

**АБРАМОВ А. А., АЛЬ-КУБАЙСИ Ш. А. С., ДУХОВНОВА К. М.,
КИСЕЛЕВА А. Е., МУРАТОВА Т. А., МЫШКИНА Н. А., ТОМИЛИН И. С.**

**АССОЦИАЦИЯ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА *ITGA2* (C807T)**

Аннотация. В статье представлены результаты клинического исследования 68 больных острым панкреатитом, которые при госпитализации были разделены на 2 группы по степени тяжести. Определяли активность коагуляционно-литической системы крови, состояние микроциркуляции, интенсификации перекисного окисления мембранных липидов. Генетическое исследование генов тромбоцитарного рецептора (C807T *ITGA2*) осуществлялось с помощью полимеразной-цепной реакции в реальном времени. Установлено, что в основе развития острого панкреатита особую роль играют окислительный стресс, нарушение микроциркуляции и дисбаланс компонентов свертывания крови (гиперкоагуляция и гипофибринолиз). Эти отклонения имели связь с тяжестью пациентов: при легкой форме – они были обратимыми к 3-м суткам, а при тяжелой – стойкими. Обнаружена ассоциация тяжести острого панкреатита с полиморфизмами гена *ITGA2* (C807T). При нормальной аллели C807C гена *ITGA2* гомеостатические нарушения были минимальными, а при мутантной – максимальными.

Ключевые слова: панкреатит, полиморфизм гена, гемостаз, микроциркуляция

**ABRAMOV A. A., AL-KUBAYSI SH. A. S., DUKHOVNOVA K. M., KISELEVA A. E.,
MURATOVA T. A., MYSHKINA N. A., TOMILIN I. S.**

**ASSOCIATION OF SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS
WITH POLYMORPHISMS OF THE *ITGA2* GENE (C807T)**

Abstract. The article presents the results of a clinical study of 68 patients with acute pancreatitis, who were divided into 2 groups according to severity upon hospitalization. The activity of the coagulation-lytic system of blood, the state of microcirculation, and the intensification of membrane lipid peroxidation were determined. Genetic study of platelet receptor genes (C807T *ITGA2*) was carried out using real-time polymerase chain reaction. It was found that oxidative stress, microcirculation disorders, and imbalance of blood coagulation components (hypercoagulation and hypofibrinolysis) play a special role in the development of acute pancreatitis. These deviations were associated with the severity of patients: in mild cases, they were reversible by the 3rd day, and in severe cases, they were persistent. An association was found between the severity of acute pancreatitis and *ITGA2* gene polymorphisms (C807T). With the normal allele C807C of the *ITGA2* gene, homeostatic disturbances were minimal, and with the mutant allele, they were maximal.

Keywords: pancreatitis, gene polymorphism, hemostasis, microcirculation.

Введение. Острый панкреатит (ОП) за последние годы начал занимать ведущее место в структуре ургентной хирургической патологии. Эпидемиологическая информация показывает, частота ОП ежегодно стойко увеличивается. Патологический процесс быстро проявляется на организменном уровне, поражая различные органы и системы, в значительной степени усугубляя течение заболевания [1; 2; 3].

Решение задачи оптимизации лечения острого панкреатита в основном опирается на понимании патологического процесса. Ученными показана сложность механизмов ОП, которые еще до конца не выяснены. Современная концепция патогенеза ОП заключается в динамичной и последовательной активации ряда процессов: интенсификация панкреатических ферментов, изменения микроциркуляции, активация калликреин-кининовой системы, окислительный стресс, повреждение тканей органа, систематизация токсической реакции, развитие полиорганной дисфункции [4; 5; 6].

На данный момент все больше внимания уделяется внедрению генетики в медицинскую практику. Отмечено, что геном человека контролирует фундаментальные патофизиологические процессы, играющие определенную роль и в патогенезе острого панкреатита. Изучение их влияний раскрывает механизмы патологических процессов на молекулярном уровне, определяет ключевые факторы прогрессирования заболеваний, помогает оптимизировать методы диагностики и лечения [7; 8].

Цель исследования: определить сопряженность тяжести острого панкреатита с полиморфизмами генов тромбоцитарного рецептора (*C807T ITGA2*).

Материалы и методы исследования. На базе хирургических отделений Республиканской клинической больницы им. С.В. Каткова (г. Саранск) проведено исследование 68 больных ОП. Биохимические и генетические анализы осуществляли в лабораториях кафедр факультетской хирургии и генетики Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева.

Больные при госпитализации были разделены на 2 группы по степени тяжести: группа 1 (n=34) – с легкой степенью; группа 2 (n=34) – с тяжелой степенью. Средний возраст пациентов – $48,4 \pm 5,1$ лет. Количество мужчин было 39 (57,3%), женщин – 29 (42,7%).

Референсные значения (норма) показателей получены у 40 относительно здоровых лиц, обоего пола, возрастом от 25 до 53 лет.

Состояние пациентов определено по шкале АРАСНЕ–II. Общий результат в группе 1 составил $4,1 \pm 0,23$, а в группе 2 – $15,8 \pm 0,89$. Количество баллов первой группы соответствует легкой степени тяжести ОП, второй – тяжелой [9].

Определена активность коагуляционно-литической системы крови по тромбоэластографии (TEG® 5000, США) по следующим показателям: реакционное время

(РВ), отражающее коагуляционную способность, параметр лизиса сгустка (ПЛС), показывающий фибринолитическую активность. Оценено состояние микроциркуляции аппаратом лазерной доплеровской флоуметрии (НПП «Лазма», Россия): показатель микроциркуляции (ПМ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Исследована интенсификация перекисного окисления мембранных липидов (ПОЛ) по значениям малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови. Генетическое исследование гена тромбоцитарного рецептора (*C807T ITGA2*) осуществлялось с помощью полимеразной-цепной реакции в реальном времени (CFX96 DetectionSystem, США). Контрольные периоды наблюдения – 1-е, 3-е и 7-е сутки. Результаты исследования обработали в программе Microsoft office 2013 по следующим критериям: отношение шансов (ОШ), Стьюдента, Фишера. Гипотезы считались статистически подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Данными исследований выявлено, что острый панкреатит характеризуется существенными изменениями в системе гомеостаза: активация окислительного стресса, нарушения микроциркуляции и расстройства системы гемостаза. Важно отметить, что форма выраженности данных нарушений соответствовала степени тяжести состояния пациентов. У пациентов группы 1 на первые трое суток отмечено увлечение метаболитов ПОЛ: ДК – на 28,9 и 16,8 % ($p < 0,05$), МДА – на 36,9 и 20,6 % ($p < 0,05$). На 7-е сутки наблюдения уровень этих показателей в плазме крови соответствовал норме. В группе 2 концентрации МДА и ДК превышали референсные значения на протяжении всего периода исследования: на 58,9–31,8 % и 41,2–24,6 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1).

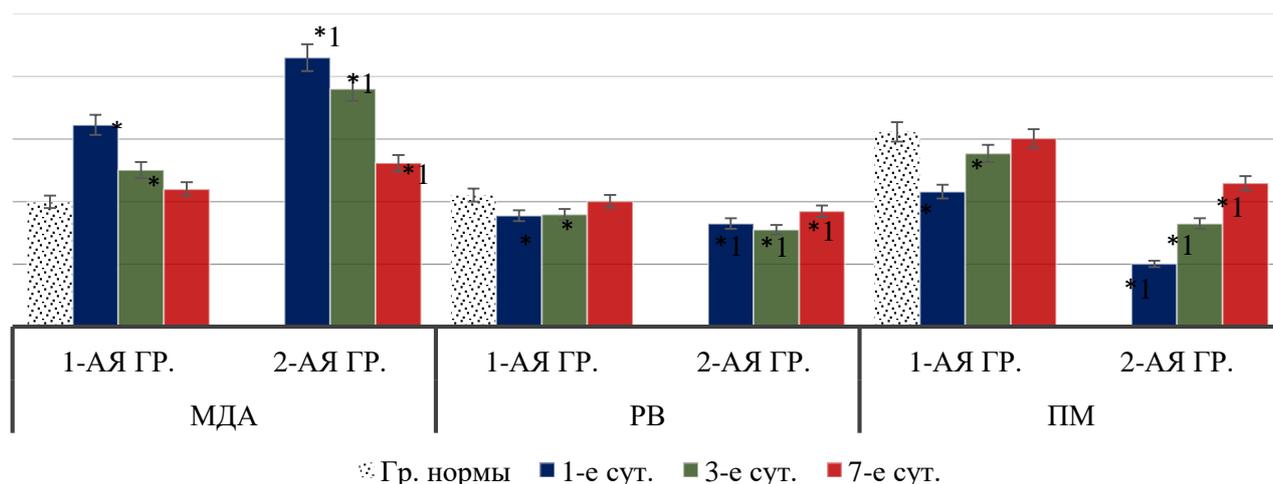


Рис. 1. Показатели исследования.

Примечания: * - отличие от группы нормы ($p < 0,05$), 1 - отличие от группы 1 ($p < 0,05$).

Установлено, что величина ПМ и ИЭМ у пациентов первой группы с легкой степенью тяжести была понижена относительно нормы на 1-е сутки на 26,5 и 22,8 % ($p < 0,05$)

соответственно. На 3-е сутки значение этих показателей существенно увеличивалось, но оставалось ниже референсного показателя на 16,7 и 13,4 % ($p < 0,05$) соответственно. На 7-е сутки состояние микроциркуляции в данной группе пациентов приближалось к норме.

У пациентов с тяжелым состоянием нарушение микроциркуляции было зарегистрировано на всех этапах наблюдения. На 1-е сутки показатель микроциркуляции и индекс эффективности микроциркуляции были ниже нормы на 45,4 и 36,8 % ($p < 0,05$) соответственно. На последующие сутки величина данных параметров значительно увеличивалась, однако сохранялась ниже, чем референсный уровень на 35,8 и 27,1 % ($p < 0,05$) – на 3-е сутки и на 20,1 и 14,7 % ($p < 0,05$) – на 7-е сутки.

Результаты тромбоэластографии показали, что гемостатические изменения в группе 1 выявлены только на 1-е и 3-е сутки исследования: реактивное время было сокращено на 38,7 и 19,8 % ($p < 0,05$) соответственно, а показатель лизиса сгустка был в пределах нормы. Отклонения гемостатических показателей у пациентов группы 2 диагностировали на всех этапах наблюдения (до 7 суток). Значение РВ было сокращено на 63,2–28,7 % ($p < 0,05$), а ПЛС – удлинено на 41,5–23,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

При проведении сравнительного теста между группами обнаружили, что выраженность гомеостатических отклонений у пациентов группы 1 была существенно меньше, чем у группы 2 на всех этапах наблюдения: уровень ДК был меньше на 20,4–15,6 % ($p < 0,05$), величина ПМ – больше на 16,4–13,8 % ($p < 0,05$), время свертывания было длиннее на 17,2–14,8 % ($p < 0,05$).

Анализ результатов генетических тестов выявил, что встречаемость генотипов (*C807C*, *C807T*, *T807T*) гена *ITGA2* у больных ОП составила 17 (50,0%), 12 (36,7%) и 5 (13,3%) в группе 1 и 7 (19,4%), 17 (47,2%) и 12 (33,3%) в группе 2. В то же время частота аллелей (*C* и *T*) данного гена составила 20,5 (68,3%) и 9,5 (31,7%) при легком состоянии пациентов, 15,5 (43,0%) и 20,5 (57,0%) при тяжелом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение полиморфизмов изучаемого гена *ITGA2* (*C807T*)

Группа	Частота генотипа (n, %)			Частота аллелей (n, %)	
	<i>C807C</i>	<i>C807T</i>	<i>T807T</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
Норма (n = 40)	29 (72,5)	10 (25,0)	1 (2,5)	34 (85,0)	6 (15,0)
1 (n = 34)	17 (50,0)	12 (36,7)	5 (13,3)	20,5 (68,3)	9,5 (31,7)
2 (n = 36)	7 (19,4)	17 (47,2)	12 (33,3)	15,5 (43,0)	20,5 (57,0)

Изучение распределения полиморфизмов изучаемого гена *ITGA2* (*C807T*) в зависимости от тяжести пациентов показало, что у пациентов с легкой степенью ОП в основном имело нормальный генотип *C807C* гена ($p=0,06$, $\chi^2 = 5,5$) и нормальный аллель *C* ($p=0,01$, $\chi^2=6,2$). У больных с тяжелым состоянием частота мутантного генотипа (*T807T*) и аллели (*T*) зарегистрирована в наибольшем количестве ($p=0,0006$, $\chi^2=29,5$) (табл. 2). Данными

исследования показано, что полиморфизм *T807T* гена *ITGA2* связан с различными заболеваниями, включая инсульт, окклюзию вен сетчатки, острый коронарный синдром, колоректальный рак и рак молочной железы [9].

Таблица 2

Распределение полиморфизма *ITGA2* (C807)

Генотипы	Случаи	Норма	χ^2	p	OR	
	n = 30	n = 40			Знач.	
Группа 1						
Генотип <i>C807C</i>	0,500	0,725	5,53	0,06	0,38	0,14–1,00
Генотип <i>C807T</i>	0,353	0,250			1,64	0,60–4,46
Генотип <i>T807T</i>	0,147	0,025			6,72	0,74–60,70
Аллель <i>C</i>	0,676	0,850	6,25	0,01	0,37	0,17–0,82
Аллель <i>T</i>	0,324	0,150			2,71	1,22–6,01
Группа 2						
Генотип <i>C/C</i>	0,194	0,725	24,42	5,0E-6	0,09	0,03–0,27
Генотип <i>C/T</i>	0,472	0,250			2,68	1,02–7,08
Генотип <i>T/T</i>	0,333	0,025			19,50	2,38–159,63
Аллель <i>C</i>	0,431	0,850	29,36	6,0E-8	0,13	0,06–0,29
Аллель <i>T</i>	0,569	0,150			7,49	3,47–16,20

Нами проведено сравнение влияния полиморфизмов гена *ITGA2* на состояние больных с острым панкреатитом. Статистический анализ показал, что у больных с нормальным аллелем *C* (n=30) отклонения показателей системы гомеостаза были минимальными и обратимыми (до 3-х суток) при сравнении с пациентами, носившими патогенный аллель *T* (n=38), где нарушения были максимальными и стойкими (рис. 2).

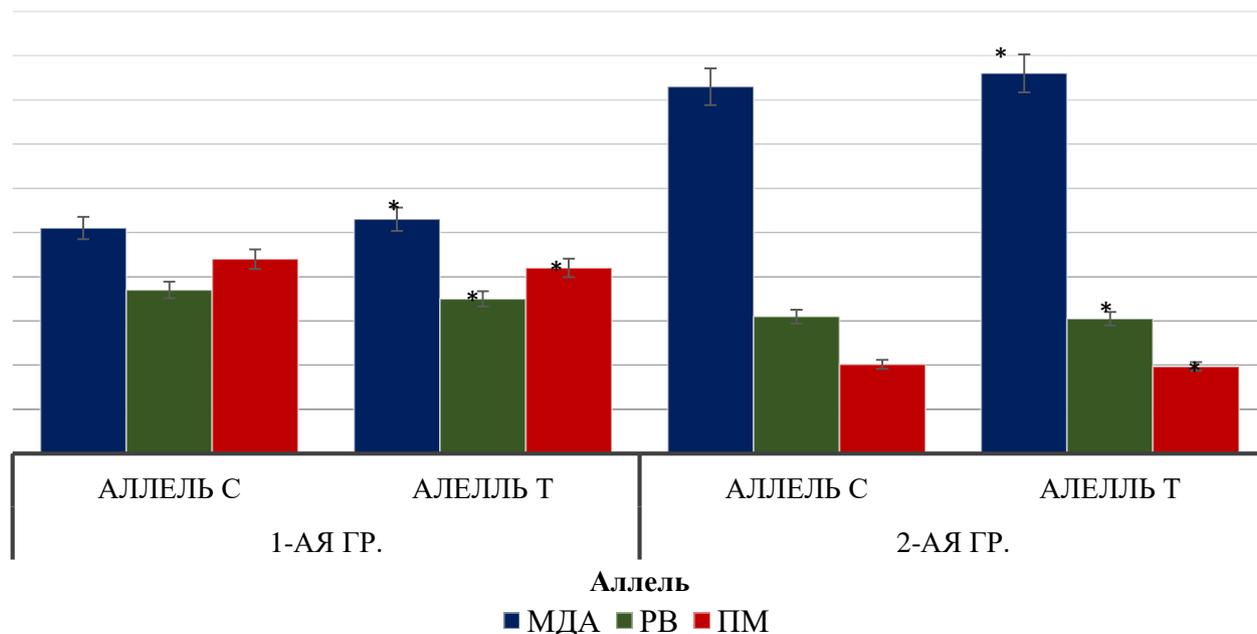


Рис. 2. Ассоциация аллелей гена *ITGA2* (C807) с выраженностью отклонений системы гомеостаза.

Примечание: * - отличие от пациентов с аллелем *C* (p < 0,05).

Другим важным моментом представилось определение достоверности значимости полиморфизмов изучаемого гена со степенью тяжести состояния больных. Обнаружено, что специфичность и чувствительность нормального варианта генотипа гена *ITGA2* (C807C) составили 80 и 85% у пациентов группы 1 и 34 и 48% – у больных группы 2. Специфичность и чувствительность мутантного генотипа *T807T* гена *ITGA2* составили 40 и 45 % при легкой и 88 и 92% – при тяжелой форме ОП.

Заключение. В основе развития острого панкреатита особую роль играет ряд факторов – окислительный стресс, нарушение микроциркуляции и дисбаланс компонентов свертывания крови (гиперкоагуляция и гипофибринолиз). Эти отклонения связаны с тяжестью состояния пациентов: при легкой форме – они обратимые, а при тяжелой – стойкие.

Установлена ассоциация тяжести острого панкреатита с полиморфизмами гена *ITGA2* (C807T). При нормальной аллели C807C гена *ITGA2* гомеостатические нарушения были минимальны, а при мутантной – выраженные.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adiamah A., Psaltis E., Crook M., Lobo D. N. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis // *Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 37. – P. 1810–1822.
2. Zheng Z., Ding Y. X., Qu Y. X., Cao F., Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management // *Ann. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 69.
3. Fong Z. V., Fagenholz P. J. Minimally invasive debridement for infected pancreatic necrosis // *J. Gastrointest. Surg.* – 2019. – Vol. 23. – P. 185–191.
4. Eid A. I., Mueller P., Thabet A., Castillo C. F., Fagenholz P. A step-up approach to infected abdominal fluid collections: not just for pancreatitis // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 21. – P. 54–61.
5. Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. А. С., Власова Т. И., Мышкина Н. А., Синявина К. М., Хозина Е. А., Худайберенова О. Д., Хачатуров М. Ю. Нарушения гомеостаза при остром панкреатите различной степени тяжести // *Клиническая медицина*. – 2024. – Т. 102. – № 2. – С. 125–132.
6. Власов А. П., Аль-Кубайси Ш. С., Власова Т. И., Умнов Л. Н., Левкин К. И., Мышкина Н. А., Хачатуров М. Ю., Худайбереновой О. Д. Коррекция нарушений гомеостаза у пациентов с острым панкреатитом на фоне коронавирусной инфекции [Электронный ресурс] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2022. – № 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31918> (дата обращения:

18.11.2024).

7. Baron T. H., DiMaio C. J., Wang A. Y., Morgan K. A. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158. – P. 67–75.
8. Chauhan R., Saxena N., Kapur N., Kardam D. Comparison of modified Glasgow-Imrie, Ranson, and Apache II scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis // *Pol. Przegl. Chir.* – 2022. – Vol. 95 (1). – P. 6–12.
9. Magazova A., Ashirbekov Y., Abaildayev A., Satken K., Balmukhanova A., Akanov Z., Jainakbayev N., Balmukhanova A., Sharipov K. ITGA2 Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in the Kazakhstan Population // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58 (10). – P. 1416.