

4. Козлов М.Я., Цветков Э.А. // Диагностика и реабилитация при заболеваниях верхних дыхательных путей / Сб. науч. трудов. – СПб, 1992. – С. 139-147.
5. Неробеева А.Н., Садовникова Л.Б., Данилин Н.А. // Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии / Материалы III междунар. конф. – Видное. – 1994. – С. 103.
6. Чирешкин Д.Г., Дунаевская А.М., Тимен Г.Э. // Лазерная эндоскопическая хирургия верхних дыхательных путей. – М., 1990.
7. Чирешкин Д.Г., Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К. // Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии / Матер. III междунар. конф. – М.–Видное, 1994. – С. 239-240.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

*А.Р.Златкина, Е.А.Белоусова, К.В.Беззубик, Н.А.Морозова,
Т.С.Мишуrowsкая, И.В.Никулина, Н.В.Никитина*
МОНИКИ

Воспалительные заболевания кишечника, к которым по международной номенклатуре относят язвенный колит и болезнь Крона, – это тяжелая патология, которой страдают люди молодого трудоспособного возраста [3]. Несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология и патогенез остаются неизвестными, поэтому не существует, по сути дела, этиотропной терапии этих заболеваний. Отсутствуют объективные, количественные критерии для выбора терапии, лечение назначается эмпирически, методом последовательного подбора препаратов, доз и сроков [2, 3, 7]. Около 30% больных резистентны к проводимой терапии. Это приводит к развитию тяжелых, часто опасных для жизни осложнений и инвалидизации больных. Именно этот факт является стимулом для постоянного изучения новых звеньев патогенеза, поиска достоверных критериев оценки тяжести, активности и прогноза воспалительных заболеваний кишечника, а также изучения общих эпидемиологических тенденций динамики заболеваемости и частоты осложнений во всем мире. Подобный подход позволяет определить показания к выбору того или иного метода лечения и существенно повысить его эффективность.

В развитии воспалительных заболеваний кишечника большое значение имеет генетический фактор [3, 14, 15]. Генетическая детерминированность подтверждается высокой семейной частотой заболеваемости [4, 9], большими различиями в распространенности язвенного колита и болезни Крона в разных странах и разных этнических группах [6, 9, 10, 13] и связью этих заболеваний с различными антигенами главного комплекса гистосовместимости – HLA-системой [15]. Хорошо известно, что HLA-фенотип различен у людей разной этнической принадлежности, поэтому закономерно, что набор HLA-антигенов у больных воспалительными заболеваниями кишечника также различен в регионах мира [18]. Это, кстати, объясняет принципиально разную частоту воспалительных заболеваний кишечника. Так, например, в Израиле установлена связь язвенного колита с HLA B35 [4, 18], при этом там отмечен один из самых высоких уровней заболеваемости в мире [10, 14]. Подобных наблюдений можно привести достаточно много [4, 6].

Таким образом, прослеживается четкая связь между этнической принадлежностью, распространенностью и HLA-фенотипом больных воспалительными заболеваниями кишечника. Эта взаимосвязь делает необходимым комплексное изучение эпидемиологических и генетических особенностей больных с данной патологией во всех странах. HLA-типирование рассматривается как информативный метод, позволяющий идентифицировать генетические маркеры предрасположенности к развитию заболеваний. В России подобных исследований до сих пор не проводилось.

В настоящее время в развитии язвенного колита и болезни Крона ведущую роль отводят нарушениям иммуногенеза [1, 8, 16]. Предполагается, что извращенные иммунные реакции, приводящие к развитию неспецифического иммунного воспаления в слизистой кишечника, зависят от особенностей HLA-фенотипа, поскольку гены HLA-системы тесно связаны с генами иммунного ответа [8, 16]. В этой связи широко изучаются различные иммунорегуляторы и медиаторы, участвующие в процессе воспаления. Детальное изучение механизмов воспаления позволяет не только создавать новые группы лекарственных препаратов, но и модифицировать уже существующие методы лечения [2, 7, 11].

Язвенный колит считается предраковым заболеванием. Риск развития рака толстой кишки при язвенном колите в 7-20 раз выше, чем в общей популяции, в зависимости от длительности заболевания [3, 19]. Особенностью рака толстой кишки при язвенном колите является то, что он развивается на фоне хронического воспаления, которое затрудняет оценку основного морфологического признака дисплазии. Поэтому одним из важных направлений в изучении язвенного колита является поиск ранних маркеров малигнизации и оценка скорости пролиферативных реакций эпителия.

В свете сказанного целью исследований, проводимых совместно клиникой гастроэнтерологии и кафедрой терапии МОНИКИ, являются:

- изучение клинико-эпидемиологических особенностей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области для создания унифицированной карты учета больных воспалительными заболеваниями кишечника;
- изучение клинико-генетических особенностей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области, поиск генетических маркеров язвенного колита и болезни Крона для формирования групп риска, выявления возможной генетической гетерогенности и разработка клинико-генетических критериев прогноза этих заболеваний на основании HLA-типирования больных;
- изучение В2-микроглобулина как показателя активности язвенного колита;
- исследование фактора некроза опухолей и определение его диагностической ценности;
- изучение маркеров пролиферации и тканевых эмбриональных антигенов как показателей активности и репарации (пролиферации) слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона и оценка возможности их использования как критериев малигнизации;

– изучение гетерофазного пищеварения и условий формирования энтеральной среды при язвенном колите.

Московская область является идеальной моделью для проведения эпидемиологических исследований, так как по уровню населения соответствует многим европейским странам и сравнительные данные вполне сопоставимы. Кроме того, этот регион имеет единое медицинское подчинение, что позволяет проследить всех выявленных больных в динамике.

Исследование проводили не только по обращаемости больных воспалительными заболеваниями кишечника в МОНИКИ, но и методом активного выявления во всех районах области и ретроспективно по изучению архивных документов как в МОНИКИ, так и в других медицинских учреждениях – НИИ проктологии, Московский городской проктологический центр, больница МПС, областная проктологическая больница – за 16-летний период (с 1981 по 1997г.). Для оценки эпидемиологической картины использовали принятые показатели: распространенность, т.е. число выявленных больных в расчете на 100 000 населения за весь период наблюдения, и заболеваемость, т.е. число вновь заболевших в течение года на 100 000 населения.

Взрослое население Московской области на 1997 год составляет 5 136 361 человек. За 16 лет зарегистрировано 1140 больных воспалительными заболеваниями кишечника, из них 987 больных язвенным колитом и 153 – болезнью Крона (соотношение 7:1, мужчин и женщин 1:1, что в среднем соответствует общемировым тенденциям) [4, 9]. Распространенность язвенного колита в Московской области составляет 19,3 на 100 000 взрослого населения, что соответствует среднеевропейским показателям [4, 9], при этом показатель заболеваемости составляет 1,4 на 100 000 в год и имеет тенденцию к увеличению за последние 6 лет (за предыдущие годы установить показатель заболеваемости не представляется возможным). Это отражает как истинный рост заболеваемости язвенным колитом, так и улучшение его диагностики и выявляемости. С 1991 года в Московской области ежегодно выявляется 8-20 новых больных с данной патологией. Мы полагаем, что эти цифры не окончательные и при дальнейшем проведении исследований будут изменяться в сторону увеличения, так как, по-видимому, выявлены еще не все больные воспалительными заболеваниями кишечника в регионе.

Обращает на себя внимание неодинаковая распространенность язвенного колита в разных районах Московской области. Наиболее высокие показатели выявлены в Подольском, Люберецком районах, городах Долгопрудный, Жуковский (от 40 до 66 на 100 000 взрослого населения), в то время, как в остальных районах этот показатель колебался в пределах 24-35 на 100 000 населения. Причины высокой заболеваемости язвенным колитом в указанных районах требуют дальнейшего тщательного изучения. Составлена карта распространенности язвенного колита по всем районам Московской области.

Эпидемиологические характеристики прослежены по всем основным клиническим параметрам язвенного колита. По сравнению с другими регионами мира [4] в Московской области отмечен высокий процент тяжелых и среднетяжелых форм данной патологии (73,3%), по

протяженности воспалительного процесса в толстой кишке преобладают распространенные (тотальные, субтотальные и левосторонние колиты составляют 64,9%), ограниченные формы чаще встречаются у лиц старшей возрастной группы.

Язвенный колит считается заболеванием молодых людей (средний возраст заболевших 20-40 лет), но в последние годы во многих странах отмечена тенденция к росту заболеваемости в старшей возрастной группе – после 60-65 лет. Поэтому в наших исследованиях был проведен анализ по возрасту начала заболевания. Было установлено бимодальное распределение больных по этому показателю, т.е. выявлено два пика заболеваемости: в возрасте 30-39 лет и 50-59 лет, причем больные, заболевшие в старшем возрасте, имеют некоторые особенности клинической картины заболевания, что требует специальных лечебных подходов.

Распространенность болезни Крона в Московской области по сравнению с язвенным колитом низкая и составляет 3,0 на 100 000 взрослого населения с тенденцией к росту в последние 6 лет. Болезнь Крона с локализацией в толстой кишке встречается в 43,2% случаев, терминальный илеит отмечен у 34,4% больных, сочетанная локализация – у 7%. Преобладает тяжелое течение болезни Крона, которое наблюдается у 55% больных.

Среди больных язвенным колитом и болезнью Крона в Московской области отмечено очень большое число тяжелых кишечных осложнений (41,7%), таких как токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, профузные кровотечения, рак толстой кишки, межкишечные свищи и абсцессы, кишечная непроходимость. Количество осложнений значительно превышает среднеевропейские показатели [19]. Очень высок также уровень летальности: при язвенном колите 6,4%, при болезни Крона – 7,2%.

Эпидемиологический анализ позволил установить, что основной причиной тяжелых осложнений является поздняя диагностика заболеваний. Только у 20-25% больных воспалительные заболевания кишечника диагностируются в течение первого года заболевания, у большинства больных диагноз ставится через 3-5 лет от начала первых симптомов, у 10-12% – через 8 и более лет. Именно у этой группы чаще всего отмечаются тяжелые осложнения.

Причины поздней диагностики воспалительных заболеваний кишечника в Московской области требуют специального изучения, но уже сейчас ясно, что главными из них являются недостаточная осведомленность врачей в клинической картине и вариантах течения язвенного колита и болезни Крона, отсутствие специалистов. Пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в разных районах ведут проктологи-хирурги, инфекционисты, терапевты, в то время, как эти больные должны находиться под наблюдением специально подготовленных врачей-гастроэнтерологов. Кроме того, имеет значение низкая культура больных, которые не обращаются за медицинской помощью при первых симптомах заболевания. Одной из причин осложненных форм воспалительных заболеваний кишечника может быть отсутствие противорецидивного лечения из-за неудовлетворительного обеспечения районов Московской области базисными ле-

карственными средствами, необходимыми при лечении этой тяжелой категории больных.

Такое неблагоприятное эпидемиологическое положение воспалительных заболеваний кишечника в Московской области заставило нас провести дополнительный анализ. Была выделена группа больных язвенным колитом и болезнью Крона (около 300 чел.), постоянно наблюдающихся в МОНИКИ, регулярно госпитализирующихся или наблюдающихся амбулаторно, получающих адекватную противорецидивную пролонгированную терапию. Сравнение эпидемиологических показателей выявило, что в этой группе процент осложненных форм, частота рецидивов и летальность значительно ниже по сравнению с общеобластными показателями. Это объясняется прежде всего наблюдением больных специалистами-гастроэнтерологами.

Таким образом, проведенные эпидемиологические исследования воспалительных заболеваний кишечника в Московской области выявили:

- преобладание распространенных, тяжелых и среднетяжелых форм язвенного колита и болезни Крона с большим числом опасных для жизни кишечных осложнений и высоким уровнем летальности, обусловленными поздними сроками установления диагноза, поздним началом лечения;
- рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника, связанный с поздней диагностикой, отсутствием специально подготовленных медицинских кадров в районах области и своевременного противорецидивного лечения;
- высокую распространенность воспалительных заболеваний кишечника среди городского населения промышленных, экологически неблагоприятных районов Московской области.

Изучение генетических характеристик язвенного колита и болезни Крона в России проводилось впервые методом HLA-типирования больных Московской области, население которой по этнической принадлежности в основном соответствует населению средней России. Принципиально разная частота язвенного колита и болезни Крона в разных странах, различные варианты течения, разная протяженность воспалительного процесса, разный возраст начала заболевания, наличие у ряда больных системных проявлений демонстрируют клиническую гетерогенность воспалительных заболеваний кишечника. Различные клинические формы этих заболеваний могут быть обусловлены различным патогенезом, что, в свою очередь, может иметь разную генетическую основу [5, 15].

Обследовано 150 больных язвенным колитом и 44 больных болезнью Крона, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении МОНИКИ. У всех пациентов определяли HLA-фенотип (антигены классов I и II). Распределение HLA-антигенов изучалось как в общей группе больных язвенным колитом и болезнью Крона, так и в группах, сформированных по следующим признакам: пол, возраст начала заболевания, распространенность воспалительного процесса в толстой кишке. Была использована методика определения HLA-антигенов на лимфоцитах периферической крови с помощью микро-

лимфоцитотоксического теста. Всего определяли 32 антигена класса I и 9 антигенов класса II.

У 150 больных (от 16 до 74 лет) по результатам HLA-типирования выявлена положительная ассоциация с тремя антигенами: Cw4, DR3, DR5. Частота этих антигенов достоверно выше у больных язвенным колитом по сравнению с контрольной группой. Наличие этих антигенов в фенотипе повышает риск развития заболевания (RR). Кроме положительной связи установлена и отрицательная зависимость с двумя антигенами Aw19 и DR4. Антигены Aw19 и DR4 могут играть роль антигенов "защиты" или резистентности к заболеванию и их отсутствие повышает риск реализации генетической детерминанты Cw4, DR3, DR5.

Для фенотипа группы мужчин (62 чел.) характерна высокая частота встречаемости тех же антигенов Cw4, DR3, DR5, что и в общей группе, и прослеживаются те же тенденции к повышению риска развития язвенного колита. В этой же группе обнаруживается та же отрицательная взаимосвязь, что и в общей группе с антигенами Aw19, DR4, а также обращает на себя внимание появление дополнительной ассоциации с антигеном DR2.

В группе больных язвенным колитом женщин (88) характерно достоверное повышение частоты антигена Cw4 и DR5. Ассоциации с антигеном DR3 не выявлено. Отрицательная взаимосвязь у этой части больных также характеризуется снижением встречаемости антигена Aw19 и появлением "новой" отрицательной ассоциации с антигеном A9.

Таким образом, выявлены различия в распределении HLA-антигенов у женщин и мужчин, страдающих язвенным колитом. Наряду с общими HLA-антигенами Cw4 и DR5, для мужчин характерно увеличение частоты встречаемости HLA-антигена DR3 и снижение антигена DR2. У женщин этих особенностей не отмечено, но выявлен дополнительный антиген "защиты" A9. Обнаруженная закономерность наглядно демонстрирует генетические различия у больных язвенным колитом в зависимости от пола.

Язвенный колит традиционно считается заболеванием молодого возраста, болеют, как правило, люди от 20 до 40 лет. Однако в последние годы отмечается тенденция к росту данной патологии в старшей возрастной группе (после 55 лет). В связи с этим была предпринята попытка оценить фенотип у больных с началом заболевания до 55 лет и в более старшем возрасте.

Обследовали группу больных с "ранним" началом заболевания (127 чел.), с "поздним" (23 чел.). Фенотип больных язвенным колитом с началом заболевания до 55 лет характеризуется положительной ассоциативной связью с антигенами Cw4, DR5, A2 и B13, и отрицательной с Aw19 и DR4. Прослеживается закономерность повышения частоты встречаемости антигенов Cw4, DR5, характерных для больных этой патологией, как мужчин, так и женщин. Кроме того, у этой группы больных в фенотипе отмечено повышение частоты антигенов A2 и B13, но эта ассоциация значительно более слабая, чем с антигенами Cw4, DR5. Слабые ассоциации, как правило, не имеют принципиального значения в развитии заболевания.

У больных с началом заболевания после 55 лет отмечено повышение частоты встречаемости антигена DR3. Как было показано выше, антиген DR3 характерен для "мужского" фенотипа больных язвенным колитом. Но 64% больных составили мужчины, поэтому высокая частота HLA DR3 в этой группе может быть следствием преимущественно мужской выборки. По этой причине расценивать этот антиген как генетический маркер для больных язвенным колитом с началом заболевания после 55 лет вряд ли правомочно, хотя формально по уровню X и RR антиген DR3 можно считать специфическим для больных исследуемой группы.

Таким образом, обнаружены различия в HLA-фенотипе для больных язвенным колитом с началом заболевания в возрасте до 55 лет и позднее, что демонстрирует генетическую гетерогенность по этому признаку.

Исследовали особенности HLA-фенотипа у больных язвенным колитом в зависимости от протяженности воспалительного процесса. Группа больных с распространенными формами язвенного колита (левосторонним, тотальным и субтотальным) составила 93 человека. Анализ результатов типирования в этой группе показал очень высокую частоту встречаемости антигенов Cw4, DR5, характерных для больных язвенным колитом в целом. При этом характер распределения был почти полностью идентичен таковому в общей группе. Негативная ассоциация также была установлена с антигеном Aw19, которая прослеживается во всех группах больных язвенным колитом, и дополнительно с HLA-антигеном DR2. По-видимому, антигены Cw4 и DR5, в сочетании с отрицательной ассоциацией HLA Aw19 и DR2, можно с достоверностью считать генетическими маркерами распространенных форм язвенного колита.

При дистальных формах язвенного колита (проктит и проктосигмоидит) установлена статистически достоверная ассоциация с антигеном Bw41, однако следует отметить, что этот антиген встретился только в 10,5%, то есть всего у 6 человек в группе из 57 больных. По такому небольшому числу больных, имеющих в фенотипе антиген Bw41, последний нельзя, по-видимому, считать генетическим маркером дистальных форм язвенного колита, то есть с нашей точки зрения, эта группа не имеет специфического генетического маркера. Достоверного увеличения антигенов Cw4 и DR5 в этой группе не было. Выделение дистальных колитов в отдельную генетическую группу вполне правомерно, однако не по присутствию специфического маркера, а по отсутствию антигенов Cw4 и DR5, что является особенностью их фенотипа. Отрицательная ассоциация при дистальных формах язвенного колита прослеживается как и в общей группе с антигенами Aw19, DR4 и дополнительно с DR1. Нельзя исключить, что риск заболеваемости в группе обусловлен отсутствием в фенотипе еще одного антигена, и может быть именно это является генетической особенностью данной группы.

Различия HLA-фенотипа у больных язвенным колитом с разной протяженностью воспалительного процесса позволяют говорить о его генетической неоднородности по этому признаку.

Анализируя суммарные данные HLA-типирования больных язвенным колитом, можно сделать вывод, что для фенотипа данного заболевания наиболее характерны положительная ассоциация с Cw4, DR5 и отрицательная с Aw19. Этот гаплотип характеризует как группу больных в целом, так и различные варианты течения, в частности, язвенный колит с распространенным воспалительным процессом и молодым возрастом начала заболевания. В то же время, существуют варианты язвенного колита, для которых этот гаплотип не характерен. Это группа больных с дистальным поражением, лица с началом заболевания в пожилом возрасте, а также пациенты с псевдополипозом. На основании полученных данных мы считаем возможным сформулировать положение о так называемой "типичной" или "классической" форме язвенного колита с началом заболевания в молодом возрасте, большой протяженностью воспалительного процесса и, как правило, тяжелым течением. Эта форма имеет генетическую детерминированность по указанному выше гаплотипу. Те варианты заболевания, при которых не обнаружено специфических генетических маркеров, имеют, вероятно, другой патогенез. Таким образом, показана как клиническая, так и генетическая гетерогенность язвенного колита как нозологической формы.

В группе больных болезнью Крона (44 пациента) положительная ассоциативная связь установлена с антигенами A3 и B14. Подобная ассоциация антигенов HLA-системы с болезнью Крона установлена в Англии [15]. Кроме положительной генетической взаимосвязи, установлена и отрицательная связь с антигеном Aw19, так же, как и при язвенном колите. Данный антиген можно считать фактором "защиты" от воспалительных заболеваний кишечника.

Таким образом, проведенные нами исследования по изучению HLA-фенотипа у больных язвенным колитом и болезнью Крона показали, что эти заболевания являются генетически детерминированными. Влияние на особенности клинического течения язвенного колита оказывают такие характеристики, как пол, возраст начала заболевания, протяженность воспалительного процесса, что также генетически обусловлено. Универсальным фактором "защиты" при развитии воспалительных заболеваний кишечника для исследуемой популяции является антиген Aw19.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- язвенный колит и болезнь Крона у больных, проживающих в Московской области, генетически детерминированы: для язвенного колита в фенотипе характерно присутствие HLA-антигенов Cw4, DR3, DR5, для болезни Крона – A3, B14;
- для всех групп больных с язвенным колитом и болезнью Крона характерно отсутствие в фенотипе антигена Aw19. Этот антиген следует расценивать как фактор резистентности к развитию воспалительных заболеваний кишечника;
- выявлена клинико-генетическая гетерогенность язвенного колита по полу (у мужчин и женщин: при наличии общих детерминант Cw4 и DR5, для мужчин характерно наличие DR3, а для женщин – снижение частоты антигена A9); по протяженности воспалительного

процесса (для распространенных форм характерна высокая частота встречаемости антигенов Cw4 и DR5, для дистальных форм специфического генетического маркера не выявлено); по возрасту начала заболевания (с началом заболевания в возрасте до 55 лет характерны антигены Cw4 и DR5, в старшей возрастной группе после 55 лет достоверного генетического маркера не обнаружено).

– выделен “типичный” вариант язвенного колита с распространенным воспалительным процессом и молодым возрастом начала заболевания, характеризующийся положительным гаплотипом Cw4, DR5 и отрицательным – Aw19.

Упорное течение язвенного колита, высокий процент резистентных форм и необходимость длительной противорецидивной терапии заставляют искать более информативные критерии оценки активности воспаления и стабильности ремиссии при этом заболевании. С этой точки зрения обращают внимание на В2-микроглобулин как регулятор иммунных реакций при аутоиммунных заболеваниях.

Мы изучали диагностическую значимость В2-микроглобулина как критерия активности воспаления у 134 больных язвенным колитом. Степень активности воспаления оценивали по принятым эндоскопическим критериям. Концентрацию В2-микроглобулина в плазме определяли радиоиммунным методом. Результаты исследования показали, что при выраженной активности язвенного колита уровень В2-микроглобулина в плазме достоверно выше, чем при низкой активности. В обеих группах концентрации В2-микроглобулина были достоверно выше, чем у здоровых. При достижении клинко-эндоскопической ремиссии у 30 больных содержание В2-микроглобулина нормализовалось, а у 18 оставалось таким же высоким, как и в стадии обострения.

Сопоставление полученных данных показало, что уровень В2-микроглобулина в плазме при язвенном колите отражает степень активности воспалительного процесса. Отсутствие динамики его содержания как в стадии начавшейся ремиссии, так и стадии длительной ремиссии говорит о пролонгированности процесса и о потенциальной возможности рецидива заболевания. В2-микроглобулин считается показателем активации иммунной системы, поэтому его высокие концентрации даже в стадии ремиссии свидетельствуют о постоянно высоком синтезе вследствие антигенной (или аутоиммунной) стимуляции. Сохраняющийся высокий уровень В2-микроглобулина в стадии ремиссии свидетельствует о том, что понятие ремиссии при язвенном колите относительно. Достижение клинко-эндоскопической ремиссии еще не свидетельствует о нормализации морфологической картины и тем более о нормализации иммунорегуляции.

Поэтому уровень В2-микроглобулина в плазме должен быть принят во внимание при подборе пролонгированной противорецидивной терапии. Динамика концентраций В2-микроглобулина в крови у больных язвенным колитом может служить объективным критерием для решения вопроса о необходимости поддерживающей терапии, а при дальнейшей разработке, возможно, и для определения ее сроков и доз лекарственных препаратов.

Активный интерес к изучению механизмов воспаления определил одно из направлений научных исследований – изучение фактора некроза опухолей при язвенном колите и болезни Крона. Этот провоспалительный агент определяет интенсивность общих воспалительных реакций организма – лихорадку, синтез острофазных белков печени, лейкоцитоз и др. [1, 12]. Фактор некроза опухолей считается наиболее активным медиатором, определяющим степень токсемии при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [17].

Исходя из этого мы определяли спонтанную и стимулированную липополисахаридом *E.coli*-продукцию фактора некроза опухолей лейкоцитами у 80 больных воспалительными заболеваниями кишечника.

Результаты исследования показали, что у большинства больных с легким и среднетяжелым течением заболевания спонтанная продукция фактора некроза опухолей мало отличается от показателей у здоровых лиц, а стимулированная продукция значительно возрастает. У больных с тяжелой формой, лихорадкой, интоксикацией, показатели спонтанной и стимулированной липополисахаридами продукции фактора некроза опухолей практически не отличались друг от друга, но были значительно выше показателей у здоровых.

Полученные данные позволяют считать, что при тяжелом течении воспалительных заболеваний кишечника продукция фактора некроза опухолей, определяемая *in vitro* как спонтанная, является, по сути дела, максимально стимулированной эндогенными индукторами, в том числе бактериальными липополисахаридами. При легком течении воспалительных заболеваний кишечника подобной эндогенной индукции не происходит. Это положение необходимо учитывать при назначении лечения и в соответствии с уровнем фактора некроза опухолей видоизменять медикаментозную терапию.

Следует отметить, что у небольшой группы больных (9 человек) с клинически нетяжелым началом атаки язвенного колита спонтанная и стимулированная продукция фактора некроза опухолей была высокой, что, на первый взгляд, противоречило выявленной закономерности. Однако у всех этих больных на протяжении 10-14 последующих дней отмечено резкое нарастание тяжести заболевания. Эти наблюдения свидетельствуют, что, по-видимому, уровень спонтанной продукции фактора некроза опухолей лейкоцитами может служить фактором прогноза тяжести атаки язвенного колита. При высокой спонтанной продукции необходимы превентивные меры, предотвращающие утяжеление состояния (активная противовоспалительная, антибактериальная, дезинтоксикационная терапия), даже если по характеру клинического течения в момент наблюдения эти меры не предусмотрены.

Язвенный колит считается потенциально предраковым заболеванием. В качестве критерия малигнизации следует, в первую очередь, оценивать степень пролиферации при разных формах и в разные фазы заболевания. В последние годы установлено, что салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ингибируют клеточную пролиферацию. Существует точка зрения о возможности профилактики рака с помощью НПВС. Эта гипотеза тем более интересна применительно к язвенному колиту, так как заболева-

ние имеет злокачественный потенциал, а в качестве базисных препаратов для его лечения используются аminosалицилаты (производные 5-АСК), по механизму действия близкие к НПВС. С другой стороны, определение степени пролиферативной активности толстокишечного эпителия важно при резистентных к лечению и непрерывных формах язвенного колита, так как по этому критерию можно оценить скорость и характер репаративных реакций.

В связи с вышесказанным, одним из направлений научных исследований клиники гастроэнтерологии была оценка степени пролиферации толстокишечного эпителия по определению индекса метки ядерного антигена клеточной пролиферации (PCNA) у больных язвенным колитом с различной степенью активности воспаления до и после лечения препаратами 5-АСК (мезалазином-салофальком). Исследование проводили иммуногистохимическим методом с помощью мышиных моноклональных антител.

Была обнаружена прямая зависимость между степенью активности воспаления и индексом PCNA. После 4-6 недель лечения салофальком индекс PCNA снижался в сравнении с исходными показателями в тех случаях, когда было достигнуто улучшение или ремиссия язвенного колита. В случаях неэффективного лечения индекс PCNA оставался прежним. У больных с резистентной к салофальку и кортикостероидам формой заболевания исходный индекс PCNA был очень низким, значительно ниже, чем в других случаях.

Полученные данные свидетельствуют о том, что:

- скорость пролиферации колоноцитов при язвенном колите зависит от степени активности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки;
- пролиферативная активность эпителия снижается при лечении аminosалицилатами (салофальком);
- при резистентных формах язвенного колита отмечена низкая пролиферативная активность толстокишечного эпителия, чем, по-видимому, обусловлено отсутствие репарации.

Учитывая влияние аminosалицилатов на процесс пролиферации, их не следует применять у больных с низким индексом PCNA, это может замедлить репарацию ткани.

Высокий риск развития рака толстой кишки при язвенном колите диктует необходимость поиска достоверных критериев прогнозирования и диагностики ранних стадий малигнизации и выделения группы риска развития рака толстой кишки у этой категории больных. С этой точки зрения привлекает внимание изучение экспрессии тканевых эмбриональных антигенов (раково-эмбрионального антигена – РЭА и трофобластического глобулина – ТБГ) в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите и оценка возможности их использования в качестве ранних маркеров малигнизации при этом заболевании.

Обследовано 42 больных язвенным колитом с разной степенью активности воспаления и тяжести заболевания. РЭА и ТБГ определяли в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител. Результаты исследований показали, что у больных с низкой активностью воспаления и легким течением заболевания характер экспрессии РЭА не

отличается от экспрессии в нормальной слизистой оболочке толстой кишки. При высокой активности и тяжелом течении характер экспрессии РЭА изменяется по типу эмбрионального. РЭА выявляется на всем протяжении кишечных крипт, в отдельных компонентах стромы, что типично для фетальной кишки и рака толстой кишки.

Изучение экспрессии ТБГ, являющегося плацентарным протеином, синтезирующимся трофобластами в хорионе, показало, что при низкой активности и легком течении язвенного колита ТБГ в слизистой оболочке толстой кишки не обнаруживается. При высокой активности процесса и тяжелом течении заболевания ТБГ обнаруживается в клеточных элементах стромы слизистой оболочки и в наиболее тяжелых случаях распространяется внутриэпителиально. Подобная же картина наблюдается при раке толстой кишки.

Таким образом, характер экспрессии РЭА и ТБГ при язвенном колите с высокой степенью активности воспаления подобен тому, который встречается при раке толстой кишки и в кишке плода. Исследование РЭА и ТБГ в слизистой оболочке толстой кишки может быть предложено для выделения групп риска развития рака толстой кишки при язвенном колите.

Несмотря на серьезные фундаментальные разработки в области физиологии и патологии пищеварения и всасывания, многие вопросы, касающиеся процесса пищевых субстратов в полости – полостное пищеварение, остаются неясными до настоящего времени. Известно, что начальный гидролиз питательных веществ начинается в полости рта. Углеводы деполимеризуются под воздействием слюнной амилазы, жиры – подъязычной липазы. Первичный гидролиз крупномолекулярных соединений белка начинается лишь в желудке под воздействием пепсинов, активизируемых желудочной соляной кислотой. Дальнейшая дегидратация пищевых субстратов до ди-, олигомерных соединений под воздействием различных панкреатических ферментов происходит в полости тонкой кишки – полостное пищеварение. Описанный механизм ферментно-субстратного соответствия обеспечивает полный гидролиз пищевых веществ до мономеров, способных всасываться во внутреннюю среду организма.

В современной модели естественного пищеварения наибольшее внимание исследователей привлекает структурная организация полостного пищеварения, поскольку гидролиз питательных веществ происходит в различных реакционных зонах: в плотной фазе химуса, в жидкой фазе химуса (или тощакового сока), на границе со слоем слизистых наложений, интимно покрывающих внутреннюю поверхность пищеварительного тракта.

Плотная фаза химуса связана с механизмом флокулообразования. В физиологических условиях пищеварения закисление слабощелочной среды двенадцатиперстной кишки (рН 6.5-7.1) поступающим в нее кислым желудочным содержимым (рН 1.8-3.1) сопровождается образованием флокулярного коацервата, сорбирующего на себе значительные количества панкреатических ферментов: почти весь химо tripsин, 96% трипсина, 50% альфа-амилазы, 70% липазы, 30% моноглицеридлипазы. Благодаря такой высокой концентрации, активность ферментов в плотной фазе химуса на 1-2 порядка выше, чем в

дуоденальной среде, не подвергшейся закислению. Взаимное протекание двух процессов: с одной стороны – флокулообразование (в интервале pH 5.1-3.5), с другой – гистеризис (растворение флокул в интервале pH 5.7-8.0) с десорбцией иммобилизованных ферментов обеспечивает не только фермент-субстратное соответствие, но и дистантное полостное гетерофазное пищеварение (Ю.М.Гальперин, П.И.Лазарев, 1986; Т.З.Иванова, 1981 и др.).

В реальных условиях на заключительных этапах многоступенчатого процесса пищеварения в полости кишки формируется энтеральная среда, характеризующаяся относительным постоянством концентраций питательных веществ, pH и осмотического давления. Процесс гомеостатирования энтеральной среды определяет пропорциональность всасывания всех классов питательных веществ в кровь.

По нашим данным, при язвенном колите в большей мере нарушены процессы переваривания, чем всасывания: гидролиз белка снижен на 35%, углеводов – на 55%. По данным пристеночного пищеварения выявлено выраженное снижение сорбции фермента (фракция ЕД ниже нормы на 40-55%). Установление факта “уклонения” ферментативной активности в жидкую фазу (золь) и отсутствие положительного эффекта заместительной ферментной терапии у части больных язвенным колитом явилось косвенным признаком возможных нарушений матричной структуры флокул, а следовательно и самого механизма флокулообразования (А.А.Вазина, Л.А.Железная, 1982, 1986).

С целью уточнения роли гликопротеинов в развитии малабсорбции рентгенологическим методом малоугловой дифракции с тороидальной фокусировкой (“Baird and Totlack”, Англия) исследован тощачовый дуоденальный сок у 10 больных язвенным колитом. Плотную фазу сока, полученную методом центрифугирования, затягивали в капилляр, концы которого запаивали. В качестве источника излучения Си-K с длиной волны 0.154 нм использован генератор с вращающимся анодом GX-6 (“Elliott Automation”, Англия) с размером фокусного пятна 2x0.2 мм. Получаемые от тощачового сока рентгенограммы регистрированы на пленку РМ-1. Время экспозиции 3-10 часов. Исследование выполнено в Лаборатории биофизики ИТЭБ ПНЦ РАН (Л.А.Железная).

Впервые установлено, что при язвенном колите дифракционная картина флокул кишечного сока существенно отличается от нормы. У здорового человека она представлена девятью рентгенологическими рефлексами на уровнях от 0.9 до 9.0 нм в виде тонких и четких колец шириной в 0.3 мрад. У больных язвенным колитом отмечено полное отсутствие рефлексов в диапазоне от 6.6-8.04 и 9.5 нм. Это свидетельствовало о нарушениях структуры флокул, что отрицательно сказывалось на процессах сорбции ферментов с развитием нарушений гидролиза в полости и гомеостатирования ЭС (установленных нами ранее).

Проведена коррекция нарушенных процессов флокулообразования с помощью ферментов, иммобилизованных на искусственной гликопротеиновой матрице, препаратом “Флокозим” в виде монотерапии при синдроме малабсорбции I-II степени в комплексе со средствами базисной терапии и энтеральным зондовым питанием химусо-

подобными средами. В результате установлено полное восстановление структуры флокул с девятью рефлексам, как по межплоскостным расстояниям, так и по мощности рефлексов. Это находило свое выражение в улучшении процессов гидролиза, быстром исчезновении гиповолемии, эндотоксемии на 4-6-е сутки, разрешении диареи.

Таким образом, в ходе проведенных исследований изучены эпидемиологические характеристики и тенденции развития воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Создана унифицированная карта учета больных язвенным колитом и болезнью Крона, которая внедрена в некоторых районах Московской области и может быть рекомендована для использования в любом регионе. На основе полученных данных выявлена необходимость углубленного изучения экологических условий в районах с наиболее высокой заболеваемостью. Поздняя диагностика, большое число осложнений и высокая летальность воспалительных заболеваний кишечника ставят вопросы специальной подготовки врачей и обеспечения районов Московской области необходимыми лекарственными препаратами.

Изучение HLA-фенотипа больных воспалительными заболеваниями кишечника позволило выявить генетически зависимые и генетически независимые варианты течения язвенного колита. Установлена клинко-генетическая гетерогенность язвенного колита как нозологической формы, что предполагает разные механизмы иммунотенеза и разные лечебные подходы.

HLA-типирование населения может быть использовано для формирования групп риска заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника и повышенного риска заболеваемости среди ближайших родственников в семьях, где есть больные язвенным колитом и болезнью Крона.

Обнаружение определенных генетических маркеров для разных форм язвенного колита может быть рекомендовано для прогнозирования вариантов течения и определения правильной лечебной тактики.

На основе изучения B2-микроглобулина, фактора некроза опухолей и PCNA при язвенном колите установлены новые критерии, которые необходимо учитывать при оценке активности, тяжести и прогноза заболевания для назначения дифференцированного адекватного лечения.

Изучение тканевых эмбриональных антигенов позволяет рекомендовать их для формирования групп риска рака толстой кишки при язвенном колите.

Комплексное изучение клинко-эпидемиологических, клинко-генетических особенностей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области, изучение новых аспектов патогенеза и разработка на их основе достоверных критериев оценки течения и прогноза заболеваний позволили значительно повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. // Международные медицинские обзоры. – 1993, N.5. – С.378-386.
2. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Мишуровская Т.С., Морозова Н.А. // Проблемы гастроэнтерологии. – Смоленск, 1995. – С.20-23.
3. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. М., 1994. – 334 с.
4. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб., 1995. – 288 с.
5. Belousova E.A., Morozova N.A., Serova L.D., Zlatkina A.R. // Gut. – 1996. – P.170-429.
6. Calkins B.M., Mendeloff A.I. // Epidemiol.Rev.–1986.– N.8.– P.60-91.
7. Dalton H.R., Jewell D.P. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P. 327-348.
8. Dalton H.R., Jewell D.P. // Inflammatory Bowel Disease. Corona, Astra, 1993. – P. 125-147.
9. De Dombal F.T. // Inflammatory Bowel Diseases, 2nd ed. Oxford Medical Publications, 1993. – P.96-126.
10. Fireman Z., Grossman A., Lilas P. et al. // Am.J.Gastroenterol.– 1989.– V.84.– P.255-258.
11. Goebell H. // Inflammatory Bowel Diseases: New developments and standards. Boston-London, 1994. – P.121-125.
12. Lauritsen K., Laursen L.S., Bukhave K. et al. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.149-170.
13. Mendeloff A.I. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.15-34.
14. Odes H.S., Fraser D., Krawiec J. // Gut.– 1987.–V.28.– P.1630-1636.
15. Pena A.S. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.35-50.
16. Price I.B. // Inflammatory Bowel Diseases. Corona, Astra, 1993. – P.269-294.
17. Reimund J.M., Wittersheim C., Dumont S. et al. // J.Clin.Immunol. – 1996.–V.16, N.3.– P.144-150.
18. Satsangi J., Welsh K.I., Bunce M. et al. // Lancet.–1996.– V.347.– P.1212-1217.
19. Zlatkina A.R., Belousova E.A., Nikulina I.V.// Falk Symposium N 100. – Friburg, 1997. – P.16.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI*, И ЕГО ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*В.А.Исаков, А.Р.Златкина, Н.В.Никитина, Л.Е.Гуревич,
О.С.Домникова, Л.В.Кудрявцева, Е.С.Иевлева, Г.А.Романов,
С.Г.Терещенко, Н.М.Хомерики*
МОНИКИ

За последние 10 лет принципы лечения язвенной болезни кардинально изменились. Основой этих поистине революционных изменений стало открытие бактерии *Helicobacter pylori* (HP), которая в настоящее время считается возбудителем хронического гастрита и, как полагает большинство исследователей, принимает важнейшее участие в патогенезе язвенной болезни, мальтомы и рака желудка [1].

Эпидемиологические данные, полученные в различных странах мира, свидетельствуют о том, что практически 100% язв в двенадца-