

УДК 616.36-004-06-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Дурлештер Владимир Моисеевич – д.м.н.,
профессор
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Корочанская Наталья Всеволодовна – д.м.н.,
профессор
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия*

Вершинина Гульнара Аташевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Статья посвящена одной из наиболее серьезных и нерешённых в настоящее время проблем в современной гастроэнтерологии – воспалительным заболеваниям кишечника. Представлен обзор современных данных, касающихся этиологии язвенного колита.

Ключевые слова: ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ,
ЭТИОЛОГИЯ, ЦИТОКИНЫ

UDC 616.36-004-06-07-08

MODERN CONCEPTION ABOUT ULCERATIVE COLITIS ETIOLOGY

Durleshter Vladimir Moiseevich – MD, professor
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;
SBEA HPE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

Korochanskaya Natalya Vsevolodovna – MD,
professor
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2»;
SBEA HPE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia*

Vershinina Gul'nara Atashevna
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

The article presented the most serious and unsolved problem of modern gastroenterology – inflamed intestinal diseases. The data review of ulcerative colitis etiology was presented.

Key words: ULSERATIVE COLITIS, ETIOLOGY,
CYTOKINES

Введение

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся поражением её слизистой оболочки, с развитием местных и системных осложнений.

Актуальность проблемы ЯК в настоящее время, несомненно, обусловлена ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом [1].

Этиология ЯК остается неизвестной, так как не обнаружено определенного инфекционного агента, пищевого антигена или иного внешнего фактора, который мог бы вызвать заболевание в эксперименте. На сегодняшний день ЯК считается многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью [3, 7].

Семейные случаи заболевания регистрируются с частотой 6–30 % [10, 15]. Родственники первой степени родства по женской линии имеют наибольший риск развития болезни [3, 6, 16, 17, 19]. Случаи ЯК могут иметь место в одной семье. Генетические исследования показали, что это заболевание в основном встречается у монозиготных, реже – у дизиготных близнецов.

В пользу генетической природы заболеваний свидетельствуют работы, посвященные изменениям в системе HLA-гистосовместимости. В последние годы интенсивно изучается возможная связь между системой HLA и возникновением ЯК. Обнаружены достоверные генетические HLA-маркеры ЯК. В частности, риск развития ЯК связывают с антигеном HLA-B27 и HLA-B35 [5].

Важными и перспективными маркерами ЯК считают гены цитокинов (антагониста ИЛ-1 и TNF- α и TNF-p) [22], гены кишечной слизи [13]. В проведенных иммунологических исследованиях определена роль pANCA (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела) как маркеров ЯК. Эти антитела определяются более чем у 70 % пациентов ЯК.

Таким образом, установлено множество факторов, свидетельствующих о генетической предрасположенности к ЯК. В настоящее время изучение этого направления остается важным и перспективным, позволяющим уточнить механизмы патогенеза заболевания, выявлять случаи высокого риска их развития и прогнозировать течение патологического процесса.

Наряду с генетической, существует инфекционная теория развития ЯК. Поиск конкретного возбудителя ЯК из числа микроорганизмов продолжается до настоящего времени. Исследователями высказана гипотеза о том, что воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – генетически детерминированная патологическая реакция организма человека на собственную кишечную микрофлору [7].

В настоящее время в качестве одного из патогенетических механизмов развития ЯК рассматриваются генетически детерминированная повышенная проницаемость кишечного барьера и неполноценность местного иммунного ответа [4, 7, 14]. Измененная кишечная микрофлора в своем составе содержит микроорганизмы, вырабатывающие токсические продукты, которые повреждают эпителиальный покров кишечника и могут способствовать развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунных процессов в организме. Дефект барьерной функции кишки и (или) иммунного ответа приводит к развитию хронического воспаления [8, 12]. В развитии воспаления на уровне кишечной стенки определяющую роль играют провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1) [3, 11, 20].

До настоящего времени остается неясным – являются ли нарушения проницаемости результатом первичного дефекта кишечного барьера или этот дефект возникает вторично после воспалительной реакции.

Таким образом, данные литературы по вопросу о состоянии проницаемости кишечного барьера при ЯК достаточно разноречивы, что требует дальнейшего изучения для разработки адекватной этиопатогенетической терапии.

Помимо бактериальных антигенов, существенную роль в генезе ЯК могут играть и пищевые продукты. Многие исследователи обсуждают роль нерационального питания, как фактора риска в развитии ЯК: избыточное потребление легкоусваиваемых углеводов, дефицит полиненасыщенных жирных кислот [4, 12].

В качестве факторов риска развития ЯК рассматривается прием лекарственных препаратов, чаще всего нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Предполагавшаяся прежде неблагоприятная роль приема пероральных контрацептивных препаратов в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в настоящее время считается недоказанной. В проведенных исследованиях показано, что прекращение приема препаратов пациентками не улучшало течение заболевания [7].

К факторам, препятствующим возникновению ЯК, следует отнести курение. У курящих риск развития заболевания оказывается ниже, чем у некурящих или у лиц, прекративших курение [7]. Убедительного объяснения протективному действию курения при ЯК пока не представлено. Предполагается, что при курении снижается кровоток в слизистой оболочке прямой кишки, в результате чего уменьшается продукция медиаторов воспаления.

Аппендэктомия в молодом возрасте оказывает выраженное профилактическое действие в отношении язвенного колита [18].

Аппендикс содержит лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой кишечника, является зоной пролиферации В-клеток, вносит вклад в формирование В-клеточного иммунитета по отношению к внутрипросветной микрофлоре [18]. У мышей, лишенных Т-клеточных рецепторов, после удаления цекального сегмента кишки наблюдалось подавление развития колита, что указывает на иммунологическую роль аппендикса, либо на то, что находящийся в аппендиксе потенциальный возбудитель инфекции или связанный с этим возбудителем антиген играют определяющую роль в патогенезе язвенного колита [14]. В одном из исследований [17] риск возникновения ЯК сокращался у больных, которые перенесли аппендэктомия по поводу аппендицита или мезентериального лимфаденита, но не у тех, кому аппендикс был удален случайно или по поводу неспецифической абдоминальной боли. Такой результат показывает, что, вероятно, не сама аппендэктомия, а приводящий к аппендициту воспалительный процесс в молодом возрасте защищает от последующего развития язвенного колита. Другое объяснение данной обратной закономерности заключается в том, что генетическая предрасположенность к ЯК, вероятно, защищает от развития аппендицита.

Не утратила своей актуальности и аллергическая теория происхождения ЯК. Andersen (1924, 1942) один из первых неоднократно подчеркивал важность аллергии в этиологии язвенного колита. Осуществлялись многочисленные попытки в обнаружении аллергенов, в том числе и пищевых, в молоке, яйцах, злаках, картофеле, апельсинах, томатах. Были произведены специальные исследования (Rider, Moeller, 1962) для определения чувствительности к пище путем непосредственного введения подозреваемых аллергенов в слизистую прямой кишки и проведения биопсии данного участка через 24 часа. У подавляющего большинства больных ЯК реакция оказалась положительной на молоко, яйцо, злаки. У половины больных наступило клиническое улучшение при

исключении указанных продуктов из пищевого рациона. Аллергический фактор, видимо, имеет существенное значение в развитии ЯК, но не только он один объясняет происхождение данного заболевания [9].

В последние годы обнаружена связь между риском развития ЯК и активностью медиаторов, регулирующих течение воспалительных реакций – цитокинов [21]. В настоящее время дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными кишечными цитокинами можно рассматривать в качестве ключевого компонента в патогенезе ВЗК, что позволяет разрабатывать наиболее адекватную терапию этих заболеваний [10].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению иммунной системы в патогенезе ВЗК. Накопилась значительная информация о развитии многочисленных иммунологических нарушений при этих заболеваниях. Описаны реакции гиперчувствительности к различным эндо- и экзогенным антигенам. В ряде исследований обнаружены противотолстокишечные антитела и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) у больных ЯК [22]. Однако при дальнейшем изучении существенных различий в частоте выявления противотолстокишечных антител и ЦИК у больных и здоровых лиц не найдено [11].

В качестве ведущих патогенетических механизмов развития ЯК обсуждаются: нарушение местного иммунитета, проявляющееся увеличением в слизистой оболочке толстой кишки содержания IgG- и IgM-продуцирующих клеток, изменение соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток, снижение содержания секреторного IgA в эпителиальных клетках, увеличение экспрессии антигенов эпителиальной базальной мембраны и сосудов, активация в этих структурах классического пути комплемента и обнаружение локальных аутоантител. Иммунопатологические изменения эпителиальной базальной мембраны и

капилляров предполагают нарушения метаболизма и структуры эпителиальных клеток, ведущих к аутоиммунизации их антигенами, поддержанию и распространению деструктивного процесса [6].

Множество исследований последних лет свидетельствуют о значимости в патогенезе ЯК дисрегуляции иммунного ответа к эндогенным бактериям желудочно-кишечного тракта. Взаимодействие энтероцитов и микроорганизмов индигенной микрофлоры приводит к формированию на поверхности слизистой оболочки защитного биослоя. Предполагается, что при ЯК барьерная функция слизистой оболочки нарушается за счет изменения межклеточных соединений и снижения продукции слизи, что позволяет антигенам проникать в собственную пластинку слизистой оболочки [15].

Нами проанализирован анамнез 60 пациентов с язвенным колитом, которые находились на амбулаторном лечении в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ Краснодарского края с 2007 по 2012 гг.

Данные, характеризующие влияние возможных этиологических факторов на ЯК, представлены в таблице.

Согласно полученным данным, большая часть больных ЯК – 47 человек (78,3 %) – имели погрешности в питании. Это проявлялось, в первую очередь, в нерегулярном приеме пищи в связи с неудовлетворительными условиями труда, а также в частом употреблении легкоусваиваемых углеводов, дефиците полиненасыщенных жирных кислот и злоупотреблении различными пищевыми аллергенами (кофе, шоколад, рыба, цитрусовые, соя и др.), что может пересекаться с аллергологической теорией развития ВЗК. Таким образом, можно предположить, что нарушение режима и характера питания имеет большое значение у больных с ЯК.

Таблица – Характеристика факторов, предрасполагающих к развитию язвенного колита

Факторы	Воспалительные заболевания кишечника	
	N	%
Всего	60	100
Стрессовые факторы	19	31,7
Нарушение режима и характера питания	47	78,3
Аллергия	9	15,0
Прием медикаментов	13	21,7
Курение	8	13,3
Аппендэктомия	7	11,7
Заболевания кишечника у близких родственников	4	6,7

В настоящее время широкое распространение получило бесконтрольное применение медикаментов (антибиотики, НПВС) – один из возможных факторов роста заболеваемости ЯК. В нашем исследовании было выявлено, что 13 (21,7 %) больных ЯК указывали на прием лекарственных средств по различным причинам, из которых НПВС принимали 8 (13,3 %) человек, частые курсы (2 и более в год) антибиотиков – 5 (8,3 %) пациентов.

Данные таблицы показывают, что другим предрасполагающим фактором у пациентов к ЯК являлась стрессовая ситуация, перенесенная незадолго до проявлений заболевания и/или его рецидива. При этом на стрессовый фактор указывали 19 (31,7 %) пациентов с ЯК.

В литературе большое внимание уделяется аллергологической теории возникновения ЯК, согласно которой поступление в организм различных аллергенов и токсинов приводит к формированию иммунологических сдвигов с развитием дисбаланса регуляции цитокинов и аутоагрессии. В качестве триггеров в данном случае могут выступать бытовые, пыльцевые, биологические, промышленные и другие аллергены, включая пищевые. Данные аллергологического анамнеза свидетельствовали о том, что различными формами аллергии страдали 9

(15,0 %) пациентов с ЯК. Аппендэктомия в анамнезе перенесли 7 (11,7 %) человек.

Анализ результатов, представленных в таблице, показал, что в целом у больных с ЯК прослеживается связь между воздействием определенных предрасполагающих факторов и развитием заболевания.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза ЯК, этиология этого заболевания остаётся неизвестной. Разработка этиологически и патогенетически обоснованных схем лечения является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Кроме того, высокая степень распространенности системных проявлений ЯК вызывает интерес смежных специалистов к данной патологии. Следовательно, разработка новых диагностических подходов, направленных на улучшение качества жизни и повышение выживаемости пациентов с ЯК, является весьма актуальной.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 527 с.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Изд-во «Триада», 2002. – 128 с.
3. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – 2 (136). – С. 81–89.
4. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
5. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
6. Конович Е.А., Халиф И.Л. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5. – С. 72–77.
7. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. – М.: «Миклош», 2004. – 88 с.
8. Allison M.C., Dhillon A.P., Lewis W.G., Pounder R.E Inflammatory bowel disease // Mosby. – 1998. – P. 186.
9. Ballegaard M., Bjergstrim A., Brondum S. et al. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease // Scand. J. of Gastroenterol. – 1997. – 32(6). – P. 569–571.
10. Breese E., Braegger C.P., Corrigan C.J. et al. Interleukin-2- and interferon-gammasecreting T-cells in normal and diseased human intestinal mucosa // Immunology. – 1993. – Vol. 78. – P. 127–131.
11. Dalton H.R., Jewell D.P. The Immunology of inflammatory bowel disease. // Inflammatory Bowel Disease // Ed. By. Jarnerot. – 1992. – P. 125–147.
12. Forbers A. Clinicians' Guide to Inflammatory bowel disease // Chapman and Hall. – 1998. – P. 257.
13. Gendler S.J., Spicer A.P. Epithelial mucin genes // Ann Rev. Physiol. – 1995; 57. – P. 607–634.
14. Hollander D., Vadheim C.M., Brettholz E. et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives // Falk. Symp. – 1993; 72. – P. 8.
15. Landers C.J., Cohavy O., Misra R. et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease associated immune responses to auto- and microbial antigens // Gastroenterology. – 2002. – № 123. – P. 689–699.
16. Peeters M., Ghooys Y., Maes B. et al. Increased permeability of macroscopically normal small bowel in Crohn's disease // Dig. Dis. Sci. – 1994. – 39(10). – P. 2170–2176.
17. Polito J.M., Childs B., Mellits E.D. et al. Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease // Gastroenterol. – 1996. – 111 (3). – P. 580–586.
18. Russel M.G., Dorant E., Brummer R.-J.M., et al. Аппендектомия и риск возникновения неспецифического язвенного колита или болезни Крона: результаты широкого контролируемого исследования // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. – P. 377–382.
19. Satsangi J. Morecroft N.B. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterology. – 2003. – Vol. 17. – P. 3–18.

20. *Sartor R.B., Hoentjen F.* Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells // *Mucosal Immunology*. – 2005. – № 30. – P. 681–701.
21. *Sartor R.B.* Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – P. 533–539.
22. *Schreiber S.* Aspects of the immunology of inflammatory bowel diseases // *Recent Advances in the Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Nantes. – 1997. – P. 133–171.
23. *Yang H., McElree C., Roth M.-P. et al.* Familial empiric risks for inflammatory bowel disease : differences between Jews and non-Jews // *Gut*. – 1993. – 34. – P. 517–524.