



Литература:

1. Гордиенко, А.В. Диагностика атеросклероза и его факторов риска у военнослужащих химически опасных объектов / А.В. Гордиенко [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – №12. – С.37-44.
2. Гордиенко, А.В. Ранняя диагностика атеросклероза у военнослужащих-мужчин / А.В. Гордиенко, Д.Ю. Сердюков // ВМЖ. – 2018. – №11. – С.15-21.
3. Кардиоваскулярная профилактика: Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №10(6). – Прилож. 2. – 64 с.
4. Кузьмич, В.Г. Актуальные проблемы профилактики и лечения ожирения у военнослужащих / В.Г. Кузьмич, Ю.Ш. Халимов, В.В. Салухов // Материалы Межвузовской научно-практической конференции. «Актуальные проблемы и перспективы развития физической подготовки». – СПб.: ВМЕДА, 2018. – С.39-50.
5. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №6. – С.4-11.
6. Разина, А.О. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире / А.О. Разина, С.Д. Руненко, Е.Е. Ачкасов // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №2. – С.154-159.
7. Романцова, Т.И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т.И. Романцова, Е.В. Островская // Альманах клинической медицины. – 2015. – №1. – С.75-86.
8. Сердюков, Д.Ю. Донозологический атеросклероз и ассоциированные состояния: значение, диагностика, лечение / Д.Ю. Сердюков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – Т.3. – С.234-238.
9. Rotar, O. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population / O. Rotar [et al.] // European Journal of Epidemiology. – 2017. – Vol.32. – P.251-254.

Сорокин А.Н.¹(4620-7390)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЕРСИНИОЗНЫХ КОЛИТОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА. МЕХАНИЗМ ИХ ВОЗМОЖНОЙ АССОЦИИ

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это болезнь с не до конца изученными пусковыми факторами. Отсутствие достаточных знаний о механизмах развития заболеваний тормозит разработку научно-обоснованной стратегии ведения больных ВЗК. Имеется недостаточное количество сведений об иерсиниозе при ВЗК. В ходе работы изучались иммунологические особенности ВЗК и инфекционных колитов, вызванные *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Был проведен анализ клинико-иммунологических особенностей ЯК, БК и иерсиниозных колитов на основании данных историй болезни двух групп пациентов. В работе использованы результаты углубленного изучения историй болезней 78 больных с ВЗК. Приводятся данные о наличии изменения количественного состава Th2-лимфоцитов, изменения количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у больных с ВЗК. Перенесенный воспалительный процесс после инфекционного колита, вызванного иерсиниями открывает ворота для развития хронического воспаления, то есть развитию ВЗК. Результаты сопоставлялись с данными анализа научной литературы по теме исследования. Среди пациентов с ВЗК имеющих в анамнезе заболевание «иерсиниозный колит» (16 человек) только у 10 были получены положительные результаты ПЦР на кишечный иерсиниоз. Таким образом, механизм развития ВЗК представляет собой сложный, многогранный процесс, в котором задействовано множество этиопатогенетических факторов, перекрывающихся и взаимодополняющих друг друга.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, кишечный иерсиниоз, язвенный колит, ПЦР, MALDI-TOF, Th2-лимфоциты.

Sorokin A.N.¹

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF YERSINIOSIS COLITIS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE. MECHANISM OF THEIR POSSIBLE ASSOCIATION

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease with not fully understood triggering factors. Lack of sufficient knowledge about the mechanisms of disease development inhibits the development of a scientifically based management strategy for patients with IBD. There is insufficient evidence of yersiniosis in IBD. In the course of work, the immunological features of IBD and infectious colitis caused by *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* were studied. An analysis was made of the clinical and immunological features of UC, CD, and yersiniosis colitis based on the data from the case histories of two groups of patients. The work uses the results of an in-depth study of case histories of 78 patients with IBD. Data are presented on the presence of changes in the quantitative composition of Th2 lymphocytes, changes in the quantitative and qualitative composition of the intestinal microflora in patients with IBD. The inflammatory process after infectious colitis caused by *Yersinia* opens the door to the development of chronic inflammation, that is, the development of IBD. An analysis was made of the clinical and immunological features of UC, CD, and yersiniosis colitis based on the data from the case histories of two groups of patients. The results were compared with the analysis of scientific literature on the research topic. Among patients with IBD who have a history of the disease "yersiniosis colitis" (16 patients), only 10 have positive PCR results for intestinal yersiniosis. Thus, the development mechanism of IBD is a complex, multifaceted process, which involves many etiopathogenetic factors that overlap and complement each other.

Keywords: inflammatory bowel disease, intestinal yersiniosis, ulcerative colitis, PCR, MALDI-TOF, Th2 lymphocytes.

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии из-за тяжести течения, частоте осложнений и летальности. Это хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с неизвестной этиологией, в основе которых лежит неконтролируемый воспалительный процесс, обусловленный взаимодействием генетических факторов, иммунной системы, микробных агентов и факторов внешней среды [1]. Актуальность проблемы в значительной степени предопределена растущей распространенностью и заболеваемостью ВЗК, которая принимает глобальные значения [7].

ВЗК – это патология индустриально развитых стран и, главным образом, городского населения с постоянным ростом заболеваемости. Частота язвенного колита по данным разных авторов составляет от 21 до 268 случаев, на 100 тыс. населения, достигая максимальных значений в высокоразвитых странах. Причем распространенность ВЗК по Российской Федерации остается неизвестной. Важным эпидемиологическим фактом является отмечающаяся в последние годы тенденция к увеличению заболеваемости ВЗК среди лиц старше 60 лет [2].

Уровень смертности от ВЗК также зависит от своевременной диагностики и адекватности терапевтических подходов, составляя приблизительно 6 случаев на 1 миллион населения в США, странах Се-



верной Европы и Великобритании. В России показатель смертности от ВЗК составляет 17 случаев на 1 миллион населения. При этом более высокий риск отмечается у двух категорий больных: перенесших колэктомиию и пожилых. Данные различия ряд авторов объясняет тем, что в большинстве случаев диагноз устанавливается отсрочено – через несколько лет от момента появления первых клинических симптомов заболевания. Характер течения может быть неблагоприятным, приводить к инвалидизации (60-70% больных) и малингизации (7-10% больных).

С ВЗК связаны инфекционные формы колитов, представляющие группу полиэтиологических воспалительных заболеваний толстого кишечника, которые формируются на фоне активизации условно-патогенной кишечной флоры или попадания патогенных микроорганизмов в кишечник из окружающей среды. К ним также относятся иерсиниозные колиты, вызываемые бактериями *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Есть данные, свидетельствующие о связи иерсиниозной инфекции в развитии хронических заболеваний, такие как артриты и ВЗК, связанные со сдвигом иммунологических механизмов в организме, приводящие к формированию аутоиммунных реакций [5].

Иерсиниоз широко распространен на территории РФ, а стабильно низкий уровень официально регистрируемой заболеваемости не отражает истинного состояния проблемы. Заболевание встречается во всех возрастных группах. Сезонный подъем заболеваемости иерсиниозом отмечается в холодное время года с пиком в ноябре. В некоторых регионах наблюдается два сезонных подъема – осенью и весной. Иерсиниоз в настоящее время вышел за рамки чисто инфекционной патологии, став терапевтической проблемой из-за «слабой» лабораторной базы, используемой в практическом здравоохранении, проблем в выборе тактики лечения и реабилитации больных [5].

Особую тревогу клиницистов вызывают неблагоприятные последствия иерсиниозной инфекции, в частности, хронизация и формирование иммунопатологических синдромов с исходом в системный аутоиммунный процесс [3, 4]. Однако имеется недостаточное количество сведений об иерсиниозе при ВЗК.

Отсутствие достаточных знаний о механизмах развития заболеваний тормозит разработку научно-обоснованной стратегии ведения больных ВЗК. Это придает указанной проблеме не только медицинский, но и социальный характер. Все это, безусловно, имеет значение и для исследования роли перенесенного иерсиниозного поражения кишечника в качестве возможного этиологического либо пускового фактора в развитии ВЗК.

ЯК сегодня рассматривается как своеобразная полимикробная «инфекция», характеризующаяся стойким нарушением слизистого барьера толстой кишки с последующей транслокацией микроорганизмов и бактериальных продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистую и подслизистую оболочки и пролиферацией бактериальных биопленок на поверхности кишечного эпителия.

Гипотетическую роль различных микроорганизмов в дебюте ЯК подтверждает схожесть клинических проявлений с инфекционной симптоматикой и эффективность противовоспалительной терапии. Однако, вероятно, в этиопатогенезе ЯК принимают участие не отдельные бактерии, а компоненты их клеточной структуры – гликопротеины, способствующие нарушению барьерных функций кишечника.

Одной из теорий патогенеза ВЗК в настоящее время имеет место активация иммунного ответа к антигенам собственной кишечной микрофлоры, после перенесенного иерсиниозного колита. Перенесенный воспалительный процесс после инфекционного колита, вызванным иерсиниями открывает ворота для развития хронического воспаления, то есть развитию ВЗК, а именно ЯК. Прямой связи может не быть, но косвенно повреждаются иммунологические механизмы, влияющие на систему в целом и на течение ЯК.

Целью исследования является изучение иммунологических особенностей ВЗК и инфекционных колитов, вызванных *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, наличия иммунологических маркеров иерсиниозной инфекции у больных. Доказать взаимосвязь инфекционных колитов на развитие аутоиммунных процессов и хронизации заболевания.

Материалы и методы. Был проведен анализ историй болезни 78 больных, находившихся на лечении в филиалах ОВГ и в клинических больницах Санкт-Петербурга с основным диагнозом «Язвенный колит» «Болезнь Крона» и «Кишечный иерсиниоз» в период с ноября 2010 г. по ноябрь 2019 г. Возраст обследуемых был от 25 до 75 лет.

Были выделены две группы больных ВЗК:

1. Пациенты с ВЗК, не имевшие в анамнезе инфекционного колита,
2. Пациенты с ВЗК, имевшие – по анамнестическим данным – инфекционный иерсиниозный колит.

Использовался ряд методик на определение возбудителей иерсиниозов в анализе крови и кала. Диагностика проводилась в образцах кала и крови методом ПЦР с применением наборов реагентов «АмплиСенс *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL*».

При лабораторном исследовании обычно используют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления в образцах кала и крови *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Перспективны экспресс-методы определения Ag иерсиний (изолированных или в составе иммунных комплексов) в ко-



проэкстратах, слюне, крови и моче при постановке РКА, РЛА, ИФА, РНИФ. Наиболее новое направление в диагностики является метод иммуноблота и MALDI-TOF.

Результаты. Был проведен анализ клинико-иммунологических особенностей ЯК, БК и иерсиниозных колитов на основании данных историй болезни двух групп пациентов. Результаты сопоставлялись с данными анализа научной литературы по теме исследования.

Установлено, что с развитием БК связаны Th1-лимфоциты, характеризующиеся продукцией большого количества IFN- γ , IL-12p40, IL-18, IL-2, IL-1 β , IL-6 и TNF- α , тогда как с развитием ЯК – Th2-лимфоциты с повышенным образованием IL-4 и IL-13. При этом несколькими авторами показано, что увеличение количества IL-13, участвующего в активации NKT-клеток микрофлорой слизистой оболочки кишечника, приводит к цитолизу эпителиальных клеток и образованию язв, что определяет длительность течения ЯК. Отмечено, что увеличение продукции IL-13 при ЯК в определенной степени обусловлено носительством полиморфизма C1055T гена IL-13 [8].

Ведущей генетической детерминантой патогенетического воздействия бактерий рода *Yersinia* на организм хозяина является 70 мД плаزمиды вирулентности (pYV плаزمиды), кодирующая группу из 11 секреторных белков Yop («*Yersinia* outer membrane proteins»), а также аппарат, необходимый для секреции Yop белков и регуляции их синтеза. Все без исключения вирулентные штаммы иерсинии содержат в своем составе эту плазмиду, которая, собственно, и обеспечивает выживание PI размножение иерсинии в лимфоидных органах, а также подавляет развитие воспалительных реакций [6].

Отмечено, что эффективный ответ 1-го типа (T-helper-1) характеризуется высокими уровнями ИФН- γ и интерлейкина (ИЛ-2), элиминацией таких микробов, как иерсиния и хламидия; при развитии 2-го типа ответа (T-helper-2) с относительно высокими уровнями ИЛ-4 и ИЛ-10 и низким уровнем ИФН- γ процесс очищения организма от инфекционного агента тормозится, что способствует длительной персистенции последнего [9].

У 27% исследуемых наблюдались изменения количественного состава Th2-лимфоцитов. При этом не было взаимосвязи между инфекционным и неинфекционным фактором заболеваемости (10 человек из первой группы и 11 из второй).

Среди пациентов с ВЗК имеющих в анамнезе заболевание «иерсиниозный колит» (16 человек) только у 10 были получены положительные результаты ПЦР на кишечный иерсиниоз.

Выводы. Таким образом, механизм развития ВЗК представляет собой сложный, многогранный процесс, в котором задействовано множество этиопатогенетических факторов, перекрывающих и взаимодополняющих друг друга. Сочетание определенных генетических и индивидуально-средовых факторов приводит к повышению проницаемости кишечного барьера, проникновению бактериальных патогенов в стенку кишки и запуску характерного для БК и ЯК патологического иммунного ответа, и, в конечном итоге, к деструкции слизистой оболочки и развитию осложнений, что еще больше усиливает проницаемость кишечного барьера.

Литература:

1. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь: Изд-во «Триада», 2002. – 128 с.
2. Власенко, А.А. Биологические методы лечения как новая ступень эволюции терапии воспалительных заболеваний кишечника / А.А. Власенко, Е.В. Сушкова, Г.Р. Бикбаева, С.В. Полторака // Омский научный вестник. – 2009. – №1(84). – С.37-41.
3. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т.4. – С.4-14.
4. Ивашкин, В.Т. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника / В.Т. Ивашкин, Н.И. Денисов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – №6. – С.11-16.
5. Шестакова, И.В. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И.В. Шестакова, Н.Д. Юшук // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С.26-33.
6. Юшук, Н.Д. Иерсиниозы / Н.Д. Юшук, Г.Я. Ценева, Г.Н. Кареткина, Л.Е. Бродов. – М., Медицина, 2003. – 178 с.
7. Bernstein, C.N. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease / C.N. Bernstein, M.H. Vatn, P.L. Lakatos, E.V. Lofftus Jr. // Gut. – 2013. – Vol.62, №4. – P.630-649.
8. Walczak, A. The IL-8 and IL-13 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease and colorectal cancer / A. Walczak, K. Przybylowska, L. Dziki [et al.] // DNA Cell Biol. – 2012. – Vol.31, №8. – P.1431-1438.
9. Yang, X. Genetically determined differences in IL-10 and IFN- γ responses correlate with clearance of *Chlamidia trachomatis* mouse pneumonia infection / X. Yang, K.T. HayGlass, R.C. Brunham // J. Immunol. – 1996. – Vol.156. – P.4338.