

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

Емельянова В.А.¹, Демидов А.А.¹

¹ ГБОУ ВПО «Астраханский Государственный Медицинский Университет», Астрахань, Россия, (414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121), e-mail: sapienti_sa@mail.ru

Проведён анализ литературы, посвящённый изучению современных вопросов патогенеза воспалительных заболеваний кишечника и ревматоидного артрита. В патогенезе воспалительных заболеваний кишечника и ревматоидного артрита прослеживается много схожих звеньев: общность иммунных участников воспаления и форм их взаимодействия, клеточного состава воспалительного инфильтрата кишечной стенки и синовиальной оболочки суставов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и антител, общность клинического проявления. Рассматривая механизмы развития иммуновоспалительной реакции, нужно указать на ведущую роль нейтрофилов и моноцитов крови. Изучение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, которые принимают непосредственное участие в развитии воспалительных реакций и являются основными составляющими воспалительных инфильтратов кишечной стенки и синовиальной оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника и ревматоидном артрите, поможет глубже раскрыть вопросы их патогенеза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, нейтрофилы, моноциты

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND RHEUMATOID ARTHRITIS: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS

Yemelyanova V.A.¹, Demidov A.A.¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, (414000, Astrakhan, street Bakinskaya, 121), e-mail: sapienti_sa@mail.ru

The analysis of the scientific results devoted to the studying of contemporary issues in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis was performed. In the pathogenesis of inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis can be traced many similar units: the community members of immune inflammation and forms of their cooperation, the cellular composition of the inflammatory infiltrate of the intestinal wall and synovial member of the joints, overproduction of proinflammatory cytokines and antibodies, common clinical manifestations. It is necessary to point out the leading role of neutrophils and monocytes blood, considering the mechanisms of immune-inflammatory response. The study of the functional activity of neutrophils and monocytes, which are directly involved in the development of inflammatory reactions and which are the main components of the inflammatory infiltration of the intestinal wall and the synovial membrane in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis, can help to describe more deeply the issues of their pathogenesis.

Keywords: inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, neutrophils, monocytes

Гастроэнтерология и ревматология — тесно связанные между собой дисциплины [11]. Общность патогенетических линий и иммунных «участников» в развитии типичной клинической картины воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в частности болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК), а также ревматоидного артрита (РА) в исследованиях последних лет становится всё более заметной.

Одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника. ВЗК, а именно неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки — поверхностным при НЯК и трансмуральным при БК. НЯК — хроническое заболевание, при

котором диффузное воспаление, локализованное в пределах слизистой оболочки (СО), поражает только толстую кишку на разном протяжении, в то время как при БК в патологический процесс вовлекаются любые органы пищеварительного тракта — от полости рта до анального канала [25].

На данный момент ВЗК считаются полиэтиологичными заболеваниями с генетической предрасположенностью. Представление об аутоиммунном характере ВЗК получило новое развитие благодаря сведениям о том, что комменсальная микрофлора и продукты ее жизнедеятельности служат в качестве аутоантигенов, а развитие воспаления происходит за счет потери толерантности к веществам нормальной кишечной флоры, которые обычно безвредны [16]. Частота нарушений микробиоты при ВЗК достигает 66-93% [5, 17]. Аутоиммунизация, а также высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) свидетельствует о селективной утрате иммунологической толерантности, что в конечном итоге приводит к интенсивному воспалительному процессу [14].

В пораженном участке пищеварительного канала при БК выявляется трансмуральная лимфоцитарная, нейтрофильная, макрофагальная инфильтрация с очаговой лимфоидной гиперплазией (фолликулы) и фиброзированием всех слоев кишечной стенки. Характерным (30-60%) для БК также является обнаружение в подслизистом слое эпителиоидных гранулем, содержащие гигантские клетки Пирогова — Лангханса. Их наличие является достоверным гистологическим критерием болезни Крона [3, 8].

В то время в слизистой оболочке (СО) толстой кишки больных НЯК и БК в значительном количестве содержатся долго живущие IgG-продуцирующие плазматические клетки, а также полиморфноядерные лейкоциты, которые продуцируют большое количество металлопротеиназ (ММП), вызывающих деструкцию внеклеточного матрикса и базальных мембран [5, 15].

Характерный гистологический признак НЯК- образование между криптами слизистой оболочки микроабсцессов, так называемых «крипт-абсцессов», представляющими собой скопление полиморфноядерных лейкоцитов [9].

Макрофаги также являются одним из основных клеточных элементов воспалительного инфильтрата при ВЗК. Первые происходят из циркулирующих моноцитов, составляют 30-40% присутствующих в слизистой оболочке (СО) кишки макрофагов, развивают и поддерживают хронический воспалительный процесс в толстой кишке [5].

Воспалительный инфильтрат кишечной стенки при НЯК и БК представлен теми клетками (преимущественно нейтрофилами и моноцитами), которые мигрировали сюда из периферического кровотока. Воспаление СО приводит к нарушению равновесия цитокинов, что и определяет особенности течения ВЗК [24].

Изменения цитокиновой регуляции заключаются в увеличении продукции воспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α , а также интерлейкинов-1, -6, -8, -12 при снижении противовоспалительных интерлейкинов-4, -10, -11, а также выраженном дисбалансе регуляторных цитокинов ИЛ-2, -5. Одним из наиболее активных цитокинов с провоспалительным действием является ФНО- α , который вместе с ИФ-гамма и ИЛ-1 опосредует ответы замедленной гиперчувствительности и активацию макрофагов, что приводит к формированию гранул при БК [18, 21].

При воспалении этот цитокин стимулирует Th1-хелперы и макрофаги, индуцирует системные реакции острой фазы с повышенным синтезом ИЛ-1, -2, -6, -8. Если повышение ИЛ-2 обеспечивает аутокринную стимуляцию Т-лимфоцитарной пролиферации и стимулирует рост В-лимфоцитов, функциональную активность естественных киллеров, приводит к активации макрофагов, а значит клональной пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [4], то ИЛ-8 стимулирует хемотаксис и вызывает активацию Т-лимфоцитов с образованием кислородных радикалов и высвобождением лизосомальных ферментов [2, 6].

Ревматоидный артрит (РА) относится к группе заболеваний, для которых характерна поляризация иммунного ответа по Т-хелперному иммунному ответу 1 типа, проявляющаяся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α [13, 20].

Самые ранние проявления РА — воспаление и окклюзия мелких сосудов синовиальной оболочки. Имеются данные о роли при РА бессимптомной инфекции мочевыводящих путей, вызванной *Proteus*. Ряд зарубежных учёных, таких как Rashid T., Ebringer A., McGuckin M.A. считают, что у генетически предрасположенных лиц причинный микроб может инициировать заболевание, с последующей выработкой антимикробных и перекрестных аутоантител, которые связываются с антигенами и повреждают ткани путем активации системы комплемента и выработки воспалительными клетками цитотоксических продуктов [22].

Суть патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов [12].

В синовиальной ткани отмечается увеличение числа синовиоцитов типа А (клетки, напоминающие макрофаги) и В (клетки, напоминающие фибробласты), инфильтрация иммунными и воспалительными клетками (макрофаги, Т- и В-лимфоциты, плазматические и дендритные клетки), образование фолликулов, состоящих из лимфоидных клеток, которые напоминают ростковые центры лимфатических узлов. Ранний признак ревматоидного синовита — образование новых сосудов (ангиогенез или неоваскуляризация) [10].

В синовиальной жидкости нейтрофилов содержится больше, чем лимфоцитов. Образующиеся в ней иммунные комплексы активируют комплемент; при этом выделяются

анафилатоксины и факторы хемотаксиса, которые вызывают адгезию лейкоцитов к эндотелию посткапиллярных венул. Активируют комплемент и ИЛ-1, ФНО- α и лейкотриен В₄, секретируемые макрофагами синовиальной оболочки. Наряду с этим ФНО- α , С₅а, лейкотриен В₄ и ИЛ-8, гистамин и простагландин Е₂ способствуют выходу нейтрофилов из сосудистого русла в синовиальную жидкость. Попадая в синовиальную жидкость, нейтрофилы поглощают иммунные комплексы, что приводит к выбросу свободных радикалов кислорода и других веществ, усиливающих воспалительную реакцию [19].

Взаимодействия клеток считают важным фактором развития РА. Межклеточные взаимодействия регулируют цитокины, которые продуцируют в частности и активированные клетки синовиальной оболочки. Вероятно, эти цитокины стимулируют воспалительную реакцию в синовиальной оболочке, выход клеток и медиаторов воспаления в синовиальную жидкость, пролиферацию синовиоцитов, участвуют в разрушении хряща и кости и развитии внесуставных проявлений ревматоидного артрита [11].

Группу цитокинов с провоспалительным действием составляют интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., ФНО- α , интерферон-гамма (ИФ- γ). К противовоспалительным и регуляторным цитокинам относятся ИЛ-10, ИЛ-11, эндогенные антагонисты рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1 ρ), трансформирующий ростовой фактор- β (ТРФ- β) [23].

Из всего многообразия провоспалительных цитокинов особого внимания заслуживает ФНО- α . Кроме макрофагов, его синтезируют разные типы клеток — Т-хелперы 1-го типа, клетки эндотелия, но моноциты/макрофаги, безусловно, являются его основным источником. Недаром его считают одним из ключевых в процессе воспаления при РА, болезни Крона и других аутоиммунных заболеваниях. ФНО- α же определяет экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, в результате чего усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления [11].

Значительный процент больных РА, а именно 80%, имеют антитела (IgM и IgG), большей частью определяемый как ревматоидный фактор (РФ). Антитела аккумулируются в синовиальной оболочке и активируют комплемент в синовиальной жидкости. Поглощение РФ макрофагами и нейтрофилами, что цитологически определяется как наличие фагоцитов, стимулирует образование цитокинов и высвобождение протеолитических ферментов, усиливающих воспаление. РФ является одним из прогностических маркёров деструктивного поражения суставов [7].

Из всего вышеперечисленного следует, что в патогенезе ВЗК и РА прослеживается много схожих звеньев: общность иммунных участников воспаления и форм их взаимодействия, клеточного состава воспалительного инфильтрата кишечной стенки и синовиальной оболочки суставов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в

частности ФНО- α , а также гиперпродукция антител, а именно IgG. Зачастую при ВЗК имеется и суставной синдром, равно как и при РА может быть поражение кишечника. Иногда на первый план выходят кишечные проявления аутоиммунных процессов или, наоборот, суставной синдром маскирует кишечную патологию, т.е. речь уже идёт об общности клинического проявления ВЗК и ревматоидного артрита [1].

Из всего вышеперечисленного следует, что дальнейшее изучение функциональной активности клеток крови, в частности нейтрофилов и моноцитов, которые принимают непосредственное участие в развитии воспалительных реакций и являются основными составляющими воспалительных инфильтратов кишечной стенки и синовиальной оболочки при ВЗК и ревматоидном артрите, поможет глубже раскрыть вопросы их патогенеза.

Список литературы

1. Абдулганиева Д.И., Салихов И.Г. Гастроэнтерологические проблемы при ревматических заболеваниях // Практическая медицина. – 2011. – Т 1. – С. 89-95
2. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2001. – 527 с.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
5. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
6. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). – М.: Медицина, 1994. – 400 с.
7. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Иммуногенетические аспекты раннего ревматоидного артрита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 4. – С. 36-43.
8. Капуллер Л.Л., Маринушкин Т.Л., Костенко Н.В. Морфологические особенности раковых опухолей, возникающих на фоне хронического неспецифического язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 4. – С. 58-64.
9. Кветной И.М., Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. Неспецифический язвенный колит. – М.: МИА, 2008. – 256 с.

10. Марченко Ж. С., Лукина Г. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 57-60.
11. Насонов Е.Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления // Фарматека. – 2005. – № 7. – С. 4-7.
12. Никулина С.Ю., Чернова А.А., Большакова Т.Ю. и др. // Сибирское медицинское обозрение.– 2014. – N. 3.– С.11-18.
13. Ревматология: Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
14. Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 424 с.
15. Ткачѳв А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрѳстке проблем // Практическая медицина. – 2012. – № 58. – С. 17-22.
16. Фарелл Р., Пепперкорн М. Язвенный колит // Международный медицинский журнал. – 2003. – Т. 6. – № 1. – [Электронный ресурс]. Режим доступа <http://medi.ru/doc/773012.htm/> (дата обращения: 11.03.2015).
17. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение. – М.: Миклош, 2004. – 88с.
18. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. Цитокины и цитокиноterapia при заболеваниях органов пищеварения // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 69-72.
19. Helen L. Wright, Robert J. Moots, Roger C. Bucknall, Steven W. Edwards. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases // Rheumatology. – 2010. – V. 49(9). – P.1618-1631.
20. MacDonald T.T. The cytokine network in IBD // Falk symposium. – 2006. – P. 24.
21. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – V. 7(6). – P. 429-42.
22. Rashid T., Ebringer A. Autoimmunity in Rheumatic Diseases Is Induced by Microbial Infections via Cross reactivity or Molecular Mimicry // Autoimmune Dis. – 2013. – № 1.–P. 3-20.
23. Ricart E., Panaccione R., Loftus E., Tremain W. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – V. 96. – P. 722-729.
24. Sartor R.B., Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells // Mucosal Immunology. – 2005. – № 30.– P. 681-701.
25. Travis S., Gert Van Assche, Axel Dignass et al. On the second ECCO Consensus on Crohn's disease // Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. – V. 4. – P. 1-6.

Рецензенты:

Полунина О.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, г. Астрахань;

Попов Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи, проректор по учебно-воспитательной работе ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ», г. Астрахань.