

DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1306

В.Т. Ивашкин¹, А.Ф. Шептулина¹, К.Л. Райхельсон², Е.А. Лосик¹, К.В. Ивашкин¹, А.В. Охлобыстин¹,
Е.К. Баранская¹, Е.А. Полуэктова¹, О.С. Шифрин¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы

К категории аутоиммунных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относят заболевания с иммунологическими механизмами развития, этиология которых до настоящего времени остается неизвестной. Это группа относительно редких болезней, однако в последние годы отмечена отчетливая тенденция к росту их частоты и распространенности, что повлекло за собой увеличение числа исследований, посвященных этиологии, патогенезу, а, следовательно, и созданию новых методов диагностики и схем лечения аутоиммунных заболеваний органов ЖКТ. В результате таких работ, к примеру, были получены данные об участии в патогенезе хронических холестатических заболеваний печени ядерных рецепторов, а также об основополагающей роли кишечной микрофлоры в формировании воспалительных заболеваний кишечника. Несмотря на достижения в изучении аутоиммунных заболеваний органов ЖКТ, имеющиеся в настоящее время стратегии терапии остаются малоэффективными и сопряжены с развитием большого числа нежелательных явлений. Нельзя не отметить и тот факт, что многие аутоиммунные заболевания органов ЖКТ являются фоном для развития злокачественных новообразований. Например, у пациентов с первичным склерозирующим холангитом риск возникновения холангиоцеллюлярной карциномы повышен в 160 раз, а у пациентов с целиакией злокачественные новообразования пищевода, тонкой и толстой кишки встречаются в 10–14% случаев. Таким образом, данная группа болезней нуждается в дополнительном изучении с целью создания более точных методов диагностики, позволяющих идентифицировать заболевания на ранних стадиях развития, а также новых более эффективных и безопасных стратегий лечения.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, органы пищеварительной системы, ядерные рецепторы, аутоантитела.

(Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 139–151. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1306)

139

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит — хроническое воспаление слизистой оболочки тела желудка с аутоиммунным механизмом развития, приводящее к возникновению атрофического гастрита и гипосекреции.

Аутоиммунный гастрит встречается у 5–10% лиц в общей популяции. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет, а соотношение числа заболевших

мужчин и женщин составляет 1:4–5. Для аутоиммунного гастрита, как и для других аутоиммунных болезней органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерно сочетание с различными аутоиммунными заболеваниями, а именно, с аутоиммунным тиреоидитом, витилиго, сахарным диабетом 1-го типа [1].

Этиология аутоиммунного гастрита неизвестна. Предполагается значение в развитии этого заболевания генетической предрасположенности, что подтверждается на

V.T. Ivashkin¹, A.F. Sheptulina¹, K.L. Raikhelson², E.A. Losik¹, K.V. Ivashkin¹, A.V. Okhlobystin¹,
E.K. Baranskaya¹, E.A. Polouektova¹, O.S. Shifrin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Autoimmune Diseases of Digestive System

Autoimmune diseases of digestive system refer to pathological conditions, caused by autoimmune mechanisms, and their etiology remains unknown. This is a group of relatively rare diseases, however, during the last years a marked tendency towards the raise in incidence and prevalence is observed, which led to an increase in number of clinical investigations on etiology, pathogenesis, and, accordingly, development of new diagnostic methods and therapies. Results of such trials shown, for example, that the pathogenesis of chronic cholestatic liver diseases is associated with nuclear receptors function, while the main etiological and pathogenic factor of inflammatory bowel diseases represents gut microbiota. Despite new achievements in autoimmune diseases of digestive system research, therapies are low effective and are accompanied by a huge number of adverse events. The fact that these diseases may lead to malignant tumors is also worth noting. For example, patients with primary sclerosing cholangitis have a 160 times higher risk of cholangiocellular carcinoma, while 10–14% of patients with celiac disease may develop malignancies of esophagus, small and large intestine. Thus, these diseases require further investigation with a purpose of more accurate diagnostic methods for the detection of disease at early stages and new effective and safe therapies development.

Key words: autoimmune diseases, digestive system, nuclear receptors, autoantibodies.

(For citation: Ivashkin V.T., Sheptulina A.F., Raikhelson K.L., Losik E.A., Ivashkin K.V., Okhlobystin A.V., Baranskaya E.K., Polouektova E.A., Shifrin O.S. Autoimmune Diseases of Digestive System. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 139–151. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1306)

личием семейных форм аутоиммунного гастрита. Кроме того, нельзя исключить роль инфекции *Helicobacter pylori* в качестве триггерного фактора для инициации аутоиммунного процесса [2].

Аутоиммунный гастрит характеризуется наличием антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору, определение титра которых в периферической крови является частью алгоритма диагностики этого заболевания. Кроме того, для оценки состояния слизистой оболочки желудка применяют такие серологические маркеры, как пепсиногены I и II, гастрин-17 [3, 4].

К морфологическим критериям аутоиммунного гастрита на ранних этапах заболевания относят лимфоплазмочитарную инфильтрацию слизистой оболочки тела желудка, в некоторых случаях — с формированием очаговых лимфоидных скоплений, и псевдогипертрофию париетальных клеток. С течением времени развиваются атрофические изменения: уменьшаются число и глубина желез тела желудка, на фоне чего появляются участки кишечной метаплазии (рис. 1) [5, 6].

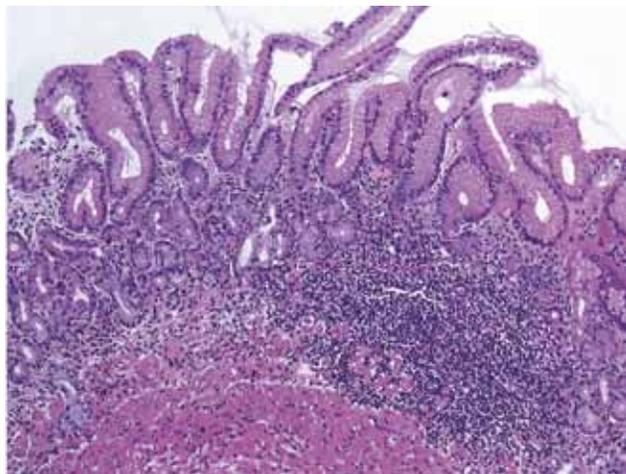


Рис. 1. Аутоиммунный гастрит.

Примечание. Окраска гематоксилином-эозином.

У большинства пациентов с аутоиммунным гастритом ранние стадии заболевания протекают бессимптомно. По мере развития атрофических изменений в слизистой оболочке тела желудка и истощения депо витамина В₁₂ у пациентов появляются клинические признаки пернициозной анемии (гиперхромная макроцитарная анемия) и неврологическая симптоматика (парестезии, атаксия, слабость в конечностях, снижение проприоцептивной и кожной чувствительности, когнитивные нарушения, деменция).

В большинстве случаев диагноз устанавливают только на стадии клинических проявлений, при наличии у пациентов В₁₂-дефицитной анемии, развитие которой свидетельствует о длительном существовании атрофии слизистой оболочки тела желудка. Возникновение В₁₂-дефицитной анемии у пожилых пациентов может приводить к декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому в зарубежной литературе и по сей день эта анемия носит название злокачественной. Более того, неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ значительно снижают качество жизни таких пациентов.

Значительное повышение содержания гастрина на фоне атрофии слизистой оболочки тела желудка ведет к избыточной стимуляции роста энтерохромафиноподобных клеток желудка и развитию карциноида желудка, ко-

торый в 70–80% случаев наблюдают именно у пациентов с аутоиммунным гастритом (рис. 2). Течение карциноида в большинстве случаев благоприятное, бессимптомное и редко приводит к метастазированию.

С другой стороны, пациенты с аутоиммунным гастритом относятся к группе риска развития рака желудка: относительный риск у них в 2–4 раза выше, чем в общей популяции.

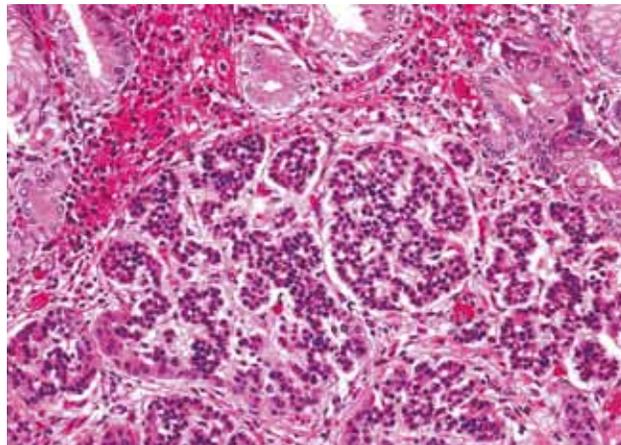


Рис. 2. Карциноид желудка.

Примечание. Скопление нейроэндокринных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки на фоне аутоиммунного атрофического гастрита с участками кишечной метаплазии. Окраска гематоксилином-эозином.

В настоящее время этиологического и патогенетического лечения аутоиммунного гастрита не существует. Большое значение придается своевременной диагностике дефицита витамина В₁₂ и профилактике В₁₂-дефицитной анемии. Кроме того, пациентам с аутоиммунным гастритом показано регулярное выполнение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с биопсией слизистой оболочки желудка с целью ранней диагностики рака желудка [7].

Аутоиммунный панкреатит

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — системное воспалительное заболевание с выраженным фиброзом, которое поражает не только поджелудочную железу (ПЖ), но и ряд других органов, включая желчные протоки, слюнные железы, забрюшинную клетчатку, лимфатические узлы. В вовлеченных органах наблюдается лимфоплазмочитарная инфильтрация (клетки дают положительную окраску на IgG₄), при этом заболевание успешно поддается лечению стероидными препаратами [8].

Распространенность АИП составляет 0,8 случая на 100 тыс. населения. Больные АИП составляют 5–6% от общего числа всех заболевших хроническим панкреатитом. Мужчины болеют примерно в 2–3 раза чаще женщин; 85% больных АИП — старше 50 лет [9].

Обнаружена связь заболеваемости АИП с наследственными факторами: сцепленность с серотипами HLA DRB1*0405, DQB1*0401 и HLA DQB1-57 [10]. Сывороточные IgG₄ больных АИП связываются с нормальным эпителием протоков ПЖ, желчных протоков, протоков слюнных желез. К потенциальным аутоантигенам относят карбоангидразу, лактоферрин, панкреатический секреторный ингибитор трипсина и трипси-

ногены. Наличие аутоантител против карбоангидразы может объяснять сочетание иммунного поражения органов пищеварения, почек и легких, клетки которых несут на своей поверхности антигены-мишени. Обнаружены антитела к плазминогенсвязывающему белку и UBR2 *H. pylori* [11–13].

В типичном случае заболевание морфологически характеризуется воспалительно-склеротическими изменениями ПЖ без кальцификации/внутрипротоковых конкрементов, редко формируются псевдокисты (рис. 3).



Рис. 3. Аутоиммунный панкреатит.

Примечание. Воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток, единичных эозинофилов, сконцентрированный вокруг протока поджелудочной железы. Распределение воспалительного инфильтрата при других формах панкреатита имеет более диффузный характер. Отсутствуют белковые хлопья/конкременты, характерные, например, для алкогольного панкреатита. Окраска гематоксилином-эозином.

У пациентов обычно отсутствуют типичные клинические признаки панкреатита, они обращаются к врачу по поводу незначительной боли в животе, общей слабости, желтухи. Такие симптомы, впервые возникшие у пожилого человека (у 1/3 больных заболевание начинается в возрасте после 60 лет) в сочетании с признаками механической желтухи, сахарного диабета, требуют исключения злокачественной опухоли ПЖ/желчных протоков. В большинстве случаев заболевание обнаруживают при изучении препарата, удаленного при резекции поджелудочной железы по поводу предполагаемой опухоли. Изначально убедительное предположение об АИП можно сделать лишь в том случае, когда у больного имеется тотальная (диффузная) форма патологии. В этом случае при проведении компьютерной томографии выявляют так называемую колбасовидную поджелудочную железу («sausage-shaped pancreas») с характерным гиподенсным ободком в паренхиматозную или отсроченную фазу контрастирования. У 53–76% больных АИП часто имеет место повышение концентрации IgG₄ в сыворотке крови [14].

В соответствии с результатами работы, выполненной Chang и соавт. [15], сывороточный уровень IgG₄, превышающий 280 мг/дл, с высокой степенью достоверности свидетельствует в пользу диагноза АИП. Кроме того, авторы показали, что исследование уровня онкомаркера СА 19-9 наряду с определением содержания IgG₄ в сыворотке крови пациентов позволяет провести дифференциальную диагностику между АИП, особенно в случае очаговой формы заболевания, и раком поджелудочной железы. Диагностическая точность такой модели при условии,

что уровень IgG₄ превышает 280 мг/дл, а онкомаркера СА 19-9 — не превосходит 85 МЕ/мл, составила 85,6%.

Для АИП типично поражение других органов. В связи с этим АИП 1-го типа нередко рассматривают как часть IgG₄-ассоциированного заболевания, которое включает в себя также поражение желчных протоков (как внутри-, так и внепеченочных), фиброз забрюшинной клетчатки, увеличение слюнных и слезных желез, лимфоаденопатию средостения, поражение плевры. При исследовании легких выявляют отдельные или сливающиеся узлы и инфильтраты, увеличение перибронхиальных лимфоузлов [14, 16].

Диагностические критерии АИП включают следующие [17].

- **Уровень А.** Типичные гистологические признаки: участок ткани с характерными особенностями лимфо-плазматического склерозирующего панкреатита; ≥ 10 IgG₄⁺ клеток в поле зрения на фоне лимфоплазматической инфильтрации (рис. 4).
- **Уровень В.** Диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной / магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»); диффузная неравномерность просвета главного панкреатического протока при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ); повышение концентрации IgG₄ в сыворотке крови.
- **Уровень С.** Положительный ответ на стероидные гормоны при исключении всех прочих причин поражения ПЖ + повышение содержания IgG₄ сыворотки.

141

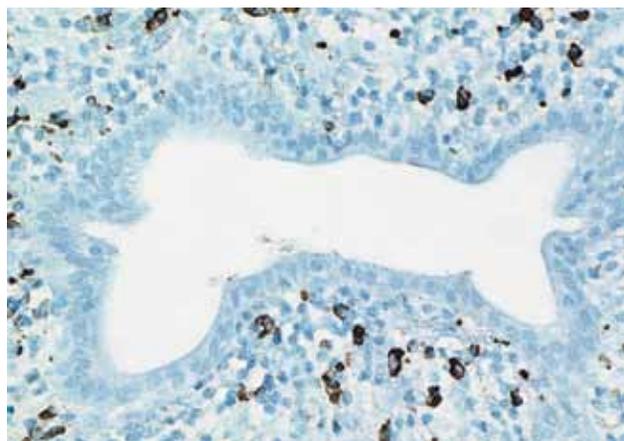


Рис. 4. Аутоиммунный панкреатит.

Примечание. IgG₄⁺ плазматические клетки (более 10 в п/з) в паренхиме поджелудочной железы. Иммуногистохимическое окрашивание на IgG₄.

Препаратами выбора при АИП являются глюкокортикоиды. Их применение обеспечивает купирование клинической симптоматики панкреатита или внепанкреатических поражений, восстановление размеров и структуры ПЖ (при отсутствии выраженного фиброза). Минимально эффективной дозой преднизолона при АИП является 35–40 мг/сут (0,6–1 мг/кг веса тела пациента). Клинический эффект наступает обычно через 2–3 нед от начала лечения, нормализация лабораторно-инструментальных данных — через несколько недель-месяцев [18].

Атрофия ПЖ и экзокринная панкреатическая недостаточность развиваются примерно у 1/3 пациентов.

Согласно результатам исследования, выполненного Huggett и соавт. [19], АИП, а также другие компоненты

IgG₄-ассоциированного заболевания, и в частности IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит, характеризуются высокими показателями смертности вследствие нарушения функции пораженных органов и развития злокачественных новообразований (10% пациентов, включенных в исследование, умерли в течение периода динамического наблюдения). В этой работе было также показано, что, несмотря на высокую эффективность терапии с применением глюкокортикоидов (97%), рецидив заболевания наступал у 50% пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем развитие злокачественных новообразований незадолго до или после диагностики заболевания было зарегистрировано у 11% пациентов, при этом у 3% из них были обнаружены злокачественные новообразования панкреатодуоденальной зоны.

Таким образом, пациенты с установленным диагнозом АИП в рамках IgG₄-ассоциированного заболевания имеют более высокий риск развития рака ПЖ в сравнении с больными хроническим панкреатитом другой этиологии. В связи с этим данная группа пациентов нуждается в постоянном наблюдении врачом и проведении лабораторных и инструментальных методов исследования с целью оценки функции пораженных органов и своевременного обнаружения злокачественных новообразований.

Аутоиммунные заболевания печени

Аутоиммунные заболевания печени можно разделить на 3 группы. Одна из них представлена гепатитами, другая — аутоиммунными заболеваниями печени с первичным поражением билиарного тракта. К первой группе относятся аутоиммунные гепатиты (АИГ) 1-го и 2-го типа, а ко второй — первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Третью группу составляют болезни, характеризующиеся сочетанием аутоиммунного гепатита и заболеваний, протекающих с поражением билиарного тракта [20].

Аутоиммунный гепатит

АИГ представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением ткани печени с развитием перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами, значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител [21].

Заболеваемость АИГ выше среди женщин, и соотношение мужчин и женщин по данным эпидемиологических исследований составляет 1:8–10. Заболеваемость АИГ составляет 0,85–1,9 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 10,7–42,9 случаев на 100 тыс. населения. В течение последних 10 лет отмечается рост заболеваемости АИГ: в частности, в странах Западной Европы — в среднем в 2,1 раза [22].

Механизмы повреждения печени при АИГ остаются неизвестными. Обсуждается роль генетических факторов, поскольку с предрасположенностью к АИГ ассоциированы все аллели HLA-DR3, а также аллели HLA-DR4. Интересным представляется тот факт, что у пациентов с АИГ, проживающих в различных географических регионах, преобладает тот или иной аллель HLA. Так, в Северной Америке и странах Европы у пациентов с равной вероятностью обнаруживаются аллели HLA-DR3 и HLA-DR4, тогда как в странах Азии преобладающим является аллель HLA-DR4 [22]. В качестве триггеров заболевания также рассматривают вирусную инфекцию

(вирусы гепатита А, В и С, вирусы герпеса 1-го и 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр), факторы окружающей среды, некоторые лекарственные препараты и т.д. [23].

Спектр выявляемых при АИГ аутоантител положен в основу классификации этого заболевания, согласно которой выделяют АИГ 1-го и 2-го типа. Для АИГ 1-го типа, на долю которого приходится до 80% всех случаев АИГ, характерно наличие антинуклеарных антител (ANA) и/или антител к гладкой мускулатуре (ASMA). Антигенами для ANA являются различные участки ядерной ДНК, а также структурные и функциональные ядерные белки, а для ASMA — актиносодержащие микрофиламенты гладкомышечных клеток и гепатоцитов. При АИГ 2-го типа в сыворотке крови в большинстве случаев определяются антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM), в качестве антигена для которых выступают ферменты семейства цитохрома P-450 и УДФ-глюкурозилтрансфераза, а также антитела к цитозольному антигену гепатоцитов (anti-LC1), антигеном для которых служит фермент формаминотрансфераза-циклодезаминаза [20–22].

Перечисленные антитела служат не только одним из критериев диагностики АИГ: их титры, а также их динамика на фоне терапии могут быть включены в оценку прогноза пациентов с АИГ. Так, в недавно проведенном исследовании было показано, что сохранение высоких титров ASMA (>1:80), несмотря на лечение, ассоциировано с высокой активностью заболевания [24]. Определенное значение при оценке прогноза пациентов может также иметь и титр ANA к рибосомальному р-протеину [22].

В основе диагностики АИГ лежит оценка спектра характерных лабораторных и морфологических изменений в соответствии с разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH) системой балльной оценки при диагностике этого заболевания. Чувствительность и специфичность этой шкалы для постановки диагноза «вероятного» АИГ (10–15 баллов до лечения и 12–17 баллов на фоне терапии) составляют 65–95 и 90–99%, соответственно [22].

Среди лабораторных критериев АИГ следует отметить повышение активности печеночных трансаминаз. При этом степень повышения может быть различной в зависимости от варианта дебюта заболевания, но, как правило, превышает в 5 раз верхнюю границу нормы. Содержание маркеров холестаза (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина) при этом также может возрастать, но в значительно меньшей степени. Отличительной чертой АИГ является гипергаммаглобулинемия и повышение сывороточной концентрации IgG [25].

Гистологические признаки АИГ неспецифичны. К ним относят: перипортальный («интерфейс») гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами, который обнаруживается в биоптатах печени 84–98% пациентов с АИГ, лимфомакрофагальную инфильтрацию в портальной и перипортальной зонах, нередко со значительным содержанием плазматических клеток (рис. 5, 6). Следует отметить, что выраженные в той или иной степени изменения со стороны желчных протоков могут быть обнаружены в биоптатах печени примерно у 24% пациентов с АИГ [22].

Клинические признаки АИГ в большинстве случаев также неспецифичны, и степень их выраженности может значительно различаться в зависимости от варианта дебюта заболевания: острый, фульминантный, хронический или бессимптомный АИГ. У 12–35% пациентов с АИГ заболевание на момент постановки диагноза протекает бессимптомно, и изменения в биохимических тестах кро-

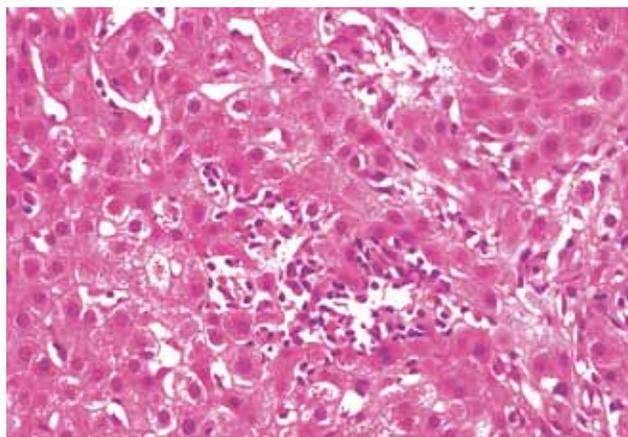


Рис. 5. Аутоиммунный гепатит.

Примечание. Перипортальное воспаление («интерфейс-гепатит») с развитием ступенчатых некрозов. Лимфомакрофагальная инфильтрация в портальной и перипортальной зоне со значительным числом плазматических клеток. Окраска гематоксилин-эозином.

ви выявляются случайно, при обследовании по поводу других причин [25].

В лечении АИГ используют 2 подхода. Первый подразумевает монотерапию преднизолоном в стартовой дозе 60–40 мг/сут. Второй подход основан на комбинированной терапии преднизолоном в стартовой дозе 30 мг/сут и азатиоприном в дозе 1–2 мг/кг в сут. Комбинированной терапии преднизолоном и азатиоприном следует отдавать предпочтение при наличии противопоказаний к назначению высоких доз преднизолона, к примеру, при остеопорозе, сахарном диабете, артериальной гипертензии, ожирении. В случае достижения пациентом лабораторной, клинической и гистологической ремиссии препараты могут быть полностью отменены после 24 мес лечения. Если в течение 36 мес терапии ремиссия заболевания не наступила, пациентам необходимо продолжать прием преднизолона в поддерживающей дозе (≤ 10 мг/сут) или азатиоприна в дозе 2 мг/кг массы тела пожизненно [26].

В случае своевременной постановки диагноза и начала лечения на ранних стадиях заболевания прогноз АИГ благоприятный; ремиссии удается достичь более чем 80% пациентам, а десятилетняя выживаемость в среднем составляет 96%. В случае развития цирроза печени возможно формирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), хотя частота ее развития значительно ниже, чем при хронических вирусных поражениях печени. Так, например, в работе Danielsson Borssén и соавт. [27] было показано, что частота развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе АИГ составляет 0,3%.

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, при котором первоначально поражаются внутридольковые и септальные желчные протоки, и которое приводит к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности [18].

Заболеваемость выше среди женщин, и соотношение мужчины / женщины для ПБЦ составляет 1:8–10. Заболеваемость ПБЦ колеблется в пределах от 0,33 до 5,8 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — от 1,91 до 40,2 случаев на 100 тыс. населения. В последние

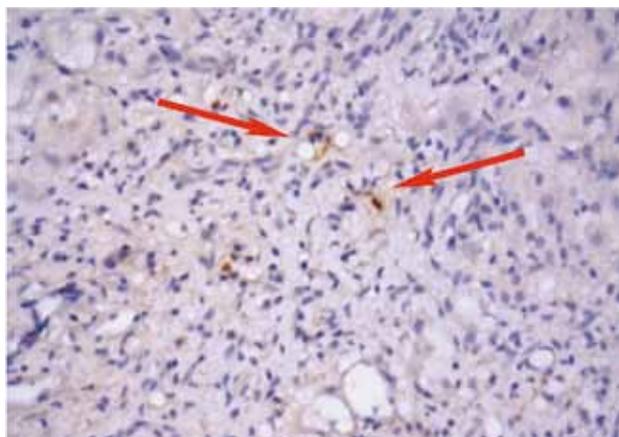


Рис. 6. Аутоиммунный гепатит.

Примечание. Экспрессия трансформирующего фактора роста (ТФР) β в макрофагах, расположенных в участках фиброза паренхимы печени (указано стрелками). Иммуногистохимическое окрашивание на ТФР β .

годы отмечается тенденция к росту заболеваемости: в частности, в странах Западной Европы — в среднем в 1,3–1,7 раза [21].

Результаты выполненных в течение последних десятилетий исследований позволяют выделить 2 основных аспекта в патогенезе ПБЦ: генетическую предрасположенность и триггерные факторы окружающей среды. Существует ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR2. Среди факторов риска развития ПБЦ, выявленных в эпидемиологических исследованиях, следует отметить также дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение [28].

При ПБЦ более чем у 90% пациентов в сыворотке крови определяются антимиохондриальные антитела (АМА), антигенами для которых являются компоненты комплекса дегидрогеназ 2-оксокислот и главным образом E2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий [29, 30].

Наряду с АМА к лабораторным критериям ПБЦ относят: повышение содержания маркеров холестаза (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина), тогда как активность печеночных трансаминаз, как правило, находится в пределах нормальных значений или повышается незначительно. Отличительной чертой ПБЦ также является повышение концентрации IgM в сыворотке крови.

Гистологически ПБЦ представляет собой негнойный деструктивный холангит, в течении которого с некоторой долей условности можно выделить 4 стадии (рис. 7, 8). Наибольшей популярностью градаций стадий ПБЦ пользуются системы, разработанные Ludwig и Scheuer [31].

Приблизительно у 1/4 больных с ПБЦ к моменту постановки диагноза заболевание протекает бессимптомно, и поводом для обращения к врачу служат изменения в функциональных пробах печени. К основным симптомам ПБЦ относят общую слабость, быструю утомляемость, которые к моменту диагностирования ПБЦ отмечают примерно 20% больных, а также зуд кожи, возникающий преимущественно в ночные часы и наблюдающийся, по разным данным, у 20–70% пациентов [18, 32].

Препаратом выбора при лечении ПБЦ является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Дозу препарата рас-

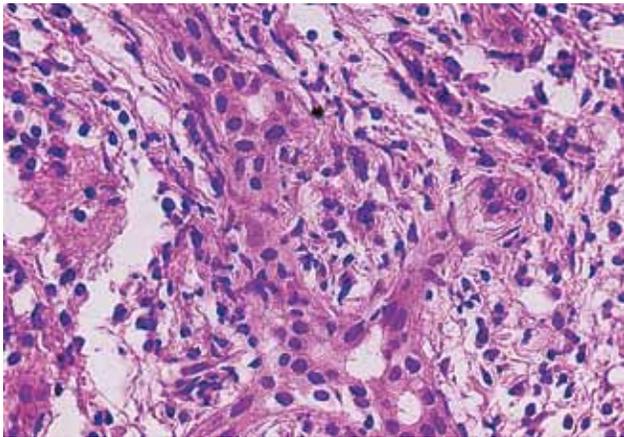


Рис. 7. Первичный билиарный цирроз. Картина деструктивного холангита.

Примечание. Просветы желчных протоков разные, эпителиоциты в стенках желчных протоков распределены неравномерно. Лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином-эозином.

считывают индивидуально, исходя из расчета 13–15 мг/кг в сут. Оценку эффективности терапии производят через 1 год от начала лечения в соответствии с Парижскими (снижение уровня общего билирубина до 1 мг/дл, или 17 мкмоль/л и менее, активности щелочной фосфатазы — до $\leq 3N$ по сравнению с верхней границей нормы, ВГН, активности аспарагиновой трансаминазы — ≤ 2 ВГН) или Барселонскими критериями (снижение уровня общего билирубина на 40%, либо нормализация активности щелочной фосфатазы). В случае неполного биохимического ответа на терапию УДХК пациентам с ПБЦ без цирроза печени возможно назначение комбинированной терапии будесонидом в дозе 6–9 мг/сут и УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сут [33–35].

Прогноз пациентов с ПБЦ в случае ответа на терапию (примерно 60% больных) является благоприятным, а выживаемость не отличается от таковой в общей популяции. Риск развития ГЦК у пациентов с ПБЦ ниже, чем при хронических вирусных поражениях печени. Так, по данным Rong и соавт. [36], распространенность ГЦК у пациентов с ПБЦ составляет 3,75%, а частота — 0,66 случаев на 100 пациенто-лет. При этом пяти- и десятилетняя кумулятивная частота ГЦК была равна 2,6 (95% ДИ 1,8–3,4) и 8,9% (95% ДИ 5,5–12,3), соответственно. К группе факторов риска возникновения ГЦК авторы отнесли, наряду с прочими, возраст старше 54 лет (ОР 5,5; 95% ДИ 3,0–10,1; $p = 0,001$) и мужской пол (ОР 2,2; 95% ДИ 1,2–4,0; $p = 0,001$).

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое прогрессирующее заболевание печени, при котором развивается склерозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков [37].

Заболеваемость выше среди мужчин, и соотношение мужчины / женщины для ПСХ составляет 2:1. Заболеваемость ПСХ колеблется от 0,9 до 1,3 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — от 8,5 до 13,6 случаев на 100 тыс. населения. Для ПСХ характерна частая ассоциация с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (60–80% случаев). При этом в 80% случаев у пациентов с ПСХ диагностируют язвенный колит, а в 20% — болезнь Крона [21].

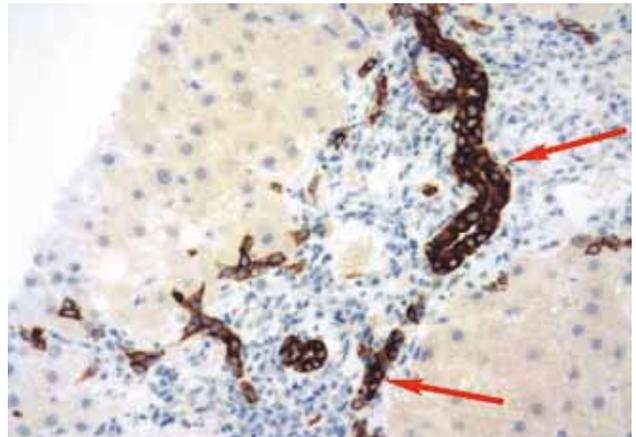


Рис. 8. Первичный билиарный цирроз.

Примечание. Проплиферация желчных протоков (указано стрелками) в портальных трактах. Желчные протоки имеют неправильную форму и лишены просвета. Иммуногистохимическое окрашивание на цитокератин 19.

Этиология ПСХ неизвестна. Как и для других аутоиммунных заболеваний органов пищеварения, для ПСХ характерна генетическая предрасположенность. Установлена ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-A1, -B8, -DR3, -DR2, -DR6 -DRw52a и др. В качестве триггеров заболевания рассматривают различные факторы внешней среды. Предполагается, что основную роль в развитии повреждения желчных протоков играет нарушение работы транспортных систем желчных кислот, которое приводит к увеличению внутрипротокового давления, разрыву протоков и повреждению компонентами желчи паренхимы печени [37].

При ПСХ у 65–87% пациентов в сыворотке крови определяются антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов с перинуклеарным типом иммунофлуоресценции (pANCA). Антигены, к которым вырабатываются pANCA, в настоящее время остаются неизвестными. Обсуждается возможное значение в патогенезе болезни каталазы — фермента, участвующего в расщеплении пероксида водорода с образованием воды и молекулы кислорода, а также α -энлазы — фермента, участвующего в реакциях гликолиза. Кроме того, у пациентов с ПСХ могут определяться ANA (8–77%) и ASMA (0–83%) [18, 36].

Гистологическими изменениями, специфичными для ПСХ, следует считать склерозирование и облитерацию внутри- и внепеченочных желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковичной шелухи» (рис. 9). Таким образом, ПСХ отличается от ПБЦ не только характером, но и уровнем поражения желчных протоков: при ПБЦ поражаются мелкие внутрипеченочные и септальные желчные протоки, в то время как при ПСХ возможно поражение любого участка билиарного тракта.

Основу диагностики ПСХ в отличие от других аутоиммунных заболеваний печени составляют данные магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) или ЭРХПГ. У 80% пациентов при МРХПГ или ЭРХПГ выявляются изменения внутри- и/или внепеченочных желчных протоков по типу «нити жемчуга» (чередование участков стенозирования желчных протоков с престенозическими расширениями; рис. 10). В случае отсутствия типичных изменений желчных протоков при МРХПГ или ЭРХПГ необходимо выполнение биопсии печени для исключения поражения мелких желчных протоков [33].

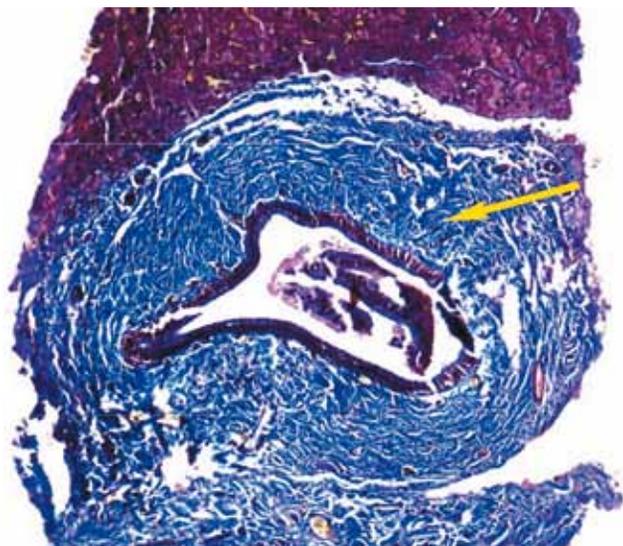


Рис. 9. Первичный склерозирующий холангит.

Примечание. Склерозирование и облитерация желчного протока тяжами соединительной ткани по типу «луковичной шелухи» (указано стрелкой). Окраска трихромом по Массону.

Клиническая картина ПСХ отличается значительной вариабельностью, обусловленной наличием или отсутствием осложнений, связанных с поражением желчных протоков. Частым симптом ПСХ, так же как и ПБЦ, является зуд кожи. Среди других клинических симптомов следует указать рецидивирующую желтуху, лихорадку, абдоминальную боль.

Возможности консервативной терапии ПСХ ограничены. Прием УДХК (15–20 мг/сут) способствует улучшению лабораторных показателей, но не обладает доказанным влиянием на выживаемость пациентов с ПСХ. При наличии выраженных стриктур желчных протоков (ширина просвета общего желчного протока <1,5 мм или печеночных протоков <1 мм) показано хирургическое лечение: баллонная дилатация или стентирование желчных протоков. В терминальных стадиях ПСХ, а также при наличии дисплазии холангиоцитов или рецидивирующем бактериальном холангите, рекомендуется проведение трансплантации печени [33, 34]. Рецидив ПСХ в трансплантате наблюдается у 20–40% пациентов с ПСХ [38].

Важную диагностическую и терапевтическую проблему представляет холангиоцеллюлярная карцинома, частота развития которой у этой группы больных составляет, по данным разных авторов, от 5 до 20%. Кроме того, у пациентов с ПСХ и язвенным колитом в 4–6 раз по сравнению с пациентами с язвенным колитом без ПСХ возрастает риск развития колоректального рака [39].

Принимая во внимание отсутствие в настоящее время эффективной и безопасной терапии ПСХ, высокий риск рецидива заболевания после трансплантации печени, а также высокую частоту развития на фоне ПСХ злокачественных новообразований, очевидной становится потребность в создании новых лекарственных препаратов. Благодаря исследованиям последних лет, появились новые данные о патогенезе ПСХ, в частности, об участии в этом процессе различных механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа, а также транспортных систем гепатоцитов, ответственных преимущественно за перенос фосфатидилхолина из гепатоцита в желчь. Поскольку ведущая роль в регуляции синтеза и метаболизма

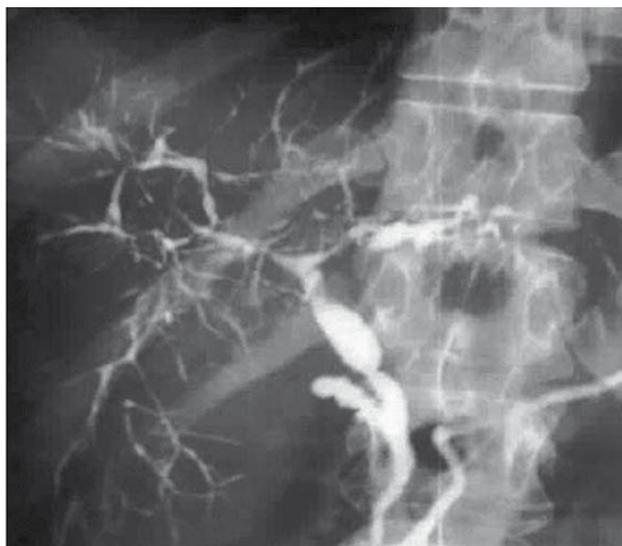


Рис. 10. Первичный склерозирующий холангит.

Примечание. Характерные для первичного склерозирующего холангита изменения при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии: множественные стенозы внутрипеченочных желчных протоков, чередующиеся с участками престенотических расширений желчных протоков. Изменения протоков по типу «нити жемчуга».

желчных кислот, а также транспорта компонентов желчи через мембрану гепатоцита принадлежит ядерным рецепторам и главным образом фарнезоидному X-рецептору (FXR), возможно изучение применения в качестве препаратов для лечения ПСХ агонистов FXR. На данный момент исследование эффективности и безопасности таких препаратов проводится у животных моделей ПСХ. Согласно результатам этих работ, применение агонистов FXR сопровождается уменьшением степени выраженности воспаления в ткани печени, повреждения желчных протоков, степени развития фиброза печени [38].

Кроме того, учитывая невысокую частоту ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ, среди клиницистов и исследователей также обсуждается необходимость создания новых, возможно, более эффективных препаратов для лечения этого заболевания. Одно из направлений таких работ — изучение возможности применения у пациентов с ПБЦ агонистов FXR.

Аутоиммунные заболевания кишки

К аутоиммунным заболеваниям кишки относятся болезнь Крона (БК), язвенный (ЯК) и микроскопический колит.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) развиваются под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунных факторов защиты и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, и проявляются неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс.

Возможность контакта бактерий, обитающих в просвете кишки, с клетками иммунной системы хозяина обеспечивается качественным и количественным составом кишечной микрофлоры; преобладанием в составе микробиома бактериальных клеток, имеющих способность к адгезии и инвазии; компетентностью слоя слизи, выстилающей слизистую оболочку ЖКТ, задерживающей

и фиксирующей микробные клетки; полноценностью функции межклеточных контактов эпителиального слоя; плотностью сигнальных рецепторов; уровнем экспрессии антимикробных пептидов; завершенностью процесса аутофагии.

В патогенезе ВЗК играют роль следующие факторы: качественный и количественный состав микрофлоры у больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, изменен в сторону уменьшения содержания в кишечнике микробных клеток, служащих основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, и увеличения содержания условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, несущих факторы адгезии и инвазии, что позволяет таким микробным клеткам разрушать эпителиальный слой [40].

Хорошо известно также, что у пациентов определяется нарушение слизистого барьера (слой слизи более тонкий, чем у здоровых лиц). Кроме того, при изучении биоптатов слизистой оболочки кишки пациентов с ЯК и БК было обнаружено нарушение строения плотных контактов, характеризующееся уменьшением числа белковых нитей, глубины сетчатой структуры, снижением интенсивности экспрессии отдельных типов клаудинов и окклюдина в них [41].

У пациентов, страдающих ВЗК, описаны мутации генов, кодирующих белки сигнальных рецепторов, что приводит к снижению толерантности слизистой оболочки к микроорганизмам, поскольку мутировавший рецептор утрачивает способность к адекватному восприятию компонентов бактериальной клетки. Вследствие этого существенно нарушается антимикробная защита. У больных ЯК и БК происходит выраженное снижение уровня экспрессии различных антимикробных пептидов по сравнению с таковым у здоровых лиц, а также нарушение процесса аутофагии.

У пациентов, страдающих БК и микроскопическим колитом, происходит преимущественная дифференцировка наивных Т клеток в T_{H1} и блокада формирования T_{H2} лимфоцитов. T_{H1} клетки стимулируют иммунную цитотоксичность и приводят к образованию гранул в тканях.

Дифференцировка наивных лимфоцитов у больных ЯК происходит, главным образом, в направлении T_{H2} , что приводит к реализации иммунологической реактивности организма по типу гуморального иммунного ответа. Морфологически реакции гиперчувствительности представлены иммунным воспалением. При этом в стенках сосудов развивается фибриноидный некроз (некротизирующий васкулит), повышается сосудистая проницаемость для грубодисперсных белков (фибриноген) и форменных элементов крови, что приводит к повреждению слизистой оболочки кишки, образованию эрозий и язв [42].

Болезнь Крона

Болезнь Крона (БК) — мультисистемное заболевание со специфической клинической картиной, характеризующееся фокальным асимметричным трансмуральным гранулематозным воспалением, которое поражает прежде всего ЖКТ. Может также проявляться системными и внекишечными осложнениями, такими как поражения суставов (артриты или артралгии), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (ирит, иридоциклит, увеит), слизистых оболочек (афтозный стоматит) [42].

Заболеваемость БК составляет 4–7 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 100–200 случаев на 100 тыс. населения. В последние десятилетия зарегистрирована тенденция к увеличению заболеваемости БК в среднем в 6 раз [42, 43].

К наиболее частым клиническим признакам обострений БК относятся диарея или запор, боль в животе, снижение массы тела, стул с кровью и лихорадка. Кроме того, при БК нередко отмечаются многочисленные симптомы, указывающие на поражение различных органов и систем. Эти симптомы могут быть отражением внекишечных проявлений, осложнений и последствий основного заболевания, результатом побочного действия лекарственных препаратов или проявлением случайно сочетающихся заболеваний [44].

В настоящее время существует несколько классификаций БК, в основу которых положены форма течения заболевания, локализация воспалительного процесса, наличие или отсутствие внекишечных проявлений и особенностей заболевания. К примеру, различия в течении заболевания позволили выделить следующие формы БК: фистулизирующую (пенетрирующую), с формированием свищей и фистул; стенозирующую (формирование стеноза участка кишечника) и нестенозирующую / нефистулизирующую форму. Другим примером является классификация БК по локализации воспалительного процесса, согласно которой выделяют терминальный илеит, изолированное поражение толстой кишки, комбинированное поражение толстой и тонкой кишки и поражение верхних отделов ЖКТ.

С целью определения степени тяжести заболевания не утратил своего значения индекс активности БК по Бесту, предложенный еще в 1976 г. Индекс главным образом основан на анализе субъективных симптомов и зависит от характеристики жалоб самим пациентом и их оценки лечащим врачом. При этом лабораторные показатели (за исключением гематокрита) не учитываются [43].

Для установления диагноза БК, как и других ВЗК, необходим анализ клинической картины заболевания, результатов лабораторных (клинический, биохимический анализ крови, концентрация С-реактивного белка, копрологическое исследование, исследование токсинов А и В *Clostridium difficile*) и инструментальных (колоноскопия с конфокальной лазерной эндомикроскопией; МСКТ брюшной полости — энтероколонография) методов исследования, а также результатов гистологического исследования слизистой оболочки пораженных участков тонкой и/или толстой кишки.

Одним из существенных гистологических признаков БК, отличающих это заболевание от ЯК и микроскопического колита, является распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки (трансмуральный характер воспаления). При этом в большинстве случаев сохраняются архитектоника крипт и обычное число бокаловидных клеток. Однако в краях язв в слизистой оболочке строение крипт нарушается, и бокаловидные клетки почти полностью исчезают, что придает этим изменениям сходство с таковыми при ЯК (рис. 11) [45].

Другим отличительным признаком воспаления при БК является неравномерная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. В инфильтрате преобладают лимфоциты, в несколько меньшем количестве определяются плазматические клетки, эозинофилы и сегментоядерные лейкоциты. Для БК характерно образование гранул, однако они обнаруживаются при гистологическом исследовании лишь в небольшом проценте случаев. Гранулемы при БК состоят из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова—Лангханса, окруженных поясом из лимфоцитов, и не имеют четких границ (рис. 12) [43, 44].

Терапевтический подход зависит от локализации заболевания, тяжести его течения и наличия осложнений. В

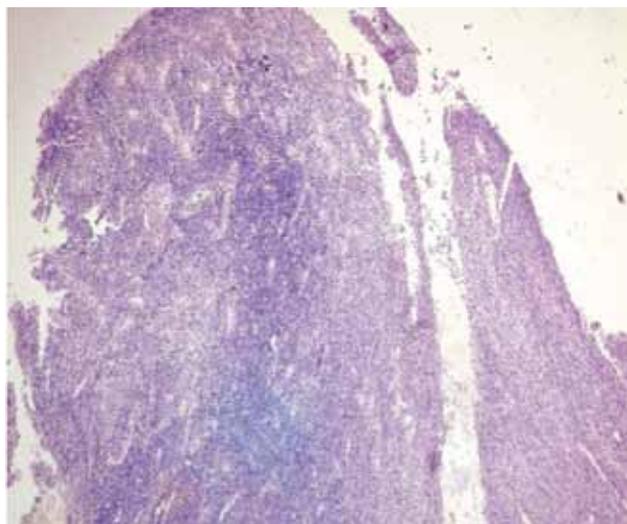


Рис. 11. Болезнь Крона.

Примечание. Одним из существенных гистологических признаков болезни Крона, отличающих это заболевание от язвенного и микроскопического колита, является распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки (трансмуральный характер воспаления). В микропрепарате слизистой оболочки кишки представлена щелевидная язва. Окраска гематоксилином-эозином.

лечении БК применяют препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и антагонисты фактора некроза опухоли α . Приблизительно 2/3 пациентам требуется хирургическое лечение.

Язвенный колит

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкий кишечник. Исключение составляет состояние, обозначенное термином «ретроградный илеит», однако это воспаление носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК [46].

Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 5–20 случаев на 100 тыс. населения в год, и этот показатель продолжает расти (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [47].

К основным клиническим симптомам ЯК относятся диарея и/или ложные позывы к дефекации с кровью, императивные позывы к дефекации, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка. Кроме того, клиническая картина при ЯК, так же как и при БК, определяется наличием или отсутствием внекишечных проявлений и осложнений заболевания.

Существует несколько классификаций ЯК, которые основываются на протяженности поражения, характере течения, тяжести атаки и наличии осложнений. Форма заболевания, установленная в соответствии с перечисленными выше системами, определяет вид и путь введения лекарственных препаратов, а также периодичность скрининга на колоректальный рак.

Для описания протяженности поражения используют Монреальскую классификацию, оценивающую протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки. Согласно ей выделяют 3 формы ЯК: проктит, левосторонний и тотальный колит. Характер течения ЯК классифицируют на острое,

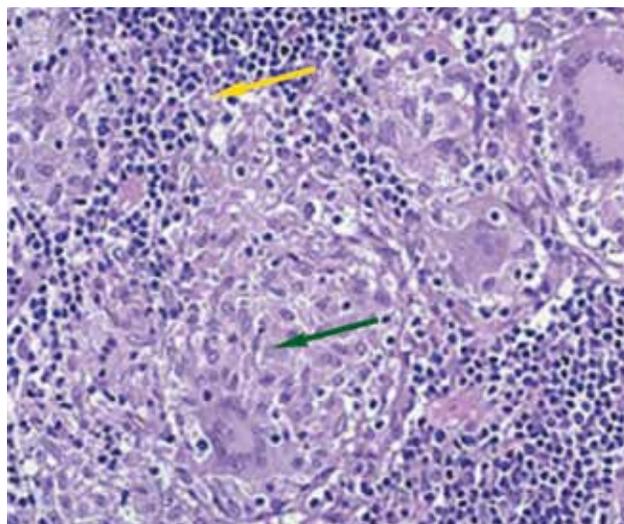


Рис. 12. Болезнь Крона.

Примечание. В центре микропрепарата — гранулема, состоящая из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса (указано зеленой стрелкой), окруженных поясом из лимфоцитов (указано желтой стрелкой). Окраска гематоксилином-эозином.

хроническое непрерывное и хроническое рецидивирующее течение.

Для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует оценить степень тяжести текущего обострения (атаки) в соответствии с критериями Трулов–Витса [46, 47].

В основе диагноза ЯК лежит анализ клинической картины заболевания, результаты лабораторных (клинический, биохимический анализ крови, концентрация С-реактивного белка, копрологическое исследование, исследование токсинов А и В *C. difficile*) и инструментальных (колоноскопия с конфокальной лазерной эндомикроскопией; МСКТ брюшной полости — энтероколонография) методов исследования, а также данные гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки.

К гистологическим признакам ЯК относят деформацию крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение» крипт), «неровную» поверхность слизистой оболочки в биоптате, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмодитоз, инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений (рис. 13) [45, 47].

Терапевтические подходы при ЯК определяются тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК. В лечении ЯК используют тот же спектр препаратов, что и в терапии БК, а именно: препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и антагонисты фактора некроза опухоли α .

Несмотря на то, что применение антагонистов фактора некроза опухоли α при лечении пациентов с ВЗК позволило значительно улучшить прогноз их жизни, у 30–45% больных прием таких препаратов через 2–6 лет от начала лечения приходится прекращать в связи с отсутствием эффекта, неполным ответом на терапию или раз-

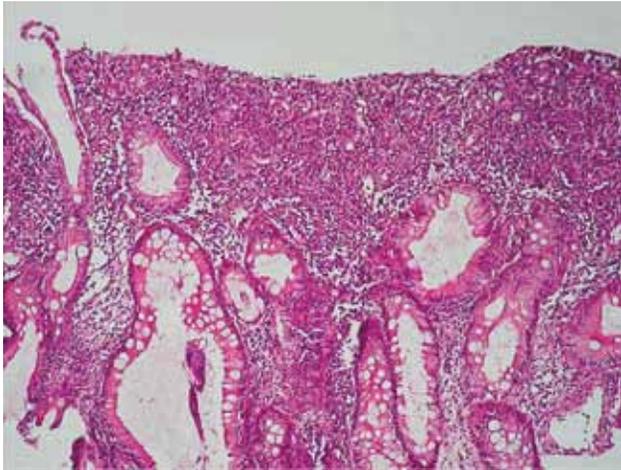


Рис. 13. Язвенный колит.

Примечание. Густой воспалительный инфильтрат в слизистой оболочке и отсутствие поверхностного эпителия. Отмечаются участки формирующейся грануляционной ткани, дезорганизация крипт (крипты деформированы, размеры их неодинаковы). Окраска гематоксилином-эозином.

148

втием нежелательных явлений. Принимая во внимание этот факт, а также новые данные о механизмах развития ВЗК, представленные в исследованиях последних лет, возможно создание новых лекарственных препаратов и изучение эффективности уже известных, но ранее не применявшихся у этой группы пациентов вариантов лечения. Обнадёживающие результаты были получены в исследованиях по изучению эффективности и безопасности препаратов, влияющих на миграцию лейкоцитов, антагонистов интерлейкина 12, интерлейкина 23 и янус-киназы, а также антител к интерлейкину 6. Каждый из перечисленных выше препаратов обладает как рядом преимуществ, так и рядом ограничений к применению, в связи с чем требуются дальнейшие исследования в этой области [48]. Кроме того, возможность применения у пациентов с ВЗК таких препаратов, как пробиотики, молекулы, восстанавливающие экспрессию белков, формирующих плотные контакты или их синтетические аналоги, синтетические аналоги антимикробных пептидов, и соединения, обеспечивающие дифференцировку макрофагов в заданном направлении, также подлежит обсуждению [40].

Микроскопический колит

Микроскопический колит — это общий термин, объединяющий два заболевания толстой кишки: лимфоцитарный и коллагеновый колит. Такое название отражает отсутствие изменений со стороны слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании и наличие характерных гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [45].

В настоящее время рекомендации по диагностике и лечению микроскопического колита не разработаны.

Первые описания коллагенового колита представлены в независимых печатных изданиях, опубликованных в 1976 г. Лимфоцитарный колит был впервые описан в 1980 г. Два этих заболевания были в дальнейшем объединены одним термином «микроскопический колит».

Период с 1998 по 2010 г. отмечен выраженным ростом заболеваемости микроскопическим колитом: 0,8 случаев на 100 тыс. населения в год в 1998 и 18 случаев на 100 тыс. населения в год — в 2010 г. Такая тенденция, по-видимому, обусловлена усовершенствованием методов

диагностики и увеличением количества информации об этом заболевании. Пик заболеваемости приходится на возраст 60–70 лет, причем коллагеновый колит чаще диагностируют у женщин, а лимфоцитарный, напротив, — у мужчин [49].

К клиническим признакам коллагенового и лимфоцитарного колита относят водянистую диарею, появляющуюся, в т.ч. в ночные часы, неотложные позывы на дефекацию, недержание кала, абдоминальную боль, снижение массы тела и астенический синдром.

В основе диагностики микроскопического колита лежит специфическая гистологическая картина. У пациентов с коллагеновым колитом в биоптатах толстой кишки определяются следующие изменения: неравномерное утолщение субэпителиального коллагена ≥ 10 мкм в толщину по сравнению с нормальной базальной мембраной (< 3 мкм), при этом в нем могут определяться капилляры, эритроциты и клетки воспалительного ряда; вакуолизация; утолщение поверхностного эпителия; фокальные отрывы эпителия от базальной мембраны; увеличение числа лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофилов, эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки. Изменения при коллагеновом колите более выражены в восходящей и поперечно-ободочной кишке. К специфическим гистологическим изменениям при лимфоцитарном колите относят увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов ≥ 20 на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки (рис. 14, 15) [45].

В настоящее время в литературе представлены данные об эффективности глюкокортикоидов (будесонида), а также биологических агентов в терапии микроскопического колита, однако для подтверждения этой информации необходимы дополнительные исследования.

Целиакия

Целиакия — хроническое генетически детерминированное аутоиммунное заболевание тонкой кишки, приводящее к развитию атрофической энтеропатии и мальабсорбции.

Целиакию чаще диагностируют у детей первого года жизни при переводе на смешанное вскармливание и введении в рацион питания злаков. В течение последнего десятилетия отмечен рост заболеваемости среди взрослого населения, при этом пик приходится на возраст 40 лет

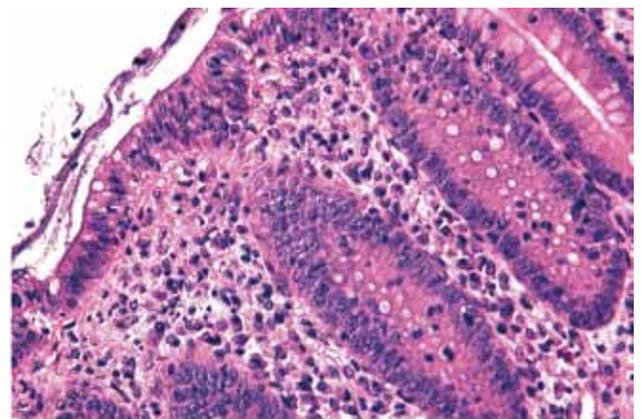


Рис. 14. Микроскопический колит.

Примечание. Специфическим гистологическим признаком лимфоцитарного колита служит увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов ≥ 20 на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки. Окраска гематоксилином-эозином.

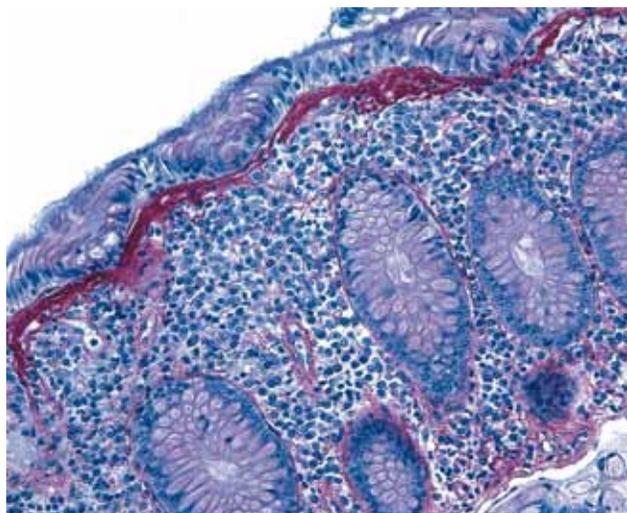


Рис. 15. Микроскопический колит.

Примечание. Неравномерное утолщение субэпителиального коллагена ≥ 10 мкм по сравнению с нормальной базальной мембраной (< 3 мкм) при коллагеновом колите. Окраска гематоксилин-пикрофуксином.

и старше. Распространенность целиакии в разных странах составляет от 1 до 7% [50].

Установлена ассоциация целиакии с гаплотипами DG2/DQ8, реже — с DR3. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение функции тканевой транслугтаминазы, что ведет к невозможности осуществления реакции дезамидирования нейтрально заряженного глютена в отрицательно заряженный нетоксичный глютен. В результате происходит запуск каскада аутоиммунных реакций с образованием аутоантител к глиадину, тканевой транслугтаминазе и эндомизию. Это приводит к повреждению энтероцитов и развитию атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [50, 51].

Основу диагностики целиакии составляют обнаружение в сыворотке крови пациентов антител к тканевой транслугтаминазе, глиадину и эндомизию, а также специфические гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. На начальных этапах заболевания развивается гиперрегенераторная атрофия, сопровождающаяся увеличением числа интраэпителиальных лимфоцитов, углублением крипт, укорочением ворсинок, инфильтрацией подслизистого слоя лимфоцитами и плазматическими клетками. При нарастании атрофии ворсинок тонкой кишки отмечается их исчезновение.

Клиническая картина целиакии представлена диареей, спру, вздутием живота, абдоминальной болью, астеническим синдромом. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки синдрома мальабсорбции: поливитаминовая недостаточность, дефицит железа, кальция, раннее развитие остеопороза, неврологические симптомы.

В случае несвоевременной постановки диагноза целиакии и начала лечения на поздних стадиях заболевания прогноз в отношении продолжительности и качества жизни больного неблагоприятный. Для пациентов с целиакией в большинстве случаев характерна полиморбидность, которая обусловлена, с одной стороны, наличием у таких больных определенных гаплотипов главного комплекса

гистосовместимости, которые ассоциированы с развитием аутоиммунных заболеваний (таких, как аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит и др.), а, с другой, системным характером проявлений недостаточности тканевой транслугтаминазы (афтозный стоматит, герпетиформный дерматит и др.) [51].

Так же, как и при других аутоиммунных заболеваниях, риск развития злокачественных новообразований органов ЖКТ, а именно, тонкой кишки, толстой кишки и пищевода, у пациентов с целиакией значительно превышает таковой в общей популяции.

Патогенетический метод лечения целиакии — исключение из рациона питания основного триггера аутоиммунного воспаления: белка глютена. При условии соблюдения рациона питания с исключением глютена возможно достижение клинической, серологической и морфологической ремиссии заболевания [52].

Заключение

Аутоиммунные заболевания органов ЖКТ — гетерогенная группа заболеваний, объединенных сопоставимыми принципами этиопатогенеза. Учитывая наметившуюся в последние годы тенденцию к росту заболеваемости, разнообразию клинических проявлений, сложности, связанные с диагностикой и лечением таких заболеваний, эта область гастроэнтерологии является предметом интереса многих ученых и клиницистов. Результаты уже проведенных и продолжающихся исследований открывают новые возможности для диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний органов ЖКТ. Так, информация об участии в патогенезе холестатических заболеваний печени ядерных рецепторов способствовала созданию препаратов, основной эффект которых заключается во влиянии на синтез и транспорт желчных кислот как основных факторов, повреждающих гепатоциты и эпителиальные клетки желчных протоков. Обоснование участия кишечной микрофлоры в патогенезе ВЗК, наряду с накоплением знаний об иммунных реакциях, ведущих к повреждению слизистой оболочки кишки, привело к возникновению новых направлений и стратегий терапии БК и ЯК. Нельзя не упомянуть и об отношении новых видов аутоиммунных заболеваний органов ЖКТ — микроскопическом колите и IgG₄-ассоциированном заболевании, которые в настоящее время остаются недостаточно изученными.

Таким образом, продолжающиеся исследования по изучению механизмов развития, этиологических факторов и особенностей течения аутоиммунных заболеваний органов ЖКТ служат основой для создания более точных и информативных диагностических тестов и методик, а также более эффективных и безопасных стратегий лечения, которые будут способствовать повышению выживаемости и улучшению прогноза пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Toh V.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (4–5): 459–462.
- Smyk D.S., Koutsoumpas A.L., Mytilinaiou M.G., Rigopoulou E.I., Sakkas L.I., Bogdanos D.P. *Helicobacter pylori* and autoimmune dis-

- ease: cause or bystander. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 613–629.
3. Varbanova M., Frauenschläger K., Malfertheiner P. Chronic gastritis: an update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28 (6): 1031–1042.
 4. Whittingham S., Mackay I.R. Autoimmune gastritis: historical antecedents, outstanding discoveries, and unresolved problems. *Int. Rev. Immunol.* 2005; 24 (1–2): 1–29.
 5. Lee J.Y., Kim N., Lee H.S., Oh J.C., Kwon Y.H., Choi Y.J., Yoon K.C. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J. Cancer Prev.* 2014; 19 (1): 47–55.
 6. Polydorides A.D. Pathology and differential diagnosis of chronic, noninfectious gastritis. *Semin Diagn. Pathol.* 2014; 31 (2): 114–123.
 7. Vannella L., Lahner E., Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: A critical reappraisal. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (12): 1279–1285.
 8. Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Аутоиммунный панкреатит. Возможна ли предоперационная диагностика? *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.* 2007; 6: 13–20.
 9. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 (Suppl. 18): 6–8.
 10. Matsubayashi H., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Imai K., Hotta K., Ono H. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (44): 16559–16569.
 11. Asada M., Nishio A., Uchida K., Kido M., Ueno S., Uza N., Kiriya K., Inoue S., Kitamura H., Ohashi S., Tamaki H., Fukui T., Matsuura M., Kawasaki K., Nishi T., Watanabe N. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33 (1): 20–26.
 12. Frulloni L., Lunardi C., Simone R., Dolcino M., Scattolini C., Falconi M., Benini L., Vantini I., Corrocher R., Puccetti A. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (22): 2135–2142.
 13. Yamamoto M., Naishiro Y., Suzuki C., Kokai Y., Suzuki R., Honda S., Abe T., Takahashi H., Shinomura Y. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4 related plasmacytic syndrome. *Rheumatol. Int.* 2010; 30 (4): 565–568.
 14. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015; 148 (3). Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>.
 15. Chang M.C., Liang P.C., Jan S., Yang C.Y., Tien Y.W., Wei S.C., Wong J.M., Chang Y.T. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19–9 levels. *Pancreatol.* 2014; 14 (5): 366–372.
 16. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L., Kamisawa T., Kawa S., Mino-Kenudson M., Kim M.H., Kloppel G., Lerch M.M., Lohr M., Notohara K., Okazaki K., Schneider A. and Zhang L. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011; 40: 352–358.
 17. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J. Gastroenterol.* 2007; 42 (Suppl. 18): 39–41.
 18. Hart P.A., Kamisawa T., Brugge W.R., Chung J.B., Culver E.L., Czakó L., Frulloni L., Go V.L., Gress T.M., Kim M.H., Kawa S., Lee K.T., Lerch M.M., Liao W.C., Lohr M., Okazaki K., Ryu J.K., Schleinitz N., Shimizu K., Shimosegawa T., Soetikno R., Webster G., Yadav D., Zen Y., Chari S.T. Long term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2013; 62 (12): 1771–1776.
 19. Huggett M.T., Culver E.L., Kumar M., Hurst J.M., Rodriguez-Justo M., Chapman M.H., Johnson G.J., Pereira S.P., Chapman R.W., Webster G.J., Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4 related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (10): 1675–1683.
 20. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис. 2005. 54 с.
 21. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.Ch., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* 2013; 58: 593–608.
 22. Yang F., Wang Q., Jia J., Ma X.J. Autoimmune Hepatitis: East Meets West. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30. Doi: 10.1111/jgh.12952.
 23. Oo Y.H., Hubscher S.G., Adams D.H. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol. Int.* 2010; 4 (2): 475–493.
 24. Couto C.A., Bittencourt P.L., Porta G., Abrantes-Lemos C.P., Carrilho F.J., Guardia B.D., Cançado E.L. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2014; 59: 592–600.
 25. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinic-laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60–83.
 26. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2010; 51 (6): 2193–2213.
 27. Danielsson Borssén Å., Almer S., Prytz H., Wallerstedt S., Friis-Liby I.L., Bergquist A., Nyhlin N., Hultcrantz R., Sangfelt P., Weiland O., Lindgren S., Verbaan H., Werner M. Hepatocellular and extrahepatic cancer in patients with autoimmune hepatitis a long term follow up study in 634 Swedish patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50 (2): 217–223.
 28. Corpechot C., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010; 53 (1): 62–69.
 29. Muratori L., Granito A., Muratori P., Pappas G., Bianchi F.B. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12: 261–276.
 30. Kawata K., Kobayashi Y., Gershwin M., Bowlus Ch.L. The Immunophysiology and Apoptosis of Biliary Epithelial Cells: Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2012; 43: 230–241.
 31. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 261–308.
 32. Mayo M.J. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (2): 277–288.
 33. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (2): 40–55.
 34. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
 35. Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H.L., Invernizzi P., Mason A.L., Invernizzi P., Mason A.L., Ponsioen C.Y. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow up study. *Gastroenterology.* 2014; 147 (6): 1338–1349.
 36. Rong G., Wang H., Bowlus C.L., Wang C., Lu Y., Zeng Z., Qu J., Lou M., Chen Y., An L., Yang Y., Gershwin M.E. Incidence and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cirrhosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 48 (2): 132–141.
 37. Karlsen T.H., Boberg K.M. Update on primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2013; 59 (3): 571–582.
 38. Ali A.H., Carey E.J. and Lindor K.D. Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Intractable Rare Dis. Res.* 2015; 4 (1): 1–6.
 39. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G., Lindor K.D. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology.* 2013; 145 (3): 1–33.

40. Полуэктова Е.А., Ляшенко О.С., Королев А.В., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Механизмы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток с организмом хозяина, и их нарушение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24 (5): 42–53.
41. Johansson M.E., Larsson J.M., Hansson G.C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host microbial interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108: 4659–4665.
42. Sandborn W., Rogler G. The Keys to IBD 2010: Treatment, Diagnosis and Pathophysiology. *Peprint of Digestive Disease*. 2010; 28 (3): 385–568.
43. Baumgart D.C. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106 (8): 123–133.
44. Mowat C., Cole A., Windsor A., Ahmad T., Arnott I., Driscoll R., Mitton S., Orchard T., Rutter M., Younge L., Lees C., Ho G.T., Satsangi J., Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60 (5): 571–607.
45. Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K., Mantzaris G.J., Villanacci V., Becheanu G., Borralho Nunes P., Cathomas G., Fries W., Jouret-Mourin A., Mescoli C., de Petris G., Rubio C.A., Shepherd N.A., Vieth M., Eliakim R. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7 (10): 827–851.
46. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулаков Р.А., Алексеева О.П., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Белоусова Е.А., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Москалев А.И., Низов А.И., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Тertychny A.C., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Халиф А.Л., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (1): 48–65.
47. Dignass A., Eliakim R., Magro F., Maaser Ch., Chowers Y., Geboes K., Mantzaris G., Reinisch W., Colombel J.F., Vermeire S., Travis S., Lindsay J.O., Van Assche G. Second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J. Crohn's Colitis*. 2012; 6 (10): 965–990.
48. Sands B.E. New drugs on the horizon for IBD. *Dig. Dis.* 2014; 32 (Suppl. 1): 74–81.
49. Bohr J., Wickbom A., Hegedus A., Nyhlin N., Hultgren H.E., Tysk C. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 273–284.
50. Schuppan D., Zimmer K.P. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 49 (49): 835–846.
51. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F., Card T.R., Ciacci C., Ciclitira P.J., Green P.H., Hadjivassiliou M., Holdaway A., van Heel D.A., Kaukinen K., Leffler D.A., Leonard J.N., Lundin K.E., McGough N., Davidson M., Murray J.A., Swift G.L., Walker M.M., Zingone F., Sanders D.S. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63 (8): 1210–1228.
52. Pelkowski T.D., Viera A.J. Celiac disease: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2014; 89 (2): 99–105.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ивашкин Владимир Трофимович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, тел.: +7 (499) 248-35-91, e-mail: 2135833@mail.ru

Шептулина Анна Фароковна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: sheptulina.anna@gmail.com

Райхельсон Карина Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Адрес: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, e-mail: kraikhelson@mail.ru

Лосик Екатерина Александровна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: kollezione@yandex.ru

Ивашкин Константин Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: 2135833@mail.ru

Охлобистин Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: okhlobystin@mail.ru

Баранская Елена Константиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: ebaranskaya@yandex.ru

Полуэктова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: polouektova@gambler.ru

Шифрин Олег Самуилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, e-mail: oleg_shifrin@mail.ru