



Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита

Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян^{1, 2}, А.В. Дудникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ данных современной научной литературы о возможных патофизиологических механизмах развития язвенного колита (ЯК).

Основные положения. Имеются данные о высокой прогностической значимости генетических, демографических факторов, особенностей кишечной микробиоты в развитии ЯК; об отсутствии гендерных различий в заболеваемости ЯК. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о положительном влиянии на течение ЯК отдельных факторов внешней среды, таких как курение, аппендэктомия и ожирение. Важной составной частью патогенеза ЯК, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания и потенциально привлекательной фармакологической мишенью лечения ЯК являются нейтрофилы.

Заключение. Понимание патогенетических механизмов и оценка факторов риска позволят расширить возможности оказания комплексной помощи пациентам с ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, факторы риска, нейтрофилы.

Вклад авторов: Болотова Е.В. — редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Юмукян К.А. — сбор материала и анализ полученных данных, написание текста; Дудникова А.В. — анализ полученных данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39



Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity

E.V. Bolotova¹, K.A. Yumukyan^{1, 2}, A.V. Dudnikova¹

¹ Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

² Scientific and Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky of Krasnodar Territorial Ministry of Health; 167 1-go Maya Str., Krasnodar, Russian Federation 350086

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available contemporary references about possible pathological mechanisms of ulcerative colitis (UC).

Key Points. There are data on high prognostic significance of genetic and demographic factors, characteristics of intestinal microbiota in UC development; and the absence of genetic differences in UC morbidity. Results of a number of studies demonstrate favourable impact for UC from some environmental factors, such as smoking, appendectomy and obesity. A significant component of UC and, thus, a useful marker of the disease activity/severity and a potentially attractive pharmacological target for UC management is neutrophils.

Conclusion. Understanding the pathogenic mechanisms and assessment of risk factors allow expanding the comprehensive aid to patients with UC.

Keywords: ulcerative colitis, inflamed intestine, microbiota, risk factors, neutrophils.

Contributions: Bolotova, E.V. — editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Yumukyan, K.A. — material collection and data analysis, text of the article; Dudnikova, A.V. — data analysis, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. Modern Idea of the Mechanisms of Development and Predictors of Ulcerative Colitis Severity. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-34-39

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Юмукян Кнара Андраниковна — аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 Минздрава Краснодарского края. 360086, Россия, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. eLIBRARY.RU SPIN: 8830-1516. <https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>. E-mail: yumukyan_ka@mail.ru

Дудникова Анна Валерьевна (автор для переписки) — к. м. н., врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350010, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/3. eLIBRARY.RU SPIN: 7480-1992. <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>. E-mail: avdudnikova@yandex.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются глобальной проблемой здравоохранения, что обусловлено устойчивым ростом заболеваемости и «омоложением» данной патологии, экономическими затратами, связанными со стойкой и временной утратой трудоспособности, дорогостоящим лечением [1]. ВЗК включают в себя две основные формы: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляющие собой хронические заболевания, характеризующиеся неконтролируемой воспалительной реакцией в ЖКТ с рецидивирующим и ремиттирующим течением [2, 3].

Для БК характерно прерывистое трансмуральное воспаление с поражением любой части ЖКТ [2]. В отличие от БК при ЯК воспаление ограничено в пределах слизистой оболочки, распространено непрерывно, затрагивает прямую кишку и зачастую распространяется на проксимальные отделы толстой кишки [2, 3].

Хотя этиология ВЗК остается в значительной степени неизвестной, недавние исследования показали, что основными звеньями патогенеза ВЗК являются генетическая восприимчивость, внешняя среда, микробная флора кишечника и иммунные реакции [3]. Современные методы лечения ЯК направлены на модуляцию повреждающей воспалительной реакции и несут в себе такие риски, как иммуносупрессия, в то время как диагностике и разработке более эффективных методов лечения препятствует слабое понимание этиологии и патофизиологических механизмов развития данного заболевания [3–5]. Поэтому целью нашей статьи стал обзор современной литературы, посвященной механизмам формирования ЯК.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

За последние несколько лет распространенность ЯК во всем мире возросла [6]. Имеются существенные различия в заболеваемости и распространенности ЯК в разных регионах мира [1, 6]. Так, уровень заболеваемости ЯК может составлять от 0,5 до 31,5 на 100 тыс. человек ежегодно в зависимости от изучаемой популяции. В странах Азии распространенность ЯК составляет от 5,3 до 63,6 случаев на 100 тыс., а в Северной Америке — от 37,5 до 238 случаев на 100 тыс. населения [7]. За последние 50 лет в Западной Европе заболеваемость ЯК возросла с 8 до 14 новых случаев за год на 100 тыс. населения, а распространенность — со 120 до 200 на 100 тыс. человек [8, 9]. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ЯК и в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки, включая Бразилию и Тайвань [10, 11].

Данные о частоте ВЗК в России ограничены: согласно отдельным региональным исследованиям, заболеваемость составляет 4,1 на 100 тыс. населения для ЯК и 0,8 на 100 тыс. для БК [12]. Ежегодный прирост заболеваемости — 5–20 случаев на 100 тыс. населения [13]. Имеется тенденция к увеличению заболеваемости примерно в 6 раз за последние 40 лет [12]. Среди госпитализированных пациентов наблюдается больший прирост числа больных ЯК: с 2012 по 2015 г. — 31,7%, а БК — 20,4% [12].

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Самая высокая частота ЯК зафиксирована в Юго-Восточной Норвегии — 505 на 100 тыс. человек — и в Олмстед-Каунти (Северная Америка) — 286,3 на 100 тыс. человек [1]. Согласно исследованиям, с 1990 г. уровень заболеваемости ВЗК в западных странах стабилен или начал снижаться,

но возрос в промышленно развитых странах Азии, Африки и Южной Америки, причем средний возраст на момент постановки диагноза здесь несколько выше [1, 6–8].

Недавно проведенные исследования показали увеличение заболеваемости ЯК у детей и подростков [13]. Так, в Шотландии в последние годы отмечен рост частоты ЯК в возрастной группе до 16 лет [14].

Подавляющее большинство эпидемиологических исследований не обнаружили гендерные различия в заболеваемости ЯК [7–14]. Вместе с тем в отдельных публикациях отмечается преобладание либо женщин, либо мужчин среди пациентов с ЯК [15]. В исследовании G. Mavroudis и соавт. женский пол был ассоциирован с тяжестью симптомов при ЯК [16].

Семейный анамнез ЯК — это фактор риска развития заболевания, но, согласно общепризнанному мнению исследователей, не является негативным прогностическим фактором [17]. Так, в проспективном исследовании L. Hendriksen и соавт. среди 454 человек с ЯК семейный анамнез ВЗК имели 10,1% [18]. В течение 5-летнего наблюдения за данной группой существенная разница в медикаментозной терапии или показаниях к колэктомии между лицами с семейным анамнезом ВЗК и остальными участниками исследования не выявлена.

В ретроспективном исследовании M. Ruban и соавт. проанализированы особенности течения ВЗК у 325 детей, из которых у 25,2% был положительный семейный анамнез [19]. Ученые пришли к выводу, что дети с семейным анамнезом ВЗК имели более высокий риск развития стриктурного фенотипа (11,3% против 2,8%, $p = 0,052$), чаще получали диетотерапию (53,7% против 36,6%, $p = 0,007$), реже принимали кортикостероиды (36,6% против 52,7%, $p = 0,012$) и нуждались в интенсификации биологической терапии ($p = 0,041$) [19].

E. Kuwahara и соавт. изучили клинические данные по 46 114 случаям ЯК [20]. Полученные результаты продемонстрировали более ранний возраст дебюта заболевания у пациентов с ЯК, имеющих семейный анамнез ВЗК, по сравнению с таковым у пациентов с неотягощенным анамнезом, однако разница в клиническом течении ЯК не выявлена [20].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Этиология заболевания в настоящее время остается до конца не изученной. По мнению ряда авторов, пациенты с ЯК имеют генетическую предрасположенность [21]. Это подтверждается крупными популяционными исследованиями, показавшими более высокий риск заболевания БК или ЯК у близнецов [21, 22]. Интересным в этом аспекте является исследование K. Amsoff и соавт., изучавших влияние генетической предрасположенности у близнецов на распространенность ВЗК. Оно показало более высокую генетическую предрасположенность среди близнецов с БК, чем с ЯК [23].

Вместе с тем анализ научных данных свидетельствует, что одной генетической предрасположенности для развития ВЗК недостаточно [24]. Необходимо сочетание генетической восприимчивости к ВЗК и воздействия факторов риска, что суммарно приводит к нарушению гомеостаза кишечника [18]. Нарушение микробиоценоза кишечника, характерное для ВЗК, имеет такие особенности, как снижение биоразнообразия и изменение состава микробиоты кишечника, аномальное пространственное распределение микроорганизмов и аномальные взаимодействия между штаммами микробиоты и хозяином [25]. Хотя остается неизвестным, дисбиоз кишечника способствует развитию ВЗК или, наоборот, формируется

в результате его течения, очевидно, что вмешательство в гомеостаз кишечника способствует патофизиологии ВЗК.

Несколько генов восприимчивости, связанных с ВЗК, вовлечены в активность микробиома [22, 23]. Ассоциированные с заболеванием генетические варианты, связанные с функциями микробиома хозяина, предполагают, что эти локусы не дают организму поддерживать толерантность к кишечным бактериям-комменсалам и, таким образом, снижают иммунную активность [23]. Кроме того, измененное взаимодействие между хозяином и микробиомом сопровождается дисрегуляцией иммунного ответа слизистой против микробиоты, обитающей в просвете кишечника. А наличие пептидных аутоантител способно провоцировать воспаление и внекишечные проявления заболевания [22–24]. Таким образом, риск развития ВЗК тесно связан с образом жизни, факторами окружающей среды и составом комменсальной микрофлоры кишечника [22–24].

РОЛЬ ДИЕТЫ И МИКРОБИОТЫ

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ЯК коррелирует с индустриализацией, это подтверждается ростом частоты ВЗК в развивающихся странах [1, 13]. Но существуют некоторые доказательства того, что прогрессирование заболевания и генетические полиморфизмы, обуславливающие восприимчивость к ЯК, гетерогенны между различными регионами и популяциями, что затрудняет поиск «универсальных» генов или триггеров [9, 10, 12]. Несмотря на неоднородность факторов риска развития ЯК, выявлены некоторые общие тенденции.

Рост заболеваемости ВЗК коррелирует с распространением продуктов высокой степени переработки, рафинированных углеводов и насыщенных жиров в новых промышленно развитых странах [6]. Считается, что интеграция этих элементов в рацион человека влияет на состав кишечных бактерий и, соответственно, на здоровье кишечника [6].

Имеются исследования, демонстрирующие ассоциацию антибиотикотерапии в раннем возрасте с повышенным риском развития ВЗК [26]. Эти данные говорят в пользу наличия причинно-следственной взаимосвязи между развитием ЯК и особенностями взаимодействия микрофлоры кишечника и организма в целом.

В исследованиях общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) выявлена ассоциация между генами врожденного иммунитета и генетическими локусами, связанными с ЯК, что предполагает развитие данного заболевания как результат нарушений иммунных реакций на микроорганизмы [27]. Патологические изменения в составе микробиоты кишечника коррелируют с потерей полезных метаболитов, полученных из микробиоты, и присутствием колитогенных видов [27]. Наблюдения свидетельствуют о том, что гомеостаз кишечника и микробиота неразрывно связаны, и потеря гомеостаза способствует патологическому взаимодействию микробиоты с кишечным эпителием [27, 28].

В исследовании S. Joossens и соавт. обнаружены дисбиотические изменения с сопутствующим увеличением уровня фекального кальпротектина у здоровых родственников пациентов с ВЗК первой степени родства, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к патологическим взаимодействиям хозяина и микроорганизма [29]. У близких родственников пациентов с ВЗК выявлены и другие патологические фенотипы, включающие повышенную проницаемость кишечника и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови [25–31].

Таким образом, особенностям микробиоты кишечника, играющей важную роль в гомеостазе и функционировании иммунной системы, в настоящее время уделяется пристальное внимание. Формирование патогенной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц связано с изменениями функции эпителия, нарушением регуляции иммунной функции ЖКТ и стойким воспалением кишечника [30]. Эти наблюдения демонстрируют, что генетическая предрасположенность, наряду с факторами окружающей среды, является одним из факторов риска развития ЯК.

ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Среди факторов внешней среды доказано влияние на риск возникновения ЯК курения и удаления аппендикса [31, 32]. Курение является защитным фактором от развития ЯК, но не БК [33]. Курение табака связано как с риском, так и с клиническим течением ВЗК. У тех, кто постоянно курит, в целом риск развития ВЗК выше, чем у тех, кто никогда не курил (ОШ = 1,64 [95%-ный ДИ: 1,36–1,98] для ЯК, ОШ = 1,80 [95%-ный ДИ: 1,33–2,51] для БК) [31].

Риск ВЗК также различается у тех, кто курит в настоящее время, и у тех, кто курил ранее, хотя эта взаимосвязь варьируется в зависимости от клинического подтипа. В недавнем метаанализе 22 исследований типа «случай — контроль» отмечено, что у нынешних курильщиков повышен риск развития БК по сравнению с таковым у бывших курильщиков (ОШ = 1,76 [95%-ный ДИ: 1,40–2,22]), в то время как у нынешних курильщиков риск возникновения ЯК меньше, чем у бывших курильщиков (ОШ = 0,58 [95%-ный ДИ: 0,45–0,75]) [32]. Этот метаанализ также выявил заметно повышенный риск развития ЯК в течение года после прекращения курения (ОШ = 1,79 [95%-ный ДИ: 1,37–2,34]) [34].

Существует несколько вероятных механизмов, с помощью которых курение может повлиять на этиологию и течение ВЗК, включая воздействие на иммунную систему и проницаемость кишечника [33]. Табачный дым изменяет ассоциацию определенных генетических вариантов с риском развития БК и ЯК [34]. Однако данные наблюдений могут не вполне отражать истинную причинно-следственную взаимосвязь, поскольку не учитывают отдельные параметры, такие как социально-экономический статус, употребление алкоголя и некоторые другие.

В отдельных работах рассматривается роль аппендэктомии как фактора риска возникновения ВЗК [35]. Вместе с тем ряд исследователей указывают на протективное влияние аппендэктомии в отношении развития ЯК [36]. Недавно проведенный метаанализ, включающий 2980 пациентов с ЯК, у 111 (3,7%) из которых в анамнезе аппендэктомия (у 63 до постановки диагноза ЯК и у 48 после постановки диагноза), показал, что аппендэктомия, выполненная в любое время, была независимым фактором риска колэктомии (ОШ = 1,9; 95%-ный ДИ: 1,1–3,1), причем аппендэктомия, выполненная после диагностики ЯК, наиболее сильно ассоциировалась с колэктомией (ОШ = 2,2; 95%-ный ДИ: 1,1–4,5) [37]. Таким образом, влияние аппендэктомии на клиническое течение ЯК нуждается в дальнейшем изучении в проспективных исследованиях.

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Интерес представляет изучение роли ожирения как фактора риска развития либо предиктора тяжести течения ВЗК. Опубликованы ретроспективные когортные данные, свидетельствующие о том, что избыточный ИМТ (ИМТ > 25 кг/м²) предполагает более благоприятное клиническое течение

ЯК, чем нормальный или недостаточный ИМТ (18–24 кг/м² и < 18 кг/м² соответственно) [38]. По мнению авторов, это может быть связано с противовоспалительным действием цитокинов жировой ткани [38, 39].

Адипонектин представляет собой белок, продуцируемый почти исключительно адипоцитами, и дает противовоспалительные эффекты [39]. Интересно, что он имеет некоторую степень структурной гомологии с ФНО- α — цитокином, участвующим в патогенезе ВЗК [39, 40].

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Первыми идентифицированными серологическими маркерами ВЗК были антитела против *S. cerevisiae* (ASCA) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (p-ANCA) [25]. За последние годы эти два сывороточных маркера стали использоваться для дифференциальной диагностики форм ВЗК и показали прогностическую значимость [25, 26]. Наличие положительного ASCA в большей степени ассоциировано с БК, а p-ANCA — с ЯК [27].

Имеются доказательства того, что наличие ASCA связано с тяжелым и рефрактерным течением БК, в то время как p-ANCA-позитивность у пациентов с ЯК, по-видимому, ассоциирована с резистентностью к лечению [28].

Многомерный анализ, проведенный А. Yoshida и соавт., показал, что PR3-ANCA-позитивность связана с невосприимчивостью к анти-ФНО- α агентам (ОШ = 19,29; 95%-ный ДИ: 3,30–172,67; $p = 0,002$) [28]. Похожие результаты получены и в более ранних работах М. Ferrante и соавт., демонстрирующих недостаточный клинический ответ на применение инфликсимаба у пациентов с ЯК и p-ANCA+/ASCA [29]. Обнаружены также первичное отсутствие ответа на анти-ФНО- α и высокий риск стероидной зависимости у пациентов с ЯК и p-ANCA+ [30, 31].

Особого внимания заслуживают работы К.Е. Vurky и соавт., в которых подчеркивается важность применения комплексной клиничко-генетической модели для прогнозирования течения ЯК [32].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют центральную роль дисрегуляции иммунного ответа против микрофлоры кишечника в сочетании с нарушением в работе противовоспалительных или провоспалительных путей в патогенезе ЯК [2, 3]. Аберрантные иммунологические реакции, которые происходят в кишечнике, могут влиять на эпителиальный барьер, повышая его проницаемость для новых антигенов, что приводит к стойкому хроническому воспалению [3]. Предполагается, что как врожденный, так и адаптивный иммунитет участвуют в поддержании гомеостаза кишечника, и в этом процессе задействованы различные воспалительные иммунные клетки, такие как нейтрофилы, CD4+ T-клетки и макрофаги [4].

Нейтрофилы, также известные как полиморфноядерные лейкоциты, являются наиболее распространенными и короткоживущими эффекторными клетками врожденной иммунной системы и обычно становятся первыми лейкоцитами, которые концентрируются в очаге воспаления [41, 42]. При контакте с вторгающимися микробными агентами нейтрофилы адаптируются для выполнения широкого спектра антимикробных функций, таких как фагоцитоз, высвобождение активных форм кислорода, дегрануляция и обра-

зование внеклеточных ловушек нейтрофилов для устранения кишечной микробной инфекции [5, 6].

У пациентов с ЯК наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами с последующей выработкой активных форм кислорода и высвобождением сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы, повреждающих стенку кишечника. При ЯК миграция нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки является признаком воспаления и коррелирует с тяжестью заболевания [1].

Нейтрофилы определяют патогенез ЯК с помощью ряда механизмов, таких как активное разрушение эпителиального слоя и прилежащих тканей путем окислительного и протеолитического повреждения и поддержания воспаления через синтез провоспалительных медиаторов — цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-12, MIF, ИЛ-17, хемокинов, ростовых факторов GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора), M-CSF, G-CSF, медиаторов воспаления семейства HNP и гранулярных энзимов (эластазы, азурицидина, липокалина) [31, 42]. В экспериментальных моделях животных исследования функциональной активности инфильтрата кишки при ЯК указывают на гетерогенность популяции и способности нейтрофилов и моноцитов выступать в качестве регуляторов воспаления через продукцию цитокина TGF- β , а также синтеза аргиназы [31].

Таким образом, нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии заболевания, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки кишечника.

Особого внимания заслуживает рецептор CXCR2, экспрессируемый в нейтрофилах [43]. Это член семейства 7-трансмембранных (связанных с G-белком) рецепторов, имеет высокое сродство к ИЛ-8 и является нативным рецептором для ряда других хемокинов [44]. Доказано, что CXCR2 опосредует хемотаксис нейтрофилов в зонах воспаления и участвует во врожденном иммунитете. Обнаружено, что CXCR2 участвует в ангиогенных эффектах ИЛ-8 в эпителиальных клетках кишечника и становится мощным медиатором рекрутирования нейтрофилов в доклинических моделях артрита, аллергии, респираторных заболеваний и ЯК [44]. Снижение экспрессии CXCR2 в нейтрофилах обнаружено у пациентов с бактериальной инфекцией, оно связано с нарушением миграции в очаги воспаления [44, 45].

В исследовании F. Zhu и соавт. выявлено, что экспрессия CXCR2 повышена в тканях слизистой оболочки толстой кишки и клетках периферической крови у пациентов с активным ЯК. Кроме того, была увеличена экспрессия CXCR2 в нейтрофилах, она положительно коррелировала с активностью ЯК [46]. Ингибирование CXCR2 в нейтрофилах снижало выработку провоспалительных медиаторов, и миграционная способность нейтрофилов была значимо снижена в период ремиссии [46].

Доминирующая роль нейтрофилов в патогенезе ЯК подтверждается в большом количестве исследований. Так, инфильтрация нейтрофильных клеток в слизистую оболочку коррелирует с эндоскопической тяжестью и системными показателями воспаления, такими как уровень СРБ в сыворотке крови [5]. Эндоскопические и гистологические методы, позволяющие контролировать уменьшение или исчезновение нейтрофилов, помогают оценивать эффективность лечения ЯК [2, 3]. Более того, гистологическое улучшение коррелирует с улучшением клинического результата, что позволяет предположить, что гистологическая ремиссия наряду с ее клиническими и эндоскопическими аналогами должна быть конечной терапевтической целью при лечении ЯК [2, 4, 5].

У пациентов с ЯК и другими хроническими нейтрофильными воспалительными заболеваниями также наблюдалось нарушение регуляции апоптоза нейтрофилов [2–4, 6]. Высказано предположение, что это связано с высвобождением антиапоптотических цитокинов, таких как GM-CSF, продлевающий продолжительность жизни гранулоцитов в период воспаления слизистой оболочки [47, 48].

Неконтролируемое накопление нейтрофилов и персистенция в слизистой оболочке кишечника при активном ЯК могут задерживать своевременное разрешение воспаления кишечника, тем самым способствуя хронизации процесса [3].

Нейтрофилы являются важной частью патогенеза ЯК и, следовательно, ценным маркером активности/тяжести заболевания, а также потенциально привлекательной фармакологической мишенью для терапевтического вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES


- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390(10114): 2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020; 75(1): 27–35. [Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I. et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(1): 27–35. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn1219
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В. и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017; 79(3): 3–9. [Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V. et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(3): 3–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/patol20177933-9
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(3): 54–62. [Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O. et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(3): 54–62. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019; 18(4): 7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A. et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019; 18(4): 7–36. (in Russian)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Du L., Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2020; 49(4): 643–54. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.07.005
- Gajendran M., Loganathan P., Jimenez G. et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis. Mon*. 2019; 65(12): 100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004
- Ruiz-Casas L., Evans J., Rose A. et al. The LUCID study: living with ulcerative colitis; identifying the socioeconomic burden in Europe. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 456. DOI: 10.1186/s12876-021-02028-5
- Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10(3): 239–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
- Wei S.C., Sollano J., Hui Y.T. et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) представляет собой заболевание, являющееся результатом сложного взаимодействия генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды, приводящих к нарушению иммунной регуляции с последующим развитием хронического воспаления кишечника. В настоящее время продолжается накопление знаний о влиянии окружающей среды, генетики и микробиоценоза кишечника на развитие и прогрессирование ЯК. Вместе с тем точный механизм заболевания все еще остается неясным.

Наблюдаемый повсеместно рост глобального бремени ЯК стимулирует проведение новых научных исследований, цель которых — изучение предикторов развития и прогрессирования заболевания, определение потенциальных возможностей лечения, понимание профилактики ЯК.

- Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 15(3): 275–89. DOI: 10.1080/17474124.2021.1840976
- Sharara A.I., Al Awadhi S., Alharbi O. Epidemiology, disease burden, and treatment challenges of ulcerative colitis in Africa and the Middle East. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12(9): 883–97. DOI: 10.1080/17474124.2018.1503052
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020; 9(2): 66–73. [Kniazev O.V., Shkurko T.V., Kagramanova A.V. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020; 9(2): 66–73. (in Russian)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020902166
- Ghione S., Sarter H., Fumery M. et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents. *Am. J. Gastroenterol*. 2018; 113(2): 265–72. DOI: 10.1038/ajg.2017.228
- Jones G.R., Lyons M., Plevris N. et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019; 68(11): 1953–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318936
- Ozin Y., Kilic M.Z., Nadir I. et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2009; 18(2): 157–62.
- Mavroudis G., Strid H., Jonefjäll B. et al. Visceral hypersensitivity is together with psychological distress and female gender associated with severity of IBS-like symptoms in quiescent ulcerative colitis. *Neurogastroenterol. Motil*. 2021; 33(3): e13998. DOI: 10.1111/nmo
- Orlanski-Meyer E., Aardoom M., Ricciuto A. et al. Predicting outcomes in pediatric ulcerative colitis for management optimization: systematic review and consensus statements from the pediatric inflammatory bowel disease-ahead program. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 378–402.e22. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.066
- Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. IBSEN Study Group. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am. J. Gastroenterol*. 2007; 102(9): 1955–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01368.x
- Ruban M., Slavick A., Amir A.Z. et al. Increasing rate of a positive family history of inflammatory bowel disease (IBD) in pediatric IBD patients. *Eur. J. Pediatr*. 2022; 181(2): 745–51. DOI: 10.1007/s00431-021-04269-8
- Kuwahara E., Murakami Y., Nakamura T. et al. Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. *J. Gastroenterol*. 2017; 52(2): 185–93. DOI: 10.1007/s00535-016-1209-x
- Quaglio A.E.V., Santaella F.J., Rodrigues M.A.M. et al. MicroRNAs expression influence in ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study for the identification of diagnostic biomarkers. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27(45): 7801–12. DOI: 10.3748/wjg.v27.i45.7801
- Annesse V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol. Res*. 2020; 159: 104892. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104892

23. Amcoff K., Joossens M., Pierik M.J. et al. Concordance in anti-OmpC and anti-I2 indicate the influence of genetic predisposition: results of a European study of twins with Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*. 2016; 10(6): 695–702. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw021
24. Halfvarson J., Ling Lundström M., Lampinen M. et al. Genetic and shared environmental risk factors do not lead to eosinophil activation in healthy twins of IBD patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(10): 1163–70. DOI: 10.1080/00365521.2020.1804994
25. Mizuochi T., Arai K., Kudo T. et al. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36(6): 1538–44. DOI: 10.1111/jgh.15296
26. Xu Y., Xu F., Li W. et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2020; 55(7): 806–13. DOI: 10.1080/00365521.2020.1781926
27. Kim M.J., Kim E., Kang B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in pediatric Crohn's disease patients without mucosal healing is a useful marker of mucosal damage. *Gut Liver*. 2021; 15(5): 763–70. DOI: 10.5009/gnl20212
28. Yoshida A., Matsuoka K., Ueno F. et al. Serum PR3-ANCA is a predictor of primary nonresponse to anti-TNF- α agents in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Intest. Dis.* 2021; 6(2): 117–22. DOI: 10.1159/000515361
29. Joossens S., Vermeire S., Peeters M. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7(1): 8–15. DOI: 10.1097/00054725-200102000-00002
30. Chen Y., Cui W., Li X. et al. Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2021; 12: 761981. DOI: 10.3389/fimmu.2021.761981
31. Jacobs J.P., Goudarzi M., Singh N. et al. A disease-associated microbial and metabolomics state in relatives of pediatric inflammatory bowel disease patients. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2(6): 750–66. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.06.004
32. Burke K.E., Khalili H., Garber J.J. et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24(8): 1840–8. DOI: 10.1093/ibd/izy083
33. González-Lama Y., Fernández-Blanco I., López-Sanromán A. et al. P028 open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *J. Crohn's Colitis Suppl.* 2007; 1(1): 11. DOI: 10.1016/S1873-9954(07)70040-X
34. Yadav P., Ellinghaus D., Rémy G. et al. Genetic factors interact with tobacco smoke to modify risk for inflammatory bowel disease in humans and mice. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 550–65. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.01
35. Gardenbroek T.J., Eshuis E.J., Ponsioen C.I. et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012; 14(5): 545–53. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02600.x
36. Kaplan G.G., Jackson T., Sands B.E. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(11): 2925–31. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
37. Parian A., Limketkai B., Koh J. et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis. *Gut*. 2017; 66(8): 1390–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311550
38. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 780. DOI: 10.3390/biom9120780
39. Karaskova E., Velganova-Veghova M., Geryk M. et al. Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 4226. DOI: 10.3390/ijms22084226
40. Troelsen F.S., Jick S. Antibiotic use in childhood and adolescence and risk of inflammatory bowel disease: a case-control study in the UK clinical practice research datalink. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26(3): 440–7. DOI: 10.1093/ibd/izz137
41. McGovern D.P., Kugathasan S., Cho J.H. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015; 149(5): 1163–76.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.001
42. Ramos G.P., Papadakis K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(1): 155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.01
43. Spaendonk H.V., Ceuleers H., Witters L. et al. Regulation of intestinal permeability: the role of proteases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2106–23. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106
44. Ha H., Debnath B., Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*. 2017; 7(6): 1543–88. DOI: 10.7150/thno.15625
45. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A. et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand. J. Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125–35. DOI: 10.1080/00365521.2016.1235224
46. Zhu F., He H., Fan L. et al. Blockade of CXCR2 suppresses proinflammatory activities of neutrophils in ulcerative colitis. *Am. J. Transl. Res.* 2020; 12(9): 5237–51.
47. Langhorst J., Boone J., Lauche R. et al. Faecal lactoferrin, calprotectin, PMN-elastase, CRP, and white blood cell count as indicators for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: post hoc analysis of a prospective clinical trial. *J. Crohn's Colitis*. 2016; 10(7): 786–94. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw044
48. Dinallo V., Marafini I., Di Fusco D. et al. Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *J. Crohn's Colitis*. 2019; 13(6): 772–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy215 

Поступила / Received: 11.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2022