

**В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова, Ю.А. Емельянова\***

ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, Омск, Россия

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНУЮ ДИАГНОСТИКУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**V.I. Sovalkin, G.R. Bikbavova, Yu.A. Emel'yanova\***

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

## THE MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF ULCERATIVE COLITIS (LITERATURE REVIEW)

### Резюме

Основной теорией патогенеза воспалительных заболеваний кишечника в настоящее время считается активация иммунного ответа к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц. «Золотым стандартом» диагностики язвенного колита является колоноскопия с морфологическим исследованием биоптата. В связи с инвазивностью, сложностью в подготовке и проведении, высокой стоимостью эндоскопического исследования, существует потребность в применении лабораторных биомаркеров язвенного колита, с помощью которых можно выделить группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию. В обзоре освещается современный взгляд на патогенез заболевания, специфические лабораторные биомаркеры в диагностике язвенного колита, для мониторинга эффективности проводимой терапии, в качестве предикторов тяжелого течения язвенного колита, прогнозирования терапевтического ответа и раннего выявления рецидива.

**Ключевые слова:** язвенный колит, лабораторные маркеры

**Для цитирования:** Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНУЮ ДИАГНОСТИКУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2017; 7(4): 252 - 259. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259

### Abstract

The basic theory of the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is currently considered a violation of immune activation and immune response against its own antigens to the intestinal flora in genetically predisposed individuals. "The gold standard" diagnosis of UC is colonoscopy with biopsy morphological study. Due to the invasiveness, complexity in the preparing and conducting, the high cost of endoscopy there is a need in the application of laboratory biomarkers UC, with which you can select a group of persons subject to an in-depth examination of the instrumental. The review highlights the modern view of the pathogenesis of the disease, the ability to use a variety of laboratory biomarkers in the diagnosis of UC, for monitoring the effectiveness of the therapy, as predictors of severe course of UC, therapeutic response prediction and early detection of recurrence.

**Key words:** ulcerative colitis, laboratory markers

**For citation:** Sovalkin V.I., Bikbavova G.R., Emel'yanova Yu.A. THE MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF ULCERATIVE COLITIS (LITERATURE REVIEW). Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 252 - 259. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259

ASCA — манановый полисахарид клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae*, miR — микроРНК, PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные структуры, pANCA — перинуклеарный нейтрофильный антиген, TLR — Toll-подобные рецепторы, АМП — антимикробные пептиды, БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГКС — глюкокортикостероиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ — интерлейкин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФКП — фекальный кальпротектин, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа, ЯК — язвенный колит

\*Контакты/Contacts. E-mail: neganova.y@mail.ru

## Распространенность, предрасполагающие факторы и патогенетические аспекты язвенного колита

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, проявляется тенезмами, диареей с кровью и слизью [13]. У части больных могут присутствовать и внекишечные проявления (артропатии, поражения кожи, глаз, первичный склерозирующий холангит и др.). Клиническое течение заболевания непредсказуемо: у ряда пациентов имеет место чередование периодов обострения и ремиссии, а у других — непрерывно рецидивирующее течение [47]. Морфологически для ЯК характерно нарушение архитектоники крипт, их атрофия, наличие хронического воспалительного инфильтрата и язв. Характерными признаками ЯК являются воспалительные псевдополипы, сохраняющиеся в большинстве случаев во время ремиссии болезни.

Первый пик заболеваемости ЯК приходится на возраст 15-30 лет, второй — в 50-70 лет [12]. Исследования указывают на одинаковое количество больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) среди женщин и мужчин. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-20 случаев (на 100 тысяч населения), и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [35]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Московской области, частота ЯК в европейской части нашей страны соответствует 20,4 на 100 тысяч населения [41]. Наиболее высокие показатели распространенности ВЗК отмечаются в экономически развитых странах Северной Америки [30]. Высокая заболеваемость ВЗК в Скандинавии [28], Великобритании [45], в то время как в Восточной Европе остаётся на более низком уровне [21]. Различные данные по частоте ЯК в мире объясняются доступностью проведения эндоскопического исследования в том или ином регионе, уровнем осведомленности врачей о данной нозологии, генетической предрасположенностью, особенностями питания, образом жизни и, безусловно, методологией проведения эпидемиологических исследований.

Значимыми факторами в генезе ЯК являются прием нестероидных противовоспалительных препаратов, пероральных контрацептивов, высокий гигиенический уровень в детстве, непереносимость лактозы, употребление в больших количествах рафинированных углеводов, обсуждается роль искусственного вскармливания и психологического стресса. Известно, что аппендэктомия в молодом возрасте оказывала профилактический эффект в отношении развития

ЯК [59]. Важное место среди факторов окружающей среды отводится курению. Курение предотвращает появление ЯК, но способствует возникновению БК. Существует мнение, что отказ от курения может привести к развитию ремиссии БК, и, напротив, к обострению ЯК [46].

По мнению большинства ученых, в патогенез ЯК вовлечены генетические, иммунологические и бактериальные механизмы [4, 39]. Обсуждается участие микрофлоры кишечника в патогенезе ЯК. У лиц, страдающих ВЗК, изменяется соотношение нормальных и патогенных кишечных бактерий. При ЯК имеет значение изменение метаболизма или вирулентных свойств комменсальных бактерий [10, 22, 26].

Кишечная палочка (*E. coli*) — граммотрицательные палочковидные бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека. Помимо симбиотических штаммов, существуют клоны, обладающие вирулентными свойствами. Более 100 «энтеровирулентных» типов *E. coli* объединены в 4 класса: энтеропатогенные (ЕРЕС), энтеротоксигенные (ЕТЕС), энтероинвазивные (ЕИЕС) и энтерогеморрагические (ЕНЕС). Патогенные штаммы *E. coli* проявляют адгезию к слизистой оболочке кишечника, проникают в эпителиальные клетки и производят энтеротоксины и цитотоксины. Исследования адгезии на слизистой оболочке патогенных штаммов *E. coli* в генезе ЯК являются спорными. Ряд исследований демонстрирует, что патогенные штаммы кишечной палочки обнаруживаются лишь в небольшом количестве образцов ткани больных ЯК [36]. По мнению других авторов, вирулентные штаммы *E. coli* участвуют в патогенезе ЯК [32]. Третья точка зрения: не все патогенные штаммы *E. coli* ассоциированы с ЯК [15]. По данным ряда исследований, известно, что токсин *Clostridium difficile* связан с обострением ВЗК [44]. Бактероиды вульгатус (*Bacteroides vulgatus*) входят в состав микрофлоры толстой кишки здорового человека, при ВЗК обнаруживаются в повышенной концентрации и выделяют ферменты, расщепляющие муцин [19]. Дисбаланс микрофлоры приводит к повышенной продукции бактериями сероводорода, блокирующего метаболизм короткоцепочечных жирных кислот в эпителии толстой кишки, что приводит к энергетическому голоданию эпителия и является одним из важных аспектов патогенеза ЯК [17, 18, 42].

Известно, что антимикробные пептиды (АМП) играют основную роль в защите макроорганизма от инфекционных агентов. Установлены два типа АМП — дефензины и кателицидины. Выделяют  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -дефензины, значение которых в противомикробном иммунитете подтверждается их высоким уровнем содержания в циркулирующих нейтрофилах [4]. При увеличении содержания  $\alpha$ -дефензина в сыворотке более 312 нг/мл,  $\beta$ -дефензина в копрофильtrate более

213 нг/г и кальпротектина в кале более 232 мкг/г риск рецидива ЯК повышается [3].

В последние годы активно обсуждаются возможности терапии ВЗК пробиотиками. Одним из основных механизмов действия пробиотиков считается их конкуренция с патогенной микрофлорой. К примеру, *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum* 299V конкурируют с энтерогеморрагическим штаммом *E. coli* O157 H7 [31]. Пробиотики, стимулируя выработку масляной кислоты, повышают экспрессию белков теплового шока, которые, в свою очередь, оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку модуляторов воспаления. Значительное количество зарубежных исследований, посвящено применению в терапии ВЗК пробиотического комбинированного препарата VSL#3, состоящему из 4 штаммов *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*), 3 штаммов *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*) и штамма *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. VSL#3 был исследован в 2 неконтролируемых и 3 рандомизированных контролируемых испытаниях. В неконтролируемых исследованиях при средней степени активности ЯК применение VSL#3 позволяет достичь клинической ремиссии у половины больных и способствует сокращению клинической активности заболевания. Изменения индекса эндоскопической активности оказались одинаковыми в группах VSL#3 и плацебо [50, 54].

Kruis и соавт. в 1997 и 2004 годах в двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях сопоставляли эффективность терапии *E. coli* Nissle 1917 и 5-АСК (1,5 г). Авторы сделали вывод, что применение *E. coli* Nissle 1917 эффективно в поддержании ремиссии язвенного колита, как и месалазин [27].

В 2007 году Mallon провел [34] Кокрановский систематический обзор и метаанализ продемонстрировавший нецелесообразность применения пробиотиков при обострении язвенного колита, согласно которому включение пробиотиков в терапию атаки ЯК не повышает вероятность достижения ремиссии, но может снижать клиническую активность ЯК.

Доказательные данные об эффективности пробиотиков сложно применить в практике. Дальнейшее понимание этиологии и патогенеза ВЗК, биологического эффекта различных штаммов бактерий будут способствовать созданию эффективных пробиотических препаратов.

Детальный взгляд на патогенез ВЗК указывает, что врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур (РАМП) и приводит к изоляции и выведению патогенов, активации специфического

приобретенного иммунитета [6]. Врожденная иммунная система распознает РАМП через экспрессию образ (паттерн) — распознающих рецепторов, к которым относятся NOD-рецепторы, маннозолектиновые рецепторы и Toll-подобные рецепторы (TLR). Они способны различать липополисахариды, липопротеины, ДНК, РНК бактерий и вирусов, а также другие РАМП-структуры микроорганизмов. Подавление активности TLR с помощью лекарственных препаратов является одним из новых направлений в лечении ВЗК. На 11 Конгрессе Европейской организации по изучению БК и ЯК (ECCO-2016) доложено о III фазе испытаний DIMS0150 агониста TLR9. Исследование COLLECT представило доказательства того, что местное введение агониста DIMS0150 TLR 9 вызывает эндоскопическую и гистологическую ремиссию у пациентов с тяжелой атакой и атакой средней степени тяжести ЯК [9].

Генетические факторы, участвующие в воспалительных и иммунных механизмах, играют важную роль в патогенезе ВЗК. Наследственная информация зашифрована в виде последовательности нуклеотидов в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Ключевое направление реализации генетической информации в клетке идет от ДНК к РНК и затем к белку. Примерно 75% ДНК в геноме человека транскрибируются, будучи матрицей для синтеза РНК. Лишь 3% ДНК кодируют РНК, с которой впоследствии будут синтезированы белки [29], т.е. большая часть РНК в клетке является некодирующей. Выдающимся открытием последних десятилетий стало обнаружение нового класса соединений — микроРНК, которые способны влиять на процессы транскрипции ДНК, вызывать деградацию м-РНК на посттранскрипционном уровне, угнетать синтез продуктов гиперэкспрессированных генов. Очевидно, что подавление экспрессии генов с участием микроРНК является универсальным механизмом, широко вовлеченным в большинство внутриклеточных сигнальных путей. Доказано, что микроРНК необходимы для поддержания клеточного гомеостаза и нормального функционирования различных систем, а изменение их экспрессии связано с развитием патологических процессов, включая онкологические, инфекционные, нейродегенеративные и аутоиммунные. Изучение профиля микроРНК (miR) у больных аутоиммунными заболеваниями выявило нарушения их экспрессии [48].

Попытки использовать микроРНК в терапии различных болезней стало следующим этапом в их изучении. В одобренную клиническую практику еще не введены препараты, основанные на микроРНК или взаимодействии с ними. МикроРНК-терапевтические стратегии делятся на искусственное повышение уровня определенных микроРНК и на подавление их экспрессии. Исследования в этом направлении подводят к персонализации медицины, позволяя выявлять недостаток или повышенную

экспрессию различных микроРНК у конкретного пациента. В настоящее время проходят клинические испытания микроРНК, предназначенной для лечения вирусного гепатита С — антагониста miR-122 [43]. Другой пример микроРНК-терапии, достигшей стадии клинических исследований, синтетический аналог miR-34. Онкосупрессорный эффект его исследуют у пациентов с нерезектабельным раком печени (первичным и метастатическим) [46]. Прочие микроРНК-агенты пока находятся на стадии доклинических исследований.

## Лабораторные биомаркеры язвенного колита

Диагноз ЯК устанавливается на основании данных истории заболевания, клинической картины, рентгенологических, эндоскопических и морфологических изменений. Безусловно, инструментальные методы диагностики являются «золотым стандартом» в диагностике ВЗК, но в то же время они имеют недостатки: лучевая нагрузка, инвазивность, необходимость подготовки пациентов к исследованию, в том числе психологическую. Одной из малоинвазивных методик исследования толстой кишки является виртуальная колоноскопия, позволяющая видеть трехмерные изображения толстой кишки с возможностью оценить состояние ее слизистой оболочки [8]. Лабораторные биомаркеры ЯК помогут своевременно выявить группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию, кроме того, лабораторные биомаркеры позволят оценить состояние пациента во время лечения, показать возможный исход заболевания и предполагаемые результаты лечения.

При атаке ЯК отмечают изменения гематологических показателей: лейкоцитоз, повышение содержания нейтрофилов (особенно палочкоядерных), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемия. Количество лейкоцитов увеличивается в острую фазу воспаления, но может изменяться на фоне приема таких препаратов как азатиоприн и глюкокортикостероиды. СОЭ в значительной степени зависит от размеров и количества эритроцитов, а также от других факторов, включая возраст, пол и беременность [37]. Тромбоциты также играют активную роль в воспалительном ответе и считаются важным показателем активности ЯК и болезни Крона (БК). Средний объем тромбоцитов был предложен в качестве потенциального маркера клинической активности заболевания, он обратно пропорционален уровню С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ [25].

В диагностике ЯК отводится важное место простому и информативному исследованию уровня СРБ. В условиях воспаления, инфекции СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6

(ИЛ-6), в меньшей степени — интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ФНО- $\alpha$  [14]. Сывороточная концентрация СРБ в ответ на воспаление или повреждение тканей повышается более уровня 5 мг/л в течение 6 часов, достигая максимума в течение 48 часов. Период полувыведения СРБ в среднем составляет 19 часов. При обратном развитии воспалительной реакции уровень циркулирующего СРБ уменьшается в течение 4–9 часов. Уровень СРБ не зависит от наличия анемии, уровня сывороточных белков. При успешном лечении уровень СРБ снижается в течение нескольких дней, тогда как СОЭ снижается только спустя 2–4 недели. В литературе проводятся сравнения повышения уровня СРБ у пациентов с БК и ЯК: у пациентов с БК значения СРБ выше, чем у пациентов с ЯК, также как и уровень ИЛ-6. Это связывают с тем, что при БК воспаление трансмуральное, а при ЯК воспаление в пределах слизистой оболочкой [23]. Определение СРБ рекомендуется при проведении дифференциального диагноза между функциональными заболеваниями и органической патологией желудочно-кишечного тракта.

Цитокины — это низкомолекулярные белки, которые продуцируются клетками иммунной системы и обеспечивают процесс взаимодействия клеток. ФНО- $\alpha$  — ключевой цитокин в воспалительной реакции при аутоиммунных патологических состояниях. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\beta$ , ИЛ-8 являются основными стимуляторами синтеза белков острой фазы при ВЗК. В исследованиях показано, что в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов ЯК экспрессия провоспалительных цитокинов увеличена [51].

Известно, что у больных ВЗК выявляются повышенные титры антител к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). J. Mallolas и соавт. [33] предположили, что ANCA могут связываться с антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу. В процессе апоптоза «антигены-мишени» для этих антител, расположенные в цитоплазме нейтрофилов, транслоцируются на наружную поверхность мембраны клеток и могут стимулировать продукцию ANCA. В России проводились исследования [7], в ходе которых выяснили, что у больных гормонозависимой/гормонорезистентной тяжелой формой ЯК чаще выявлялся диагностический титр ANCA. Была обнаружена ассоциация положительного титра ANCA с более частым рецидивированием ЯК. Исследование Solberg I.C. выявило ассоциацию диагностического титра ANCA с потребностью в азатиоприне [49] и более высоким риском колэктомии [57] у больных ЯК. Исследование Van Assche G. указывает, что pANCA-положительным пациентам требуется более раннее назначение инфликсимаба [55]. ASCA обнаруживаются у 39-69% пациентов с БК и у 5-15% с ЯК [58].

У больных ВЗК были изучены три серологических маркера, связанные с иммунным ответом на бактерии. Это антитела к порину С мембраны *Escherichia coli* (anti-OmpC), к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину *Clostridium sBir1* (anti-sBir1). Положительный титр anti-OmpC был низким в группе больных ЯК и у здоровых людей (5-11% и 5% соответственно) [40]. Положительные титры Anti-I2 пептида и anti-sBir1 более характерны для БК, чем для ЯК [56]. А-Cbir1 ассоциированы с БК тонкой кишки, с пенетрирующей и фибростенозирующей формами. Таким образом, при подозрении у больного на БК в диагностически сложных случаях может быть успешным исследование ASCA, антител к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину *Clostridium sBir1* (anti-sBir1). Авторы другого исследования указывают, что у больных БК с положительными ASCA, anti-OmpC и anti-I2 отмечался лучший ответ на антибактериальную терапию, по сравнению с ASCA, anti-OmpC и anti-I2- негативными.

Как известно, больные ЯК входят в группу риска развития колоректального рака. Представляют интерес исследования биомаркеров рака толстой у больных ЯК. Белок p53 был открыт в 1979 году А. Левиным, Д. Лейном и У. Олдом и получил свое название по молекулярной массе (53 килодальтона). В дальнейшем было доказано, что белок p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей и соответственно ген TP53 является антионкогеном. Доказано, что при повреждении гена TP53 развиваются онкологические заболевания, т. к. недостаточное функционирование белка p53 делает возможным клеточное деление даже при поврежденной ДНК [20]. Сывороточные антитела к p53 были обнаружены у 9,3% пациентов с ЯК. Некоторыми исследователями предлагается включить данный тест в программы наблюдения за больными ЯК.

К настоящему времени доказана положительная роль фекального кальпротектина (ФКП) и лактоферрина в проведении дифференциального диагноза между ВЗК и СРК, подозрении на новообразование кишечника [5]. При ВЗК слизистая оболочка кишки инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами и нейтрофильными лейкоцитами продуцирующими лактоферрин, эластазу, лизоцим, миелопероксидазу и кальпротектин. Из них более стабильными являются лактоферрин и кальпротектин. В 2009 г. J.P. Gisbert с соавт. продемонстрировал, что частота рецидива в последующие 3 месяца у больных ВЗК в состоянии ремиссии составила 30% при увеличенном уровне ФКП и 7,8% при нормальном уровне ФКП; 25% при увеличенном уровне лактоферрина и 10% при нормальном уровне лактоферрина.

МикроРНК — малые (как правило, от 19 до 24 нуклеотидов в длину), некодирующие одноцепочечной

РНК, регуляторы биологических процессов, вызывают деградацию мРНК на посттранскрипционном уровне и угнетают синтез продуктов гиперэкспрессированных генов. МикроРНК обнаружены у человека, животных, растений и вирусов. Всего у 223 видов найдено 35828 зрелых микроРНК, из них в организме человека идентифицировано 2588 микроРНК [2].

Исследования, фокусированные в основном на онкопатологии демонстрируют, что в большинстве случаев изменения уровня микроРНК предшествуют появлению стандартных биомаркеров. Профиль циркулирующих микроРНК коррелирует с профилем микроРНК в тканях. Таким образом, циркулирующие микроРНК обладают прогностическим значением и могут использоваться в качестве неинвазивного биомаркера заболеваний (рак, аутоиммунные заболевания, воспаление, заболевания сердечно-сосудистой системы).

Изменения экспрессии у больных ВЗК циркулирующей микроРНК и микроРНК в слизистой оболочке толстой кишки продемонстрированы в ряде работ. Первое исследование, в котором микроРНК определялись непосредственно в слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК проведено Wu F. и др. в университете Джона Хопкинса в Балтиморе в 2008 году. Проводилось сравнение экспрессии микроРНК у пациентов с ЯК и БК в стадии обострения и ремиссии, синдромом раздраженного кишечника, инфекционным и микроскопическим колитом. При активном ЯК изменялась экспрессия 11 микроРНК (miR-16, miR-21, miR-23a, miR-24, miR-29a, miR-126, miR-195, miR-let-7f, miR-192, miR-375, and miR-422b), особое внимание обращено на изменение экспрессии miR-192. После публикации этого исследования, появились другие работы, целью которых была идентификация микроРНК, определение патогенетической роли микроРНК и выяснение закономерностей экспрессии микроРНК в генезе ЯК и БК [52].

В работе Fasseu M. и др. проведенной во Франции в 2010 году исследовалась экспрессия микро-РНК у пациентов с ЯК (n=8), БК (n=8) и у здоровых людей (n=10). В группе пациентов с ЯК и БК в стадии ремиссии и обострения изменялась экспрессия miR-26a, -29b, -126, -127-3p, -324-3p.

В другом исследовании [24] проводилось сравнение циркулирующей микроРНК и микроРНК в биоптатах из ободочной кишки у 36 пациентов ВЗК и 33 здоровых волонтеров. В периферической крови больных ЯК обнаружено значительное увеличение miR-29a. У больных ЯК экспрессия miR-16 в тканях и в крови коррелировала с активностью заболевания, что указывает на роль miR-16 в качестве биомаркера активности ЯК. По мнению ряда авторов miR-16 регулирует производство медиаторов воспаления, но главная его цель — ФНО- $\alpha$  [53].

Экспрессия miR-155 повышается при ЯК [52], следом увеличивается и синтез ФНО- $\alpha$ . В перспективе ученые планируют использовать этот факт в создании иммуноподавляющей мишени терапии. Изменение уровня miR-155, которое регулирует воспалительные и иммунные реакции, было продемонстрировано в биоптатах слизистой оболочки больных ЯК [41]. В исследование были включены больные ЯК (n=8) и БК (n=8). У больных ЯК было обнаружено, что экспрессия miR-155 приводит к повышению продукции ФНО- $\alpha$  и липополисахаридов, чего не отмечалось у пациентов с БК.

Наиболее значимые достижения в изучении ВЗК ежегодно освещаются на конгрессе Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО). В 2015 году группой авторов [38] доложено об исследовании показателей микроРНК (miR-1290, miR-4508, miR-149-5p) в плазме у отвечающих и не отвечающих на глюкокортикостероиды (ГКС) больных ЯК со среднетяжелой и тяжелой атакой и в группе контроля. Сравнение вышеперечисленных микро-РНК между реагирующими и не реагирующими на ГКС-терапию не показали существенных различий.

На конгрессе ЕССО в 2016 году в секции «Генетика» Н. Wang, S. Zhang, Q. Yu с соавторами предложили исследовать циркулирующий miR-223 в качестве нового биомаркера ВЗК. Исследование сывороточного miR-223 проводилось у больных ЯК (n=50) и БК (n=50) и в группе здоровых людей (n=50). Экспрессия miR-223 увеличилась в 2,2 раза у пациентов с БК и в 2,8 раза у пациентов с ЯК по сравнению с контрольной группой. Уровень сывороточного miR-223 коррелировал с СОЭ и С-реактивным белком при БК и при ЯК.

Таким образом, прогресс в раскрытии роли микроРНК в патогенезе язвенного колита даст возможность использовать их как биомаркеры и предикторы прогноза. В целом, изучение роли микроРНК в регуляции аутоиммунного воспаления при ВЗК может способствовать пониманию патологических процессов и повлиять на развитие стратегий профилактики и лечения этих социально значимых заболеваний.

## Заключение

Резюмируя данные исследований, можно прийти к выводу, что ЯК — это заболевание, возникающее на стыке генетической предрасположенности, воздействия определенных факторов окружающей среды и изменения микрофлоры кишечника. Ни один из этих факторов сам не является достаточным для развития заболевания. Необходимо учитывать, что распространенность ВЗК увеличивается как в эко-

номически развитых, так и в развивающихся странах. В связи с этим нужно своевременно выделять группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию. Результаты исследований с участием большого количества больных ЯК позволили получить информацию о роли доступных на сегодняшний день биомаркеров в определении активности заболевания, в проведении дифференциального диагноза патологии кишечника, прогнозирования терапевтического ответа и раннего выявления рецидива. Включение биомаркеров в протоколы обследования больных ЯК требует дальнейшего изучения. Результаты этих исследований будут способствовать улучшению ранней диагностики ЯК и повышению эффективности лечения ВЗК.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Медицинский академический журнал. 2010; 4:149-160.  
Aleshina, G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., et al. The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. Medical academic journal. 2010; 4: 149-160 [In Russian].
2. Баулина, Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления. Acta naturae. 2016; 8(1/28):23-36.  
Baulina, N.M., Kulakova O.G., Favorova O.O. MicroRNAs: role in the development of autoimmune inflammation. Asta naturae. 2016; 8 (1/28): 23-36 [In Russian].
3. Ильяшенко М.Г. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у больных язвенным колитом, диссертация к.м.н. 2014 год.  
Ilyashenko M.G. Clinical and diagnostic value of antimicrobial peptides in patients with ulcerative colitis, the thesis D.M., 2014 [In Russian].
4. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 4: 69-78.  
Konovich E.A., Halif I.L., Shapina M.V. The immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013; 4: 69-78 [In Russian].
5. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И., и др. Фекальный кальпроктин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 8: 11-16.  
Lazebnik L.B., Guseyn-Zade M.G., Efremov L.I. et al. Fecal kalproktein as a biomarker of the effectiveness of various medical interventions in patients with inflammatory bowel disease. Of experimental and clinical gastroenterology. 2013; 8: 11-16 [In Russian].
6. Фиокки К. Современные патогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Байкальский форум по проблемам воспалительных заболеваний толстой кишки. 2012: 3–70.

- Fiokki K. Modern aspects of pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Baikal Forum on inflammatory diseases of the colon*. 2012; 3-70 [In Russian].
7. Харитонов А.Г., Кондрашина Э.А., Барановский А.Ю., и др. Клинико-иммунологически особенности различных вариантов течения язвенного колита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 3: 22-26.  
Haritonov A.G., Kondrashina E.A., Baranovskii A.Yu., et al. Clinical and immunological features of different variants of the ulcerative colitis. *Clinical Laboratory Diagnostika*. 2013; 3: 22-26 [In Russian].
8. Хомутова Е.Ю., Игнатъев Ю.Т., Скрипкин Д.А., и др. Виртуальная колоноскопия: методика проведения. *Радиология — практика*. 2009; 2: 21-27.  
Homutova E.Yu., Ignatev Yu.T., Skripkin D.A., et al. Virtual colonoscopy: Methodology. *Radiologiya — practice*. 2009; 2: 21-27 [In Russian].
9. Atreya R., Öst A., Admyre C., et al. OP002 Histopathological response and remission after dual topical application of the Toll-like receptor 9 agonist DIMS0150 in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. April 2016; 150(Issue 4, Suppl. 1): S775.
10. Bellavia M., Tomasello G., Romeo M. et al. Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: a working hypothesis. *Medical Microbiology and Immunology*. 2013; 202(6): 393–406.
11. Belousova E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium*. 2006: 31.
12. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 993–100.
13. Campieri M., Gionchetti P. Review Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut*. 2001; 48: 132-135 doi:10.1136/gut.48.1.132.
14. Darlington G.J., Wilson D.R., Lachman L.B. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J. Cell. Biol*. 1986; 103: 787–793.
15. De Cruz P., Prideaux L., Wagner J., et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2012; 18: 372.
16. Di Martino M.T., Campani V., Misso G. et al. In Vivo Activity of MiR-34a Mimics Delivered by Stable Nucleic Acid Lipid Particles (SNALPs) against Multiple Myeloma. *PLoS One*. 2014; 9(2): e90005.
17. Duffy M., O'Mahony L., Coffey J.C., Collins J.K., Shanahan F., Redmond H.P., and Kirwan W.O. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon. Rectum*. 2002; 45: 384–388.
18. Edmond L.M., Hopkins M.J., Magee E.A., and Cummings J.H. The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing and amino acid-fermenting bacteria. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9: 10–17.
19. Fujita H., Eishi Y., Ishige I., et al. Quantitative analysis of bacterial DNA from *Mycobacteria* spp., *Bacteroides vulgatus*, and *Escherichia coli* in tissue samples from patients with inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol*. 2002; 37: 509-516.
20. George P. . p53 How crucial is its role in cancer? *Int. J. Curr. Pharm. Res*. 2011; 3: 19–25.
21. Gheorghe C., Pascu O., Gheorghe L., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004; 16: 1153–1159.
22. Gosiewski T., Strus M., Fyderek K. et al. Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 54(1): 20–27.
23. Gross V., Andus T., Caesar I., et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992; 102: 514–519.
24. Iborra M., Bernuzzi F., Correale C. et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease *Clinical & Experimental Immunology*. 2013; 173(Issue 2): 250–258.
25. Kapsoritakis A.N., Koukourakis M.I., Sfiridaki A. et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 96: 776–781.
26. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., and Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 6 (1): 81–94.
27. Kruis W. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004; 53(11): 1617–1623.
28. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update; *World J. Gastroenterol*. 2006; 12: 75–81.
29. Ling H., Fabbri M., Calin G.A. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2013; 12(11): 847–65.
30. Loftus C.G., Loftus E.V., Harmsen W.S. et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000 *Inflamm. Bowel. Dis*. 2007; 13: 254–261.
31. Mack, D. R. et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am. J. Physiol*. 1999; 276 (4 /1): G941–950.
32. Magdalena Pilarczyk-Zurek, Agnieszka Chmielarczyk, Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology* 2013; 13(1): 61, DOI: 10.1186/1471-230X-13-61.
33. Mallolas J., Esteve M., Rius E. et al. *Gut*. 2000; 47(1): 74–78.
34. Mallon P. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007; 4: CD005573.
35. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In *Inflammatory bowel disease*. Ed. Satsangi J., Sutherland L. Churchill-Livingstone. 2003: 17-28.
36. McMullen L., Leach S.T., Lemberg D.A. Day A.S. Current roles of specific bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Microbiology*. 2015; 1(1): 82-91.
37. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2009; 33 Suppl 3: S158–S173.
38. Naves J.E., Manye J., Loren V., et al. P021 Differential plasma microRNA expression profile in ulcerative colitis patients according to their response to corticosteroids. Abstracts of the 10<sup>th</sup> Congress of ECCO:S87.
39. Ordás I, Eckmann L, Talamini M. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380: 1606–1619.
40. Papp M., Norman G.L., Altorjay I. et al. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J. Gastroenterol*. 2007; 13: 2028–2036.

41. Pathak S., Grillo A.R., Scarpa M. et al. MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015; 47: e164.
42. Pitcher M.C.L., Cummings J.H. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut*. 1996; 39: 1–4.
43. Qiu Z., Dai Y. Roadmap of miR-122-related clinical application from bench to bedside. *Expert Opin. Invest. Drugs*. 2014; 23(3): 347–355.
44. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007 May; 56(5): 610–612.
45. Rubin G.P., Hungin a P., Kelly P.J. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 1553–1559.
46. Shepherd B., Schwartz D.A. Inflammatory bowel disease: diagnostic and treatment options. *Hosp. Physician*. 2005; 41(10): 11–19.
47. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R., Caprilli R., Colombel J., Gasche C., Geboes K. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A: 5A–36A.
48. Singh R.P., Massachi I., Manickavel S. et al. *Autoimmun. Rev*. 2013; 12: 1160–1165.
49. Solberg I.C., Lygren I., Cvanarova M. et al. *Inflamm. bowel dis*. 2009; 15(3): 406–414.
50. Sood A. et al. The probiotic preparation, VSL #3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7(11): 1202–1209, 1209 e1.
51. Strober W., Fuss I.J. Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD, *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1756–1767.
52. Takagi T., Naito Y., Mizushima K. et al. Increased expression of micro-RNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 25 (Suppl. 1): S129–133.
53. Tomankova T., Petrek M., Gallo J. et al. MicroRNAs: emerging regulators of immune-mediated diseases. *Scand. J. Immunol*. 2011. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02650.x.
54. Tursi A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol*. 2010; 105 (10): 2218–2227.
55. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Inflammab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur. J. Pharmacol*. 2009; 623 Suppl 1: S17–S25.
56. Vasiliauskas E. Recent advances in the diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2003; 5: 493–500.
57. Vergara T., Cofré P., Cifuentes S. et al. *Rev. med. chil*. 2006; 134(8): 960–964.
58. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2004; 10: 661–665.
59. Vidal A., Gómez-Gil E., Sans M., Portella M.J., Salamero M., Piqué J.M., Panés J. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 775–781.

A

Статья получена/Article received 08.09.2016 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
18.05.2017 г.

### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции для врачей общей практики (ВОП), терапевтов, кардиологов, неврологов, пульмонологов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей Москвы и Московской области

### «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ВРАЧОМ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ (СЕМЕЙНЫМ ВРАЧОМ)»,

которая пройдет 03 октября 2017 г., 09.00–18.30

**Место проведения:** г. Москва, Поликлиника №1 УДП РФ (пер. Сивцев Вражек 26/28), большой конференц-зал

**Вход:** свободный для специалистов

#### Организаторы

Российская ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ

МПНКО «Ассоциация Молодых Медицинских Специалистов»

Журнал ВАК «Архивъ внутренней медицины»

#### Аккредитация

Программа конференции подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при МЗ РФ для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

#### Электронная регистрация

Предусмотрена предварительная электронная регистрация участников на портале журнала «Архивъ внутренней медицины» ([www.school.medarhive.ru](http://www.school.medarhive.ru))