

КЛИНИКО-ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНДОГЕННЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Хужамбердиев И.Р.

Салахитдинов К.З.

Василевский Э. А.

Дадабаев О. Т.

Андижанский государственный медицинский институт,

Андижан, Республика Узбекистан

ikromjon19780203@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18897598>

Актуальность.

Острый панкреатит (ОП) характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью клинического течения, которая лишь частично объясняется известными этиологическими факторами и стандартными биохимическими показателями (Абдуллажанов Б.Р., 2021). Накапливающиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) функциональных генов, участвующих в регуляции воспалительного ответа, ангиогенеза, антиоксидантной защиты и ингибировании протеаз, в значительной мере определяют предрасположенность к развитию некротизирующих форм заболевания (Mounzer R., Whitcomb D.C., 2020). Вместе с тем практически все опубликованные исследования в этой области выполнены на европейских или восточноазиатских когортах; сведений о генетических предикторах тяжёлого ОП в узбекской популяции в доступной литературе не представлено. Между тем частоты рискованных аллелей в различных этнических группах существенно различаются, что делает прямой перенос зарубежных данных в региональную клиническую практику методологически некорректным (Бобоев К.Т., 2021, Ризаев Э.А., 2025).

Цель исследования.

Установить ассоциацию полиморфизмов пяти генов-кандидатов - VEGFA (rs2010963), MMP9 (rs17576), SPINK1 (rs17107315), CAT (rs1001179) и CYP2C19*2 (rs4244285) - с риском развития тяжёлых форм и неблагоприятных исходов острого панкреатита в узбекской популяции и оценить прогностическую значимость проведения полигенного анализа.

Материал и методы.

В исследование включены 112 пациентов с острым панкреатитом (Андижанский, Наманганский и Ферганский филиалы РНЦЭМП, 2021-2025 гг.). Тяжесть ОП верифицирована по пересмотренной классификации Атланта 2012 года: лёгкая форма была выявлена у 66 (58,9%), среднетяжёлая - у 30 (26,8%), тяжёлая - у 16 (14,3%). Молекулярно-генетическое исследование выполнено в лаборатории генетики РСНПМЦГ (Ташкент). Геномная ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование по пяти локусам проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 (Bio-Rad) с TaqMan-зондами. Соответствие распределений генотипов закону Харди-Вайнберга проверялось критерием χ^2 ($p > 0,05$ для всех локусов). Независимые предикторы тяжёлой формы ОП устанавливались проведения

многофакторной логистической регрессией. Прогностическая значимость полигенной модели оценивалась по AUC ROC с межгрупповым сравнением методом DeLong.

Результаты.

При проведении нашего исследования было определено, что частоты рискованных аллелей в узбекской когорте превысили показатели, опубликованные для европейских популяций. Так носительство аллеля С гена VEGFA было выявлено у 45,0% наблюдаемых нами больных против 32% по данным мета-анализа Mounzer R. (Mounzer R., Whitcomb D.C., 2020). По результатам вычисления многофакторной логистической регрессии, независимыми генетическими предикторами тяжёлого ОП оказались следующие аллели - носительство аллеля С гена VEGFA (OR = 4,82; 95% ДИ 2,31-10,07; AUC = 0,84; $p < 0,001$), аллеля Ser гена SPINK1 (OR = 4,12; 95% ДИ 1,92-8,85; AUC = 0,81; $p < 0,001$), аллеля Arg гена MMP9 (OR = 3,94; 95% ДИ 1,82-8,54; AUC = 0,80; $p < 0,005$), аллеля T гена CAT (OR = 3,67; 95% ДИ 1,71-7,88; $p < 0,001$) и генотипа AA по CYP2C19*2 (OR = 2,71; 95% ДИ 1,27-5,79; $p < 0,01$). Все показатели были скорректированы по возрасту, индексу массы тела и этиологии ОП.

Анализ сочетанного носительства рискованных аллелей выявил отчётливую количественную детерминированность: при наличии 0-1 рискованном аллеле тяжёлая форма ОП развивалась лишь в 4,1% случаев, при трёх аллелях - в 47,6%, при четырёх и более - в 75,0-96,4% случаев ($\chi^2 = 38,4$; $p < 0,001$). Определённая нами полигенная модель при пороге три и более рискованных аллеля обеспечила AUC = 0,91 (95% ДИ 0,855-0,952), чувствительность 87,5% и специфичность 88,5%. Это существенно превосходило каждый отдельный SNP (AUC 0,76-0,84; $p < 0,05$). Высокая отрицательная прогностическая ценность (97,1%) при носительстве менее трёх аллелей обосновывает безопасность проведения консервативного лечения у данной категории пациентов.

Носительство генотипа AA по CYP2C19*2 у 19 пациентов потребовало коррекции фармакотерапии. При стандартной дозировке ингибиторов протонной помпы их концентрации не достигали терапевтических значений. Данный аспект формирует самостоятельное направление персонализированной фармакотерапии при ОП.

Заключение.

Впервые в узбекской популяции установлена независимая прогностическая значимость полиморфизмов пяти генов-кандидатов при остром панкреатите. Частоты рискованных аллелей в исследованной нами выборке превышают европейские показатели, что указывает на необходимость региональной адаптации прогностических моделей. Полигенная модель (три и более рискованных аллеля) с AUC = 0,91 и отрицательной прогностической ценностью 97,1% пригодна для ранней стратификации пациентов с ОП при поступлении.