

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Ёрлаев Н.Н  
Мадатов К.А  
Холматов У.У  
Матмуратов С.К

*Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан*

**Аннотация.** Статья посвящено обзору литературы этиопатогенеза язвенного колита. При этом основными факторами риска при этом являются генетический предрасположенность, дефекты эпителиального барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоза и факторы окружающей среды. Важным фактором в патогенезе язвенного колита является нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки и ее способности к восстановлению. Посредством дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций.

**Ключевые слова.** Язвенный колит, иммунная система, генетические предрасположенности.

## MODERN PROBLEMS OF ULCERATIVE COLITIS

Yorlaev N.N  
Madatov K.A  
Kholmatov U.U  
Matmurov S.K

*Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan*

**Abstract.** This article provides a literature review on the etiopathogenesis of ulcerative colitis. The main risk factors include genetic predisposition, epithelial barrier defects, dysregulation of immune responses, microbial dysbiosis, and environmental factors. An important factor in the pathogenesis of ulcerative colitis is the disruption of the colon's mucosal barrier function and its ability to regenerate. Through mucosal defects, food particles and bacterial agents can penetrate into deeper layers of the intestinal wall, subsequently stimulating the development of inflammatory and immune reactions.

**Keywords.** Ulcerative colitis, immune system, genetic predisposition.

Первое описание язвенного колита (ЯК) представил Сэмюэль Вилкс в 1859 г. под названием «Патологические проявления в кишечнике мисс Бэнкс» в *Medical Times and Gazette*. В 1875 г. он совместно с В. Моксон описал морфологическую картину этого заболевания [1].

Несмотря на многолетнюю историю изучения ЯК, причины его возникновения до сих пор остаются неизвестны. Общепринятая современная концепция развития ЯК состоит в комплексе генетической предрасположенности, дефектов эпителиального барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробного дисбиоза и факторов окружающей среды [2].

По тяжести течения, частоте осложнений и инвалидизации трудоспособного населения он занимает одно из ведущих мест в структуре болезней пищеварительного тракта [2]. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения [3].

Самая высокая годовая заболеваемость язвенным колитом зарегистрирована в Европе (24,3 / 100000) и в Северной Америке (19,2 / 100000) [4]. Язвенный колит часто осложняется кишечным кровотечением, токсической дилатацией и перфорацией толстой кишки; зачастую развивается колоректальный рак.

Этиология НЯК точно не известна. В настоящее время рассматриваются следующие основные составляющие патогенеза язвенного колита: генетические, нарушения барьерной функции, особенности микрофлоры кишки, нарушения иммунитета.

Генетические факторы патогенеза язвенного колита Генетическая предрасположенность (наличие у родственников язвенного колита) повышает риск развития язвенного колита у пациента. В последние годы отмечается повышение интереса к исследованию генетических детерминант развития и прогрессирования заболевания и ответа на лекарственную терапию. Изучается большое количество генов, для которых выявляется связь с развитием заболевания.

В частности, к числу наиболее широко изучаемых генетических факторов относят однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), которые связаны с точечными заменами или микроделециями и инсерциями в геноме [5, 6]. Язвенный колит ассоциируется с HLA регионом класса 2, в частности, с аллелем DRB 1\*1502, а также с редким аллелем DRB 1\*1030, обуславливающим развитие тяжелого или распространенного воспалительного процесса в толстой кишке [7].

Язвенный колит ассоциируется с геном рецептора интерлейкина 23 (IL23R) на хромосоме 1, геном DLG5 на хромосоме 10, геном множественной лекарственной устойчивости (MDR) и генами толл-лайн рецепторов (TLR) [7, 8].

Считается, что наличие однонуклеотидных замен является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезни, и их выявление может быть использовано для прогноза заболевания [4]. В то же время, как полагают, малая величина конкордантности по язвенному колиту у монозиготных близнецов (6–14 %), по сравнению с близнецовой конкордантностью при болезни Крона (44–50 %) является свидетельством того, что для патогенеза язвенного колита факторы местной среды более важны, чем генетические факторы [1].

Учитывая полигенность НЯК изучение влияния полиморфизмов генов для прогноза язвенного колита эффективности его терапии с учетом результатов генотипирования продолжается [6].

Важным фактором в патогенезе язвенного колита является нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки и ее способности к восстановлению. Посредством дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [1, 3].

Пусковым механизмом воспаления у предрасположенных лиц, по мнению многих исследователей, может явиться и изменение кишечной микрофлоры. В составе измененной кишечной микрофлоры появляются микроорганизмы, обладающие способностью вырабатывать токсические вещества и повреждать эпителиоциты. При этом условно-патогенные бактерии способствуют развитию суперинфекции, микробной аллергии и аутоиммунных процессов [1].

Поражение слизистой оболочки кишечника при дисбиозе может серьезно сказаться на иммунной системе, так как 70 % клеток последней находится в кишечнике [1, 2]. Микробные инфекции обычно развиваются у больных с ослабленной иммунной системой [3]. Защита организма в основном обеспечивается клеточным иммунитетом. Клеточный иммунитет ограничивает распространение инфекции, активизирует факторы резистентности и подавляет инфекцию. Эффекторами замедленной гиперчувствительности являются CD 8+ и Т-клетки CD 4+ 1 типа [4]. Так, иммуноглобулин М и секреторный IgA уменьшают способность грибов к адгезии. В литературе имеются данные о влиянии грибковой инфекции на возникновение язвенного колита [5].

Сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды приводит к многочисленным механизмам тканевого и клеточного повреждения. В

результате возникает иммунологический дисбаланс, стимулирующий выделение провоспалительных медиаторов и повреждение тканей [6]. Образовавшиеся бактериальные и тканевые антигены вызывают стимуляцию Т- и В-лимфоцитов. При воспалении выявляется дефицит иммуноглобулинов. Это способствует проникновению микроорганизмов и повышению активности В-клеток с выделением иммуноглобулинов М и G. Недостаток Т-супрессоров стимулирует аутоиммунные реакции. Активный синтез иммуноглобулинов М и G сопровождается формированием иммунных комплексов и активацией системы комплемента, который проявляет цитотоксическое действие, вызывает миграцию нейтрофилов и макрофагов [7]. Иммунокомпетентные клетки выделяют медиаторы воспаления и вызывают деструкцию клеток эпителия. Значимыми медиаторами воспаления при язвенном колите являются цитокины IL-1b, IF-g, IL-2, IL-4, IL-15, которые определяют рост, движение, дифференцировку и эффекторные функции различных клеточных популяций, вовлеченных в патологический процесс [8]. Немалая роль в воспалительных реакциях отводится эозинофилам, катионные белки которых в высоких концентрациях были выявлены в содержимом толстой кишки пациентов с язвенным колитом. Эозинофилы синтезируют провоспалительные нейрпептиды и цитокины, а также хемокины (IL-3, GM-CSF, IL-5, MIP-1, IL-16), цитокины, включенные в воспаление и фиброз (IL-1, IL-6, IL-8, NF a-TGF и b-TGF 1), и цитокины, включенные в регулирование устойчивых ответов (IL-4, IL-2, IFNg, IL-10, и IL-12) [1].

В настоящее время большой интерес представляет изучение «функционального (ответственного за измененную продукцию) полиморфизма генов» цитокинов и их рецепторов, поскольку именно эти медиаторы вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета [1]. Экспрессия генов цитокинов начинается в ответ на антигенное раздражение или повреждение тканей. При язвенном колите отмечается повышенная продукция цитокинов — интерлейкина 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ), IL 5, IL 6, IL 8, IL 13, IL 17, IL 22, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), TL1A [7].

В дальнейшем после первого цитокинового ответа происходит активация каскада реакций, приводящих к преимущественному усиленному синтезу фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерферона гамма ( $\gamma$ ) как основных провоспалительных цитокинов [2].

Таким образом, совокупность рассмотренных механизмов приводит к патологической иммуновоспалительной реакции в кишечнике с формированием и поддержанием хронического воспаления в пищеварительном тракте. Учитывая, что язвенный колит в последние годы чаще сопровождается упорным течением, в ряде

случаев осложнённым, возникли новые тенденции в диагностике и прогнозировании его осложнённого течения.

### **Список литература**

1. Ивашкин В.Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;1:48–89. 2015;1:48–89.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и соавт. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017. (1). 6–30.
3. Коненков В.И., Смольникова М. В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед иммунол. 2003; 5(1–2):11–28. 2003; 5(1–2):11–28.
4. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халифа. — М.: Миклош, 2008. — 399 с.
5. Самоходская Л.М., Игнатова Т. М., Абдуллаев С. М., Краснова Т. Н., Некрасова Т. П., Мухин Н. А., Ткачук В. А. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С // РЖГГК. 2007;2:50–56. PubMed PMID: 17338374.
6. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K. et al. Europ Soc Pathol; Europ Crohn’s Colitis Org(ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Nov;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
7. Roussomoustakaki M. et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1997; 112 (6):1845–1853. PubMed PMID:9178675.
8. Sarlos P, Kovesdi E, Magyari L, Banfai Z, Szabo A, Javorhazy A, Melegh B. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Aug 15;5(3):304–21. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.304.