваемых моделях (мультипликативной, общей, аддитивной, доминантной и рецессивной) наследования достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе ($\chi^2 = 0-2,32$; $p = 1-0,13$).

Распределение генотипов SNP *Asp299Gly* гена *TLR4* в обеих группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p = 0,21$ и $0,07$). Во всех рассматриваемых моделях обнаружены достоверные отличия в распределении генотипов между больными ВЗК и контрольной группой (см. табл. 1). В мультипликативной модели у больных достоверно чаще встречался аллель А (отношение шансов (ОШ) 2,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–6,49; $\chi^2 = 4,92$; $p = 0,03$). В общей, аддитивной и рецессивной моделях генотип АА выявлялся достоверно чаще (ОШ 4,74; 95% ДИ 1,55–14,56), а генотип АG – реже (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,05–0,59; $\chi^2 = 8,87-4,84$; $p = 0,01-0,005$).

Распределение генотипов SNP *Thr399Ile* гена *TLR4* в исследуемых группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p = 0,43$ и $0,68$). Аллель С у больных ВЗК выявлялся достоверно чаще, чем у здоровых лиц (ОШ 4,15; 95% ДИ 1,29–13,39; $\chi^2 = 6,33$; $p = 0,01$). Генотип СС в общей, аддитивной и рецессивной моделях (см. табл. 1) встречался чаще, чем у здоровых лиц (ОШ 4,94; 95% ДИ 1,38–17,65), а генотипы СТ и ТТ – реже (ОШ 0,23 и 0,36; 95% ДИ 0,06–0,83 и 0,01–9,12; $\chi^2 = 6,62-6,78$; $p = 0,03-0,009$).

Распределение генотипов SNP *T31C* гена *IL-1 β* у здоровых лиц и больных ВЗК соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p = 0,25$ и $0,66$). Во всех рассматриваемых моделях наследования (см. табл. 1) отсутствовали достоверные отличия в частоте генотипов между исследуемыми группами ($\chi^2 = 0,08-1,32$; $p = 0,41-0,77$).

Распределение генотипов SNP *T511C* гена *IL-1 β* у здоровых лиц и больных ВЗК соответ-

Таблица 1. Частота однонуклеотидного полиморфизма генов у здоровых лиц и больных воспалительными заболеваниями кишечника

Генотип	Здоровые (n = 31)	ВЗК (n = 28)
Полиморфизм <i>Arg753Gln</i> гена <i>TLR2</i> ($\chi^2 = 2,32$; $p = 0,13$)		
GG	30 (96,8%)	24 (85,7%)
AG	1 (3,2%)	4 (14,3%)
AA	0	0
Полиморфизм <i>Asp299Gly</i> гена <i>TLR4</i> ($\chi^2 = 4,84$; $p = 0,03$)		
AA	12 (38,7%)	21 (75,0%)
AG	17 (54,8%)	5 (17,9%)
GG	2 (6,5%)	2 (7,1%)
Полиморфизм <i>Thr399Ile</i> гена <i>TLR4</i> ($\chi^2 = 6,78$; $p = 0,009$)		
CC	17 (54,9%)	24 (85,7%)
CT	13 (41,9%)	4 (14,3%)
TT	1 (3,2%)	0
Полиморфизм <i>T31C</i> гена <i>IL-1β</i> ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,77$)		
TT	12 (38,7%)	8 (28,5%)
CT	12 (38,7%)	15 (53,6%)
CC	7 (22,6%)	5 (17,9%)
Полиморфизм <i>T511C</i> гена <i>IL-1β</i> ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,09$)		
TT	5 (16,1%)	8 (28,5%)
CT	12 (38,7%)	13 (46,5%)
CC	14 (45,2%)	7 (25,0%)
Полиморфизм <i>C174G</i> гена <i>IL-6</i> ($\chi^2 = 0,55$; $p = 0,46$)		
GG	3 (9,7%)	4 (14,3%)
CG	18 (58,0%)	17 (60,7%)
CC	10 (32,3%)	7 (25,0%)
Полиморфизм <i>C819T</i> гена <i>IL-10</i> ($\chi^2 = 1,15$; $p = 0,28$)		
CC	12 (38,7%)	16 (57,1%)
CT	19 (61,3%)	11 (39,3%)
TT	0	1 (3,6%)
Полиморфизм <i>G1082A</i> гена <i>IL-10</i> ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,91$)		
AA	8 (25,8%)	8 (28,6%)
AG	20 (64,5%)	17 (60,7%)
GG	3 (9,7%)	3 (10,7%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: χ^2 – тест Кохрана – Армитаджа для линейных трендов; p – уровень значимости различий между здоровыми и больными воспалительными заболеваниями кишечника.

Таблиця 1. Продовження

Генотип	Здоровые (n = 31)	ВЗК (n = 28)
Полиморфизм C592A гена <i>IL-10</i> ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,009$)		
CC	20 (64,5%)	10 (35,7%)
CA	10 (32,3%)	12 (42,9%)
AA	1 (3,2%)	6 (21,4%)
Полиморфизм A8202G гена <i>MMP9</i> ($\chi^2 = 3,76$; $p = 0,05$)		
AA	2 (6,5%)	7 (25,0%)
AG	21 (67,7%)	17 (60,7%)
GG	8 (25,8%)	4 (14,3%)
Полиморфизм C536T гена <i>TIMP1</i> ($\chi^2 = 0$; $p = 1$)		
CC	31 (100%)	28 (100%)
CT	0	0
TT	0	0
Полиморфизм 915G/C гена <i>TGF-β_1</i> ($\chi^2 = 5,95$; $p = 0,01$)		
GG	30 (96,8%)	21 (75,0%)
GC	1 (3,2%)	7 (25,0%)
CC	0	0

Таблиця 2. Частота *BsmI* мутації гена *VDR* у здорових осіб і хворих на запальні захворювання кишечника ($\chi^2 = 0$; $p = 0,98$)

Генотип	Здоровые (n = 31)	ВЗК (n = 28)
BB	5 (16,1%)	5 (17,9%)
Bb	22 (71,0%)	19 (67,8%)
bb	4 (12,9%)	4 (14,3%)

ствувало рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,39$ і $0,71$). Для даного поліморфізму також не знайдено достовірних відмінностей в частоті генотипів (см. табл. 1) у всіх проаналізованих моделях ($\chi^2 = 1,33 - 3,19$; $p = 0,07 - 0,25$).

Розподіл генотипів SNP *C174G* гена *IL-6* в обох групах відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,21$ і $0,23$). Для цього SNP не виявлено достовірного відмінності (см. табл. 1) між контрольною групою і хворими ВЗК у всіх вивчених моделях ($\chi^2 = 0,55 - 0,3$; $p = 0,46 - 0,76$).

Розподіл генотипів SNP *C-819T* гена *IL-10* в контрольній групі не відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($\chi^2 = 6,05$;

$p = 0,01$), а в групі хворих ВЗК – відповідав (р = 0,59). Тому для оцінки відмінностей розподілу генотипів в цих групах використовували загальну і адитивну моделі успадкування. Не виявлено достовірних відмінностей (см. табл. 1) в частоті генотипів SNP *C819T* гена *IL-10* ($\chi^2 = 1,15 - 3,56$; $p = 0,17 - 0,28$).

Розподіл генотипів SNP *G1082A* гена *IL-10* в обох групах відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,07 - 0,18$). У всіх вивчених моделях успадкування (см. табл. 1) частота генотипів в контрольній групі і групі хворих ВЗК достовірно не відрізнялася ($\chi^2 = 0,01 - 0,06$; $p = 0,81 - 0,96$).

Розподіл генотипів SNP *C592A* гена *IL-10* в обох групах відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,85 - 0,51$). У мультиплікативній моделі успадкування у хворих ВЗК достовірно перевагував алель А (ОШ 3,13; 95% ДІ 1,37 – 7,12; $\chi^2 = 7,67$; $p = 0,006$). У загальній, адитивній (см. табл. 1) і рецесивній моделях достовірно частіше зустрічався генотип АА (ОШ 8,18; 95% ДІ 0,92 – 72,91; $\chi^2 = 4,66 - 6,95$; $p = 0,03 - 0,009$), а генотип СС – рідше (ОШ 0,31; 95% ДІ 0,11 – 0,79; $\chi^2 = 4,88 - 6,95$; $p = 0,03 - 0,009$).

У групі хворих ВЗК розподіл генотипів SNP *A8202G* гена *MMP9* відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,23$). Поскільки в контрольній групі це рівновазі не спостерігалося ($\chi^2 = 5,15$; $p = 0,02$), то подальший аналіз проводили з використанням загальної і адитивної моделей успадкування. У хворих ВЗК в адитивній (см. табл. 1) і рецесивній моделях достовірно частіше зустрічався генотип АА (ОШ 4,83; 95% ДІ 0,91 – 25,65; $\chi^2 = 3,76 - 3,92$; $p = 0,05$).

Як в контрольній групі, так і у хворих ВЗК відсутствовав одонуклеотидний поліморфізм *C536T* гена *TIMP1* (см. табл. 1).

Розподіл генотипів одонуклеотидного поліморфізму *G915C* гена *TGF- β_1* в обох групах відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($p = 0,93 - 0,45$). У хворих ВЗК в мультиплікативній моделі достовірно частіше зустрічався алель С (ОШ 8,71; 95% ДІ 1,04 – 73,24; $\chi^2 = 5,52$; $p = 0,02$). У загальній і адитивній (см. табл. 1) моделях при ВЗК достовірно частіше виявляли генотип GC (ОШ 10,00; 95% ДІ 1,14 – 87,43; $\chi^2 = 5,95$; $p = 0,05 - 0,01$).

Розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму гена *VDR* у здорових осіб не відповідав рівновазі Харді – Вайнберга ($\chi^2 = 5,49$; $p = 0,02$). У хворих ВЗК це рівновазі спостерігалося ($p = 0,06$). При аналізі загальної і адитивної моделей (табл. 2) успадкування не виявлені до-

стоверные отличия в частоте *BsmI* полиморфизма гена *VDR* между группами ($\chi^2 = 0,00 - 0,07$; $p = 0,97 - 0,98$).

Обсуждение

Как видно из приведенных данных, из 13 изученных нами однонуклеотидных полиморфизмов в украинской популяции достоверные отличия между здоровыми лицами и больными ВЗК выявлены для 5. Первые два однонуклеотидных полиморфизма относились к гену *TLR4*. Аллель А и генотип АА SNP *Asp299Gly* гена *TLR4* статистически значимо чаще (ОШ 2,67 и 4,74 соответственно) встречались у больных ВЗК. Такой вариант однонуклеотидного полиморфизма характерен для ВЗК [6]. При этом генотипе отмечен более выраженный воспалительный ответ на микроорганизмы (в первую очередь грамотрицательные) и в физиологических условиях он носит защитный характер [9, 17]. Аллель С и генотип СС SNP *Thr399Ile* гена *TLR4* также чаще встречались у больных ВЗК (ОШ 4,15 и 4,94 соответственно), что совпадает с данными литературы о том, что у больных с ВЗК отмечается увеличение распространенности аллеля С [6]. Носители данного аллеля на стимуляцию антигенами микрофлоры кишечника отвечают более выраженной воспалительной реакцией [17]. В то же время при ВЗК оба указанных полиморфизма могут приводить к более выраженному воспалительному ответу, что сопровождается увеличением продукции провоспалительных интерлейкинов.

В нашем исследовании у больных ВЗК не выявлено достоверного увеличения частоты SNP генов, отвечающих за синтез провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой. Установлена достоверно большая частота аллеля А и генотипа АА (ОШ 3,13 и 8,18 соответственно) SNP *C592A* гена *IL-10* при ВЗК. Известно, что у носителей аллеля А SNP *C592A* достоверно снижается секреция противовоспалительного ИЛ-10 [3].

Следующим патогенетическим звеном повреждения кишечника при ВЗК является активация ММП [14]. Их синтез определяется однонуклеотидными полиморфизмами кодирующих их генов. В нашем исследовании установлено, что у украинских пациентов с ВЗК достоверно чаще (ОШ 4,83) встречался генотип АА SNP *A8202G* гена *MMP9*. При этом генотипе отмечается увеличение уровня ММП9 [13].

Одним из ограничителей синтеза провоспалительных интерлейкинов при ВЗК выступает $TGF-\beta_1$, активность которого определяется активностью кодирующего его гена. В изученной нами

группе пациентов с ВЗК достоверно чаще встречался аллель С (ОШ 8,71) и генотип СС (ОШ 10,00). Известно, что носители аллеля С SNP *G915C* гена *TGF-\beta_1* вырабатывают в меньшем количестве данный фактор роста, что приводит к более выраженному воспалительному ответу.

Таким образом, в украинской популяции больных ВЗК нами обнаружено три однонуклеотидных полиморфизма, способствующих активации воспаления. Это аллель А и генотип АА SNP *Asp299Gly* гена *TLR4*; аллель С и генотип СС SNP *Thr399Ile* гена *TLR4* и генотип АА SNP *A-8202G* гена *MMP9*. Еще два полиморфизма уменьшают активность факторов, ограничивающих воспалительный ответ. К ним относятся аллель А и генотип АА SNP *C592A* гена *IL-10* и аллель С (ОШ 8,71), а также аллель С и генотип СС SNP *G915C* гена *TGF-\beta_1*. Следовательно, все пять однонуклеотидных полиморфизмов способствуют более выраженному воспалительному ответу (в первую очередь на стимуляцию антигенами микрофлоры кишечника) по сравнению со здоровыми лицами.

До недавнего времени обнаружение у больного генетических факторов, способствующих более выраженному воспалительному ответу, никак не влияло на его лечение. Единственной альтернативой стандартной консервативной терапии аminosалицилатами, глюкокортикостероидами и иммуносупрессантами в случае неэффективности было хирургическое лечение. Однако после появления биологической терапии ситуация изменилась. До недавнего времени в нашей стране из препаратов биологической терапии ВЗК были доступны только антагонисты ФНО- α . Их использование позволяет достигнуть и стойко поддерживать ремиссию у 40–60 % больных ВЗК с исходно высокой и средней активностью. К сожалению, со временем у 40–60 % больных развивается рецидив, резистентный к лечению антагонистами ФНО- α . К тому же препараты этой группы системно угнетают иммунитет, что может способствовать активации инфекций, в первую очередь туберкулеза [22].

В 2016 г. в Украине был зарегистрирован биологический препарат принципиально иного механизма действия — селективный антагонист $\alpha_4\beta_7$ -интегриновых рецепторов ведолизумаб («Энтивью»). Такие интегриновые рецепторы расположены на поверхности лимфоцитов и обеспечивают их адгезию к кишечному эпителию с последующим развитием воспаления. Соответственно, блокада этих рецепторов способствует селективному подавлению воспаления в кишечной стенке. Благодаря этому обеспечивается большая безопас-

ность по сравнению с менее селективным интегринным блокатором — натализумабом.

Эффективность и безопасность ведолизумаба при ВЗК изучались в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ). В трех РКИ (GEMINI 1, 2 и 3) показана эффективность препарата у больных НЯК и БК, у которых предшествующая стандартная терапия оказалась неэффективной, в том числе у пациентов, резистентных к предыдущему лечению анти-ФНО- α [21]. Во французском исследовании ведолизумаб позволил достичь на 1-й неделе терапии клинического ответа у половины пациентов, а безстероидной клинической ремиссии — более чем у трети пациентов с НЯК и БК, резистентных к предшествующему лечению препаратами анти-ФНО- α [1]. Близкие данные получены в других исследованиях, результаты которых обобщены в метаанализе Р. Мо́ско и соавт. (2016) [20], в котором показана высокая эффективность ведолизумаба в индукции ремиссии у пациентов с БК в качестве препарата как первой линии, так и второй, при отсутствии эффекта от препаратов анти-ФНО- α . В другом недавно опубликованном метаанализе отмечено, что ведолизумаб оказался эффективней препаратов анти-ФНО- α в поддержании длительной ремиссии у больных НЯК [24], что может объясняться установленной способностью препарата подавлять экспрессию большого количества провоспалительных генов в слизистой оболочке кишечника. Это обеспечивало достижение не только клинической, но и эндоскопической, а также гистологической

ремиссии [2]. Во всех исследованиях ведолизумаб показал себя как препарат с благоприятным профилем безопасности, небольшой частотой развития серьезных инфекций, опухолей и реакций на инфузию [7].

Благодаря накопленной доказательной базе ведолизумаб одобрен FDA и European Medicines Agency для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой НЯК и БК при неэффективности стандартной терапии и рекомендован рядом руководств и согласительных документов, в том числе 3-м Европейским консенсусом European Crohn's and Colitis Organisation [11].

Выводы

Согласно полученным нами данным, в украинской популяции больных воспалительными заболеваниями кишечника достоверно чаще, чем у здоровых лиц, выявляются три однонуклеотидных полиморфизма, способствующие активации воспаления (SNP *Asp299Gly* гена *TLR4*, SNP *Thr399Ile* гена *TLR4* и SNP *A8202G* гена *MMP9*), и два, уменьшающие активность противовоспалительной системы (SNP *C592A* гена *IL-10* и аллель С SNP *G915C* гена *TGF- β_1*). Для лечения больных воспалительными заболеваниями кишечника с генетической склонностью к более выраженному воспалительному ответу патогенетически обосновано применение ведолизумаба благодаря его способности селективно блокировать миграцию лимфоцитов в кишечнике и подавлять экспрессию провоспалительных генов в слизистой оболочке кишечника.

Работа выполнена при содействии ООО «Такеда Украина».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А. Э. Д., Н. Р., Н. Х.; сбор материала — А. Э. Д., Н. Р., Н. Х., Е. К., А. А. Д., О. Р., И. Д.; обработка материала — Н. Р., А. А. Д., И. Д.; статистическая обработка данных — Н. Р., И. Д.; написание текста — А. Э. Д., Н. Р., А. А. Д.; редактирование — А. Э. Д.

Список литературы

1. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — Vol. 14(11). — P. 1593–1601.
2. Arijis I., De Hertogh G., Lemmens B. et al. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC // Gut. — 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312293.
3. Armingohar Z., Jørgensen J.J., Kristoffersen A.K. et al. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases // J. Oral. Microbiol. — 2015. — N 7. — P. 26051.
4. Burisch J., Jess T., Martinato M. et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // J. Crohns Colitis. — 2013. — Vol. 7(4). — P. 322–337.
5. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later // Inflamm. Bowel Dis. — 2010. — Vol. 16(9). — P. 1583–1597.
6. Cheng Y., Zhu Y., Huang X. et al. Association between TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and the susceptibility to inflammatory bowel disease: A meta-analysis // PLoS One. — 2015. — Vol. 10(5). — e0126803.
7. Colombel J.-F. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease // Gut. — 2016. — P. 1–13.
8. Ellinghaus D., Bethune J., Petersen B.S., Franke A. The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis—status quo and beyond // Scand. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 50(1). — P. 13–23.
9. Ferwerda B., McCall M.B., Verheijen K. et al. Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14(5–6). — P. 346–352.
10. Fonseca-Camarillo G., Yamamoto-Furusho J.K. Immunoregulatory pathways involved in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. — 2015. — Vol. 21(9). — P. 2188–2193.
11. Gomollón F., Dignass A., Annesse V. et al. The 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016. — P. Part 1. Diagnosis and Medical Management // J. Crohn's Colitis. — 2017. — Vol. 11(1). — P. 3–25.

12. Hugot J.P., Zaccaria I., Cavanaugh J. et al. Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102 (6). — P. 1259—1267.
13. Karasneh J.A., Bani-Hani M.E., Alkhateeb A.M. et al. Association of MMP but not TIMP-1 gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis // *Oral. Dis.* — 2014. — Vol. 20 (7). — P. 693—699.
14. Lakatos G., Hritz I., Varga M.Z. et al. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases // *Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 30 (3). — P. 289—292.
15. Li J., Butcher J., Mack D., Stintzi A. Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Inflam. Bowel Dis.* — 2015. — Vol. 21 (1). — P. 139—153.
16. Liberek A., Kmieć Z., Wierzbicki P.M. et al. Transforming growth factor β 1 protein and mRNA levels in inflammatory bowel diseases: towards solving the contradictions by longitudinal assessment of the protein and mRNA amounts // *Acta Biochim. Pol.* — 2013. — Vol. 60 (4). — P. 683—688.
17. Long H., O'Connor B.P., Zemans R.L. et al. The Toll-like receptor 4 polymorphism Asp299Gly but not Thr399Ile influences TLR4 signaling and function // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (4). — e93550.
18. López-Hernández R., Valdés M., Campillo J.A. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene single-nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease // *Int. J. Immunogenet.* — 2015. — Vol. 42 (1). — P. 38—45.
19. Meijer M.J., Mieremet-Ooms M.A., van der Zon A.M. et al. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype // *Dig. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 39 (8). — P. 733—739.
20. Moćko P., Kawalec P., Smela-Lipińska B., Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Med. Sci.* — 2016. — Vol. 12 (5). — P. 1088—1096.
21. Shahidi N., Bressler B., Panaccione R. The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease and ulcerative colitis // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 9 (3). — P. 330—338.
22. Strik A.S., Bots S.J., D'Haens G., Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 9 (3). — P. 429—439.
23. Tao Q., Wang B., Zheng Y. et al. Vitamin D prevents the intestinal fibrosis via induction of vitamin D receptor and inhibition of transforming growth factor-beta1/Smad3 pathway // *Dig. Dis. Sci.* — 2015. — Vol. 60 (4). — P. 868—875.
24. Vickers A.D., Ainsworth C., Mody R. et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11 (10). — e0165435.
25. Wang L., Wang Z.T., Hu J.J. et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Genet. Mol. Res.* — 2014. — Vol. 13 (2). — P. 2598—2610.
26. Zhu H., Lei X., Liu Q., Wang Y. Interleukin-10—1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects // *Cytokine.* — 2013. — Vol. 61 (1). — P. 146—153.
27. Zou L., Wang L., Gong X. et al. The association between three promoter polymorphisms of IL-10 and inflammatory bowel diseases (IBD): a meta-analysis // *Autoimmunity.* — 2014. — Vol. 47 (1). — P. 27—39.

А. Е. Дорофеев¹, Н. В. Харченко², М. М. Руденко¹, О. А. Кир'ян³,
А. А. Дорофеева⁴, О. П. Ревко⁵, І. А. Деркач⁶

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

³ Українська медична стоматологічна академія, Полтава

⁴ Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ

⁵ Чернігівська обласна лікарня

⁶ Трускавецька міська лікарня

Особливості генетичного профілю пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника в Україні та тактика їх ведення

Мета — вивчити поширеність деяких однонуклеотидних поліморфізмів у хворих на запальні захворювання кишечника (ЗЗК) в українській популяції і порівняти з групою практично здорових осіб.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебувало 187 хворих на ЗЗК — мешканців Київської, Чернігівської, Донецької, Луганської, Полтавської, Хмельницької, Вінницької та Львівської областей, з них 28 (14,9%) були резистентними до стандартної терапії з використанням месалазинів, глюкокортикостероїдів і цитостатиків. Ці хворі мали тяжкий перебіг запального захворювання з поширеним ураженням кишечника. На неспецифічний виразковий коліт страждав 21 (75,0%) хворий, на хворобу Крона — 7 (25,0%). У цих 28 пацієнтів проведено поглиблене генетичне обстеження.

Результати. У хворих на ЗЗК достовірно частіше, ніж у здорових осіб, виявляли три однонуклеотидних поліморфізми, які призводили до активації запалення (Asp299Gly гена TLR4, Thr399Ile гена TLR4 і A-8202G гена MMP9), і два, котрі зменшували активність протизапальної системи (C-592A гена IL-10 і алель 915 G/C гена TGF- β ₁).

Висновки. Для лікування хворих на ЗЗК з генетичною схильністю до вираженішої запальної відповіді патогенетично обґрунтовано застосування ведолізумабу, завдяки його здатності пригнічувати в слизовій оболонці кишечника експресію прозапальних генів.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, генетика, лікування.

A. E. Dorofeyev ¹, N. V. Kharchenko ², N. N. Rudenko ¹, E. A. Kiryan ³,
A. A. Dorofeyeva ⁴, O. P. Revko ⁵, I. A. Derkach ⁶

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

³ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

⁴ D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv

⁵ Chernigiv Area Hospital Clinic

⁶ Truskavetz City Hospital Clinic

The peculiarities of genetic profile in patients with inflammatory bowel disease in Ukraine and strategy for their management

Objective — to investigate the prevalence of certain single-nucleotide polymorphism (SNP) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in the Ukrainian population and to compare it with the group of healthy people.

Materials and methods. The observation involved 187 patients with IBD, the residents of Kyiv, Chernigiv, Donetsk, Lugansk, Poltava, Khmelnytsky, Vinnytyza and Lviv regions. Among them, 28 (14.9%) patients were resistant to standard therapy with mesalazine, glucocorticosteroids and cytostatics. These patients had a severe IBD course with advanced bowel lesions. Among these patients, 21 (75.0%) patients suffered from ulcerative colitis, and 7 (25.0%) from Crohn's disease (CD). The latter 28 patients were undergone the in-depth genetic testing.

Results. The results showed that in patients with IBD, three single nucleotide polymorphisms, activating inflammation, were revealed significantly more frequently than in healthy individuals: Asp299Gly TLR4 gene; SNP Thr399Ile gene TLR4 and A-8202G MMP9 gene), and two, reducing the activity of anti-system (SNP C -592A gene IL-10, and allele SNP 915 G/C TGF- β 1 gene).

Conclusions. For the treatment of IBD patients with genetic predisposition to more pronounced inflammatory response, the use of vedolizumab is pathogenetically justified, due to its ability to inhibit the expression of pro-inflammatory genes in the intestinal mucosa.

Key words: inflammatory bowel disease, genetics, treatment.

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 20 січня 2017 р.