

В.Н. Залесский¹, М.Н. Жайворонок²¹ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев²Медицинское научно-практическое объединение «МедБуд», Киев

Молекулярно-генетические аспекты иммунопатогенеза и последние тенденции развития методов визуализации хронических воспалительных заболеваний кишечника

В статье обобщены результаты в основном зарубежных исследований относительно молекулярно-генетических механизмов болезни Крона и представлены последние тенденции развития методов визуализации хронических воспалительных заболеваний кишечника в условиях клиники. Аутофагия играет важную роль во врожденном иммунном ответе на действие внутриклеточных патогенов. Открытие генов аутофагии ATC16L1 и IRGM как факторов риска болезни Крона, активно позиционировало аутофагию в качестве ключевого механизма при воспалительных заболеваниях кишечника. Методы визуализирующей диагностики (стандартная эндоскопия, колоноскопия, хромоколоноскопия высокого разрешения, конфокальная лазерная эндомикроскопия, магнитно-резонансная энтерография, капсульная эндоскопия, баллонная эндоскопия) позволяют оценить состояние провоспалительных событий в тонком и толстом кишечнике (на слизистой оболочке и в подслизистом слое), а также развития трансмурального воспаления, без необходимости проведения биопсии у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, молекулярно-генетические аспекты иммунопатогенеза, методы визуализации воспалительных событий.

Введение

Исследование хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — одна из наиболее актуальных задач современной гастроэнтерологии. Несмотря на относительно невысокую частоту, неуклонный рост заболеваемости БК и ЯК, смещение заболевания в сторону более раннего возраста, появление тяжелых форм, учащение внекишечных проявлений делают воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) серьезной проблемой (Адлер Г., 2001; Григорьева Г.А. и соавт., 2007).

ВЗК — социально значимая проблема медицины, что обусловлено большими затратами на лечение, потерей трудоспособности в молодом и зрелом возрасте, частой инвалидизацией и сложностью социальной реабилитации больных (Халиф Н.Л. и соавт., 2004).

Несмотря на многолетнюю историю изучения ВЗК, этиология этих процессов остается по-прежнему неизвестной, а патогенез исследован недостаточно. В настоящее время признана точка зрения, согласно которой в возникновении этих заболеваний участвуют многие внешние и внутренние факторы. На сегодняшний день накоплены данные о роли генетических факторов в развитии заболеваний, их влияние на особенности клинической картины, а также выявлено более 40 генов, полиморфизм которых ассоциирован с развитием ВЗК. Прежде всего, эти гены

задействованы в регуляции таких процессов, как иммуновоспалительный ответ, поддержание целостности эпителиального барьера, дифференцировка лимфоцитов и аутофагия (Plantinga T.S. et al., 2012; Michail S. et al., 2013; Randall-Demmler S. et al., 2013).

Несомненную важность представляют работы, направленные на комплексную оценку молекулярно-генетических нарушений и диагностических критериев (в том числе колоноэндоскопических) в клинической картине развития ВЗК. Они помогают выявлять ассоциации полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета и аутофагии с особенностями эндоскопической картины при БК. Также изыскания позволяют расширить представления о механизмах возникновения и прогрессирования тяжелых патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также служат основой для разработки профилактических мероприятий и оптимизации лечения ХВЗК.

Взаимосвязь между аутофагией, иммуновоспалительным ответом и БК (молекулярно-генетические аспекты)

Аутофагия является эволюционно консервативным и широко распространенным биологическим процессом зачистки

отмирающих клеток (Залесский В.Н. и соавт., 2003; Shintani T. et al., 2004; Deretic V., Levine B., 2009). Когда эта система дает сбой — работает слишком медленно или слишком быстро, или небезошибочно — возникают серьезные проблемы. Миллионы людей на земном шаре страдают от БК, и не исключено, что в основе заболевания фундаментальную роль, среди прочего, играет дисфункция системы аутофагии, которая не справляется с персистенцией бактериальной и вирусной инфекции в ЖКТ. Аутофагия помогает клетке избавиться от избыточного количества обычных или выработавших свой ресурс белков. Такие белки либо перестают функционировать, либо (что гораздо хуже) функционируют неправильно. Непрерывно работающая система аутофагии поддерживает количество таких белков на безопасном уровне. Аутофагический механизм не только помогает удалять аномальные белки, но и отыскивать, а также изолировать поврежденные фрагменты. Так, митохондрии, в норме обеспечивающие клетку энергией, могут посылать ей несвоевременные сигналы к запрограммированной гибели — апоптозу.

Апоптоз запускается в клетке по различным причинам и, как правило, играет положительную роль. Начинается он с того, что поврежденная митохондрия высвобождает в цитоплазму сигнальные белки. Некоторые исследователи полагают, что убрать клетку от «рокового шага» помогает аутофагия. Однако она же может

привести клетку к гибели, когда это целесообразно с точки зрения гомеостаза организма в целом, при отсутствии работы механизма апоптоза. Интересно отметить, что обе системы используют в качестве сигналов ряд сходных белков. Это означает, что апоптоз и аутофагия действуют совместно и, возможно, их следует рассматривать как две составные части одной регуляторной системы.

Во время аутофагии сравнительно большая часть цитоплазмы (иногда с несколькими митохондриями) фиксируется и изолируется мембранами (фагофорами, «phagophores») и секвестрируется в аутофагосомы для деградации материала с помощью лизосомальных ферментов, но уже в аутолизосомах (Shintani T. et al., 2004; Deretic V. et al., 2009). Аутофагия затрагивает цепочку иммунологических процессов:

- врожденный и приобретенный иммунитет против внутриклеточных патогенов (Singh S.B. et al., 2006; Orvedahl A. et al., 2007);
- презентацию антигенов;
- гомеостаз иммунцитов (Li C. et al., 2006);
- провоспалительный ответ при БК (Massey D., Parkes M., 2007; Rioux J.D. et al., 2007).

Более широко эффекты аутофагии связаны с гибелью и выживанием клеток и являются важными звеньями патогенеза многих заболеваний и патологических состояний (в том числе сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, старения, долголетия, опухолевого роста) (Salminen A., 2013; Kondratski A. et al., 2013).

Подтверждение роли аутофагии в элиминации неблезнетворных и болезнетворных патогенов связано с различными внутриклеточными сценариями индукции или торможения данного процесса, которые являются частью «репертуара» противовоспалительной защиты (Gutierrez M.G., et al., 2005; Levine B., Deretic V., 2007).

Являясь эффектором TLR-сигналикации, аутофагия может усиливать способность инбуферировать (пересекаться) с врожденным противовирусным ответом, регулируемым TLR7-PIG1-зависимыми механизмами распознавания патогенов (Jounai N. et al., 2007; Lee H.K. et al., 2007; Delgado M.A. et al., 2008).

Роль аутофагии в иммунном клеточном гомеостазе довольно существенна. Она контролирует развитие выживания и пролиферации T- и В-лимфоцитов (Miller B.C. et al., 2008). Презентация антигенов аутофагии в антигенпредставляющих клетках осуществляется через молекулы главного комплекса гистосовместимости II типа (MHCII). Аутофагия участвует в презентации цитозольных антигенов (Denjel J. et al., 2005).

В последнее время большую популярность приобретают полногеномные ассоциативные исследования («genome-wide association study» — GWAS), обладающие высокой мощностью и позволяющие идентифицировать гены-кандидаты на основе их геномной локализации без обязательного позиционирования биологических

эффектов или типа наследования этих генов. В ряде GWAS-исследований, выполненных в 2007 г. для семи распространенных мультифакториальных заболеваний, отмечена связь БК с рядом генов, ответственных за аутофагию (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007).

Проведение полногеномного скрининга у пациентов с ВЗК позволило раскрыть общность генетической компоненты подверженности этим заболеваниям и помогло выявить отчетливую иммунологическую роль аутофагии при БК в человеческой популяции (Hampe S. et al., 2007; Parkes M. et al., 2007).

Генетическая предрасположенность к БК связана с регуляторами врожденного иммунитета, к числу которых относят Nod-белки (в частности Nod2), контролируемые генами системы врожденного иммунитета (NOD2), а также генами аутофагии (ATG16L1 и IRMG) (Ogura Y. et al., 2001; McCarroll S.A. et al., 2008). Проведенный полногеномный анализ показал роль Nod2 в регуляции активности двух каскадов сигнальной трансдукции:

- IL-12 и IL-23 (IL23R Arg81Glu)-ассоциированной стимуляции, Th1-зависимой дифференцировки иммунных клеток (с Th17-фенотипом, связанным с противовоспалительным ответом) (Massey D., Parkes M., 2007);
- активизации аутофагия-ассоциированной сигнализации — фундаментального процесса клеточного гомеостаза, как части врожденного гомеостаза против внутриклеточных патогенов (Deretic V., Levine B., 2009).

На фоне интенсивных исследований Nod2-независимой сигнализации продолжают оставаться малоизученными вопросы роли провоспалительного гена IRGM при БК (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). При этом важно отметить, что IRGM-ген выявлен только у человека. В отдельных популяционных группах определена высокая специфичность IRGM, ассоциированная с хроническими воспалительными заболеваниями подвздошной кишки (Roberts R.L. et al., 2008).

В клинических исследованиях на 2731 пациенте (1656 с БК и 1075 с ЯК) выявлены полиморфизмы ATC16L1 (rs2241880) и IRGM (rs4958847)-генов, ассоциированных с БК (Latiano A. et al., 2009). Однонуклеотидные полиморфизмы IRGM-генов (rs1000113 и rs4958847) свидетельствовали о высокой восприимчивости специфического локуса IRGM-гена у пациентов с БК, причем как в популяции пожилых людей, так и у больных трудоспособного возраста (Latiano A. et al., 2009).

Имеющиеся в литературе свидетельства относительно функциональной активности генов аутофагии (ATG16L1 и IRGM) у пациентов в контексте развития БК многочисленны. Некоторые данные, полученные в исследованиях ATG16L1-гена *in vitro* (на клеточных линиях или в экспериментах на животных), оказались весьма различными, хотя потенциально сопоставимы. Выявлены следующие эффекты:

- редукция функциональной активности ATG16L1 300T аллелей контроля внутриклеточных кишечных патогенов в эпителиоцитах слизистой оболочки у человека (Kuballa P. et al., 2008);
- повышение восприимчивости гемопоэтических стволовых клеток к ЯК (острая форма), индуцированному полисахаридом у ATG16L1-дефицитных мышей на фоне индукции IL-1В сигнализации и роста провоспалительной активности (Saitoh T. et al., 2008);
- прямого и обратного влияния на специализированные эпителиальные («Paneth») клетки, продуцирующие антимикробные пептиды в кишечных криптах у мышей, гипоморфных для ATG16L1-зависимой экспрессии белка (Cadwell K. et al., 2008).

В одной из публикаций даже показано прямое влияние человеческого IRGM-гена на антибактериальную защиту благодаря наличию специфических локусов аутофагии, сцепленных с БК (Singh S.B. et al., 2006).

Существенное значение имеет понимание осуществления комплексной оценки молекулярно-генетических нарушений с клинико-диагностическими критериями развития ВЗК в условиях клиники. Это необходимо и для развития персонализированной медицины (в частности персонализированной гастроэнтерологии) в будущем.

Последние тенденции развития методов визуализирующей диагностики ВЗК

Оценка степени тяжести ХВЗК с помощью визуализирующих методов диагностики (светооптических, томографических) крайне важна для принятия врачебных решений при лечении пациентов. Если ЯК обуславливает развитие симптоматики прежде всего со стороны толстого кишечника (постоянные или периодические повторяющиеся появления крови в кале и диарея), то при БК процесс может локализоваться во всем ЖКТ (в тонком, толстом кишечнике, пищеводе, желудке). У пациентов с БК часто отмечают перианальные поражения, поэтому динамический визуализирующий контроль необходим для мониторинга активности заболевания и оценки реакции на терапевтическое воздействие, а также для прогнозирования рецидивов с целью обеспечения надлежащего лечения. При этом эндоскопическая оценка часто имеет решающее значение в управлении развитием ХВЗК при возникновении расхождений между клинической симптоматикой и визуализирующей картиной заболевания.

Илеоколоноскопия выступает в качестве золотого стандарта в диагностике ХВЗК; ее проведение необходимо для оценки степени тяжести процессов в ободочной и подвздошной кишке. Однако данная процедура не позволяет локализовать мелкие кишечные поражения на этапе ранней диагностики заболеваний.

В последние десятилетия разработаны новые диагностические подходы к визуализации ХВЗК, полезность и недостатки которых обсуждаются в настоящей публикации.

ЯК

При ЯК характерные особенности непрерывного течения заболевания и повторные рецидивы после краткой ремиссии в результате лечения лекарственными препаратами (в том числе анти-TNF- α) выявляют под контролем обзорной эндоскопии (D'haens G. et al., 2007; Florholmen J., 2015). Эти данные позволили подтвердить концепцию эндоскопического контроля (так называемого процесса исцеления слизистой — *mucosa healing*) в качестве важной оценки состояния после лечения пациентов с ХВЗК (Neurath M.F., Travis S.P., 2012).

Структурной основой исцеления слизистой при светоптическом эндоскопическом мониторинге активности заболевания является отсутствие повреждений и нарушений барьерных свойств эпителия кишечной стенки, что предотвращает транслокацию бактериальных клеток в слизистый и подслизистый слои с последующей активацией иммунологических событий. Однако этот контрольный показатель следует рассматривать как критерий начальных событий в борьбе с провоспалительными реакциями в глубоких слоях стенки кишечника (на фоне улучшения прогноза), а не как признак полного заживления воспалительных поражений кишки (Neurath M.F., Travis S.P., 2012).

Последующий эндоскопический контроль заживления слизистой оболочки через 1 год после лечения является способом выявления предикторной оценки последующего снижения активности воспалительного процесса и уменьшения потребности в других терапевтических процедурах (Froslie K.F. et al., 2007). Такое исцеление слизистой оболочки также связано с низким риском проведения колэктомии в будущем, а также улучшением клинических исходов (Colombel J.F. et al., 2011). Отмечено, что у пациентов с впервые выявленным ВЗК после приема 5-аминосалицилатов, кортикостероидов темпы прибегания к колэктомии существенно выше, чем у больных с клинической и эндоскопической ремиссией (Napalner S.B. et al., 2005; Kruis W. et al., 2009; Ardizzone S. et al., 2011).

Сочетание телевизионного изображения с использованием широкоугольной оптики обеспечивает отчетливую визуализацию объектов, а также детальный обзор регистрируемых поражений. Светооптическая эндоскопия высокого разрешения позволяет получить детальное изображение слизистой оболочки с сосудистым рисунком. Эндоскоп со сравнительно новой функцией пассивного сгибания (*passive bending*) отличается существенным удобством при проведении процедур визуализации и малым диаметром (Sato K. et al., 2013).

Ранее степень выраженности воспалительных событий при ЯК оценивали с по-

мощью эндоскопического индекса Мейо (Mayo index) (Schroeder K.W. et al., 1987). Сравнительно недавно разработан эндоскопический индекс тяжести поражения UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) неспецифического ЯК (Travis S.P. et al., 2012; 2013) для клинической практики, который показал высокую внутривидовую надежность (Travis S.P. et al., 2013).

Колоноскопия. Последние данные свидетельствуют, что визуальная диагностика базальноклеточного плазмоцитоза обладает прогностической ценностью и прогнозирует возможность возникновения клинически значимого рецидива у пациентов с ЯК на фоне полного заживления слизистой оболочки кишечной стенки (Bessissow T. et al., 2012).

По результатам сравнительной оценки степени выраженного воспалительного ответа при ЯК методами хромоскопической колоноскопии высокого разрешения и гистологического анализа выявлены преимущества оптической биопсии в качестве прижизненной оценки степени тяжести заболевания (Hurlstone D.P. et al., 2006). Кроме того, отмечено, что хромоскопическая колоноскопия высокого разрешения более точно отражает воспалительный статус, чем традиционная колоноскопия (Kunihito M. et al., 2004). Авторы исследования выявили возможность более точного биомикроскопического отражения признаков гистологического статуса воспаления слизистой оболочки (без проведения биопсии) методом хромоскопической колоноскопии высокого разрешения, но сравнительно со стандартной колоноскопией. Метод позволяет отчетливо различать ремиссию от активности процесса, а также может быть полезен для идентификации колитассоциированных неоплазий на фоне ХВЗК.

Эндоцитоскопия и эндомикроскопия являются методами, облегчающими визуализацию поверхностного слоя слизистой оболочки при >1000-кратном увеличении на уровне отдельных клеток и микроструктур (Пирогова С.С. и соавт., 2015; Rat T. et al., 2015; Douglas L. et al., 2016). Эндоцитоскопия позволяет регистрировать изменения клеточной структуры крипт и провоспалительных клеток в подслизистом слое. Методика оптимизирует оптическую биопсию, рассматривая границы «исцеления слизистой» (в соответствии с критериями эндоскопического индекса Мейо) при отсутствии проведения патогистологического анализа.

Существует надежная корреляционная связь между данными эндоцитоскопии и патогистологической оценкой изменений пораженной слизистой оболочки (Bessho R. et al., 2011). Предложен эндоцитоскопический параметр (*endocytoscopy score* — ECSS) для соответствующего обозначения патологического индекса активности неспецифического ЯК. Это обеспечило надежную корреляцию между данными эндоцитоскопии и патогистологическим анализом изменений при ВЗК. Н. Neuman

и соавторы (2011) также отметили высокую точность визуализируемых различий между провоспалительными клетками при ВЗК (в прижизненных условиях).

Метод эндоцитоскопии позволяет различать наличие нейтрофильных, базофильных, эозинофильных гранулоцитарных клеточных элементов и лимфоцитов в участках повреждения слизистой оболочки, на основании чего можно дать оценку степени активности воспалительного процесса.

Конфокальная лазерная эндомикроскопия — широко используемая методика оценки степени активности воспаления при ЯК и прогнозирования рецидивов (Kiesslich R. et al., 2007; Li C.Q. et al., 2010). Это сравнительно новое техническое решение позволяет осуществлять визуализацию в пределах 500–1000-кратного увеличения изображения (Залесский В.Н., 2010; Goetz M. et al., 2011; Karzstausen G.J. et al., 2014). Максимальная глубина охвата информационного массива в значительной мере зависит от возбуждающего свечения света, а также от оптических свойств тканей и эффективности собирающей световой оптики. В целях исследований объем «оптической биопсии» при лазерном конфокальном сканировании составляет 1–3 мм² на глубине 100–300 мкм при использовании возбуждающего ($\lambda=488$ нм) света (Залесский В.Н., 2010).

Степень развития провоспалительных событий, благодаря конфокальной лазерной эндомикроскопии, можно оценивать по изменениям геометрии крипт, клеточной инфильтрации слизистой оболочки и сосудистого рисунка (Kiesslich R. et al., 2007). При этом изменения вышеперечисленных критериев достоверно коррелировали с данными патогистологических исследований (Li C.Q. et al., 2010).

Возникновение и развитие молекулярной визуализации в гастроэнтерологии обусловлено созданием молекулярных зондов (авидинсодержащих зондов, флуоресценцированных моноклональных антител против раково-эмбриональных антигенов или флуоресцентных пептидов) и их использованием в сочетании с конфокальной лазерной эндомикроскопией. Это позволило визуализировать связывание меченого антитела внутри опухолевых клеток, а метод молекулярной визуализации позиционировал новую биотехнологическую платформу для разработки диагностических и терапевтических приложений в персонализированных программах контроля колоректального рака, а также сформировал существенный потенциал для прогнозирования результатов лечения ВЗК (Buda A. et al., 2015; Douglas L. et al., 2016).

Капсульная эндоскопия — безопасный и неинвазивный диагностический инструмент в выявлении желудочно-кишечных расстройств (Iddan G. et al., 2000; Шавров А.А. и соавт., 2014). Впервые капсульную эндоскопию толстого кишечника применяли с целью скрининга колоректального рака (Eliakit R. et al., 2006; Spada C. et al., 2010; 2011). Недавно эту

методику стали использовать для оценки воспалительных реакций в стенке толстого кишечника при ЯК в многоцентровых исследованиях (Sung J. et al., 2012; Meister T. et al., 2013; Ye C.A. et al., 2013). Процедура капсульной диагностики эффективна и при повторных осмотрах толстого кишечника. Однако стандартная применимость этой методики для оценки развития ЯК окончательно не подтверждена (Meister T. et al., 2013).

В то же время установлено, что выраженность воспалительных реакций на слизистой оболочке при ЯК устойчиво коррелирует с данными стандартной эндоскопии (Hosoe N. et al., 2013; Шаваев А.А. и соавт., 2014; Usui S. et al., 2014; Singear A.M. et al., 2015) при использовании кишечных капсул второго поколения. При этом общая длительность наблюдения слизистой оболочки толстого кишечника увеличилась, достигнув 85%, а у 69% пациентов процедура экскреции кишечных капсул второго поколения завершалась на протяжении 8 ч регистрации (Singear A.M. et al., 2015). Доля удовлетворительных обследований составила 60%. Отмечена полезность осуществления капсульной эндоскопии для оценки воспалительных процессов в кишечнике после неэффективно выполненной стандартной колоноскопии.

Сегодня потенциальные области применения и будущая потребность капсульной эндоскопии при ВЗК уточняются. Однако, согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, кишечные капсулы второго поколения могут быть использованы в контроле противовоспалительных событий у тех пациентов, у которых нежелательно, противопоказано или невозможно выполнить процедуру стандартной колоноскопии.

БК

Сравнительно недавно для диагностики ВЗК получила распространение, наряду с капсульной эндоскопией, и баллонная энтероскопия. Эти методики с успехом применяют для оценки степени тяжести заболевания, пристеночного воспаления, внекишечных осложнений с такими методами, как компьютерная энтеротомография и магнитно-резонансная энтеротомография (Neuzath M.F. et al., 2012; Frøslie K.F. et al., 2007).

Капсульная эндоскопия позволяет надежно визуализировать мелкие воспалительные поражения слизистой оболочки (афты, мелкие язвы), по сравнению с другими методами (de Melo S.W.Jr., Di Palma J.A., 2012; Naganuma M. et al., 2015). Однако метод не может использоваться для идентификации трансмурального поражения или внекишечных альтернативных поражений (свищи, абсцессы) (Herfarth H.N., Long M.D., 2010). В связи с риском задержки кишечной капсулы результаты исследования ее проходимости свидетельствуют о более выраженной ретенции у пациентов с БК по сравнению со здоровыми лицами (Herrerias J.M. et al., 2008; Herfarth H.N., Long M.D., 2010).

На основе применения капсульной эндоскопии разработаны скрининговые

показатели CECDAI (Capsule Endoscope Chron's Disease) и LS (Lewis Score) для индексной оценки выраженности воспалительных реакций в стенке тонкого кишечника (Gal E. et al., 2008; Gralnek I.M. et al., 2008), которые в основном базируются на трех эндоскопических параметрах: отек ворсинок, наличие язвенных дефектов и выраженность стенозированных сужений. В CECDAI-индекс включены такие параметры, как балльная оценка воспалительного процесса, степень активности воспаления и степень выраженности стриктур (Gal E. et al., 2008). При этом валидность LC (показатель Льюиса) для оценки уровней активности воспалительного процесса в тонком кишечнике при БК довольно высока (Cotter J. et al., 2015). Хотя связь этих диагностических критериев с клинической симптоматикой при БК требует более полного определения и подтверждения в многоцентровых исследованиях (Niv E. et al., 2014). Капсульная эндоскопия позволяет в 52,3% случаев (с целью принятия адекватных решений в клинике) надежно согласовать диагностику ВЗК с клиническими и лабораторными данными (C-реактивный белок, индекс CDAI, Chron's Disease Activity Index) (Gal E. et al., 2008; Kopylov V. et al., 2015).

Баллонная энтероскопия, хотя и не отличается безопасностью, безболезненностью и удовлетворительной переносимостью процедур у пациентов с БК по сравнению с капсульной эндоскопией, однако позволяет осуществлять прицельное визуализирующее исследование с проведением биопсии в участке поражения в сочетании с двойной баллонной эндоскопией с целью выявления мелких альтернативных дефектов слизистой оболочки (Yatamoto H. et al., 2001; 2004). Уровень выявления с помощью баллонной энтероскопии афт, эрозий и язвенных дефектов небольших размеров довольно высок (Oshitani N. et al., 2006). Метод может быть полезен (при его сочетании с рентгенодиагностикой) для выявления стенозированных изменений (Takenaka K. et al., 2014). В то же время баллонная энтероскопия необходима и полезна в случаях выбора целесообразности проведения хирургических или эндоскопических лечебных воздействий (Naganuma M. et al., 2015).

Магнитно-резонансная энтерография — важный инструмент в визуализации воспалительных событий в стенке кишечника и контроле внекишечных осложнений (Naganuma M. et al., 2015). Благодаря тому, что магнитно-резонансная энтерография и **компьютерная энтеротомография** облегчают детектирование поверхностного и трансмурального воспаления, магнитно-резонансная энтерография предпочтительна для визуализации воспалительных событий при БК у детей и подростков (Florino G. et al., 2011; Jenseu N.D. et al., 2011; Amitai M.M. et al., 2015; Naganuma M. et al., 2015; Yoon K. et al., 2015). С помощью магнитно-резонансной энтерографии осуществляют визуализацию язвенных поражений, изъязвлений, трансмурального воспаления и внекишечных поражений

(абсцессов, свищей). Она полезна при оценке как малых, так и массивных поражений кишечника при тяжелых стриктурах, когда ограничена возможность полной оценки тотальных поражений тонкого кишечника другими методами (Naganuma M. et al., 2015).

Проведена оценка эффективности действия лекарственных препаратов, а также способности магнитно-резонансной энтерографии в прогнозировании эндоскопической ремиссии или заживления язвенных дефектов (Ordás I. et al., 2014). С этой целью использован эндоскопический индекс тяжести БК (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity CDEIS) и разработан магнитно-резонансный индекс активности (Magnetic Resonance Index of Activity — MARIA) (Ordás I. et al., 2014). Последний показал высокую чувствительность (85%), специфичность (78%) и прицельную точность (83%) в диагностике воспалительных событий, а также исцеления слизистой оболочки кишечника. В целом магнитно-резонансная энтерография отличается высокой прогностической ценностью в отношении эндоскопической ремиссии у пациентов с БК (Gücer F.I. et al., 2015; Li Y., Hauenstein K., 2015; Saner C.G. et al., 2015; Choi S.H. et al., 2016), а также полезна для оценки эффективности противовоспалительного лечения (van Assche D. et al., 2013; Tielbeek J.A. et al., 2013).

Заключение

Многие ХВЗК имеют мультифакториальную природу возникновения с участием природных факторов, образа жизни, а также специфических генов, на которые действуют поллютанты и продукты питания. Идентификация генов, способствующих развитию этих заболеваний, в том числе БК, может помочь клиницистам лучше понять их природу и определить группы риска. Будущие работы в этом направлении позволят уточнить роль тонких механизмов аутофагии при БК и выявить новые внутриклеточные сигнальные пути для их использования в качестве мишеней лечебного воздействия в целях оптимизации таргетной профилактики и персонализированной терапии ХВЗК.

Комплексный анализ показателей визуализирующих методик существенно дополняет молекулярно-генетические аспекты патогенеза БК и позволяет обеспечить возможность своевременного назначения адекватного лечения, эффективного контроля проводимой терапии, улучшения качества жизни и прогноза развития ВЗК у детей и взрослых трудоспособного возраста.

Список использованной литературы

- Адлер Г. (2001) Болезнь Крона и язвенный колит. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 528 с.
 Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. (2007) Болезнь Крона. Москва, Медицина, 184 с.
 Залесский В.Н. (2010) Современные аспекты лазерной медицины: лечебно-диагностические технологии. В кн: Лазерная медицина

на рубеже XX–XXI веков (монография). Випол. Киев, 896 с.

Залесский В.Н., Стадник Л.А., Великая Н.В. (2003) Алопатический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда (обзор литературы и собственных исследований). Журн. Акад. мед. наук Украины, 9(4): 699–712.

Пирогова С.С., Соколов В.В., Каприн А.Д. и др. (2005) Эндоскопия. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол., 4(116): 12–21.

Халиф И.Л., Лоранская И.Д. (2004) Воспалительные заболевания кишечника. Клиника, диагностика и лечение. Москва, 88 с.

Шапов А.А., Харитонова А. и др. (2014) Второе поколение кишечных капсул. Вест. Рос. акад. мед. наук, 5–6: 86–90.

Amital M.M., Raviv-Zilka L., Hertz M. et al. (2015) Main Imaging Features of Crohn's Disease: Agreement between MR-Enterography and CT-Enterography. *Isr. Med. Assoc. J.*, 17(5): 293–297.

Ardizzone S., Cassinotti A., Duca P. et al. (2011) Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 9(6): 483–489.

Bessho R., Kanai T., Hosoe N. et al. (2011) Correlation between endocytoscopy and conventional histopathology in microstructural features of ulcerative colitis. *J. Gastroenterol.*, 46(10): 1197–1202.

Bessissow T., Lemmens B., Ferrante M. et al. (2012) Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am. J. Gastroenterol.*, 107(11): 1684–1692.

Buda A., Facchin S., Dassi E. et al. (2015) Detection of a fluorescent-labeled avidin-nucleic acid nanoassembly by confocal laser endomicroscopy in the microvasculature of chronically inflamed intestinal mucosa. *Int. J. Nanomedicine.*, 10: 399–408.

Cadwell K., Liu J.Y., Brown S.L. et al. (2008) A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*, 456(7219): 259–263.

Choi S.H., Kim K.W., Lee J.Y. et al. (2016) Diffusion-weighted Magnetic Resonance Enterography for Evaluating Bowel Inflammation in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 22(3): 669–679.

Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. (2011) Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 141(4): 1194–1201.

Cotter J., Dias de Castro F., Magalhães J. et al. (2015) Validation of the Lewis score for the evaluation of small-bowel Crohn's disease activity. *Endoscopy*, 47(4): 330–335.

de Melo S.W.Jr., Di Palma J.A. (2012) The role of capsule endoscopy in evaluating inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 41(2): 315–323.

Delgado M.A., Elmaoued R.A., Davis A.S. et al. (2008) Toll-like receptors control autophagy. *EMBO J.*, 27(7): 1110–1121.

Dengjel J., Schoor O., Fischer R. et al. (2005) Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(22): 7922–7927.

Deretic V., Levine B. (2009) Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host. Microbe*, 5(6): 527–549.

D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. (2007) A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132(2): 763–786.

Douglas L., Casamento A., Jones D. (2016) Point prevalence of general ward patients fulfilling criteria for systemic inflammatory response syndrome. *Intern. Med. J.*, 46(2): 223–225.

Eliakim R., Fireman Z., Gralnek I.M. et al. (2006) Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*, 38(10): 963–970.

Fiorino G., Bonifacio C., Peyrin-Biroulet L. et al. (2011) Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 17(5): 1073–1080.

Fiorholmen J. (2015) Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 50(1): 43–52.

Fresille K.F., Johnsen J., Moum B.A., Vatn M.H.; IBSEN Group (2007) Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*, 133(2): 412–422.

Gal E., Geller A., Fraser G. et al. (2008) Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig. Dis. Sci.*, 53(7): 1933–1937.

Goetz M., Watson A., Kiesslich R. (2011) Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. *J. Biophotonics*, 4(7–8): 498–508.

Gralnek I.M., Defranchis R., Seidman E. et al. (2008) Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 27(2): 146–154.

Gücer F.I., Senturk S., Özkanlı S. et al. (2015) Evaluation of Crohn's disease activity by MR enterography: Derivation and histopathological comparison of an MR-based activity index. *Eur. J. Radiol.*, 84(10): 1829–1834.

Gutierrez M.G., Vázquez C.L., Munafó D.B. et al. (2005) Autophagy induction favours the generation and maturation of the Coxiella-replicative vacuoles. *Cell Microbiol.*, 7(7): 981–993.

Hampe J., Franke A., Rosenstiel P. et al. (2007) A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.*, 39(2): 207–211.

Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A. et al. (2005) Delayed-release oral mesalazine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 100(11): 2478–2485.

Herfarth H.H., Long M.D. (2010) Capsule and balloon endoscopy: When are they really needed in patients with inflammatory bowel diseases? *Dig. Dis.*, 28(3): 439–444.

Herrerias J.M., Leighton J.A., Costamagna G. et al. (2008) Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 67(6): 902–909.

Hosoe N., Matsuo K., Naganuma M. et al. (2013) Applicability of second-generation colon capsule endoscope to ulcerative colitis: a clinical feasibility study. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 28(7): 1174–1179.

Hurlstone D.P., Sanders D.S., McAlindon M.E. et al. (2006) High-magnification chromoscopic colonoscopy in ulcerative colitis: a valid tool for in vivo optical biopsy and assessment of disease extent. *Endoscopy*, 38(12): 1213–1217.

Iddan G., Meron G., Glukhovskiy A., Swain P. (2000) Wireless capsule endoscopy. *Nature*, 405(6785): 417.

Jensen M.D., Kjeldsen J., Rafaelsen S.R., Nathan T. (2011) Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 46(12): 1449–1457.

Jounal N., Takeshita F., Kobayama K. et al. (2007) The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(35): 14050–14055.

Karstensen J.G., Klausen P.H., Saftoiu A., Vilmann P. (2014) Molecular confocal laser endomicroscopy: a novel technique for in vivo cellular char-

acterization of gastrointestinal lesions. *World J. Gastroenterol.*, 20(24): 7794–7800.

Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K. et al. (2007) Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 132(3): 874–882.

Kondratskiy A., Yassine M., Kondratska K. et al. (2013) Calcium-permeable ion channels in control of autophagy and cancer. *Front Physiol.*, 4: 272.

Kopylov U., Nemeth A., Koulaouzidis A. et al. (2015) Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. *Inflamm. Bowel Dis.*, 21(1): 93–100.

Kruis W., Kluedels G., Rác I. et al.; International Salofalk OD Study Group (2009) Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*, 58(2): 233–240.

Kuballa P., Huett A., Rioux J.D. et al. (2008) Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One*, 3(10): e3391.

Kunihiro M., Tanaka S., Sumil M. et al. (2004) Magnifying colonoscopic features of ulcerative colitis reflect histologic inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.*, 10(6): 737–744.

Latiano A., Palmieri O., Cucchiara S. et al. (2009) Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 104(1): 110–116.

Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B. et al. (2007) Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science*, 315(5817): 1398–401.

Levine B., Deretic V. (2007) Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 7(10): 767–777.

Li C., Capan E., Zhao Y. et al. (2006) Autophagy is induced in CD4+ T cells and important for the growth factor-withdrawal cell death. *J. Immunol.*, 177(8): 5163–5168.

Li C.Q., Xie X.J., Yu T. et al. (2010) Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am. J. Gastroenterol.*, 105(6): 1391–1396.

Li Y., Hauenstein K. (2015) New Imaging Techniques in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Viszeralmedizin*, 31(4): 227–234.

Massey D., Parkes M. (2007) Common pathways in Crohn's disease and other inflammatory diseases revealed by genomics. *Gut*, 56(11): 1489–1492.

McCarroll S.A., Huett A., Kuballa P. et al. (2008) Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 40(9): 1107–1112.

Meister T., Heinzow H.S., Domagk D. et al. (2013) Colon capsule endoscopy versus standard colonoscopy in assessing disease activity of ulcerative colitis: a prospective trial. *Coloproctol.*, 17(6): 641–646.

Michail S., Bultron G., Depaolo R.W. (2013) Genetic variants associated with Crohn's disease. *Appl. Clin. Genet.*, 6: 25–32.

Miller B.C., Zhao Z., Stephenson L.M. et al. (2008) The autophagy gene ATG5 plays an essential role in B lymphocyte development. *Autophagy*, 4(3): 309–314.

Naganuma M., Hisamatsu T., Kanai T., Ogata H. (2015) Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 9(1): 37–45.

Naganuma M., Hosoe N., Kanai T., Ogata H. (2015) Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. *Korean J. Intern. Med.*, 30(3): 271–278.

Neumann H., Neurath M.F., Mudter J. (2011) New endoscopic approaches in IBD. *World J. Gastroenterol.*, 17(1): 63–68.

Neurath M.F., Travis S.P. (2012) Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*, 61(11): 1619–1635.

Nguyen D.L., Lee J.G., Parekh N.K. et al. (2015) The current and future role of endomicroscopy in the management of inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.*, 28(3): 331–336.

Niv E., Fishman S., Kachman H. et al. (2014) Sequential capsule endoscopy of the small bowel for follow-up of patients with known Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*, 8(12): 1616–1623.

Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N. et al. (2001) A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411(6837): 603–606.

Ordás I., Rimola J., Rodríguez S. et al. (2014) Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 146(2): 374–382.

Orvedahl A., Alexander D., Tallóczy Z. et al. (2007) HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. *Cell Host Microbe*, 1(1): 23–35.

Oshitani N., Yukawa T., Yamagami H. et al. (2006) Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon endoscopy in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 101(7): 1484–1489.

Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J. et al. (2007) Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat. Genet.*, 39(7): 830–832.

Plantinga T.S., Joosten L.A., van der Meer J.W. et al. (2012) Modulation of inflammation by autophagy: consequences for Crohn's disease. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 12(4): 497–502.

Randall-Demilo S., Chiappa M., Eri R. (2013) Intestinal epithelium and autophagy: partners in gut homeostasis. *Front. Immunol.*, 4: 301.

Rath T., Tontini G.E., Neuh M.F., Neumann H. (2015) From the surface to the single cell: Novel endoscopic approaches in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 21(40): 11260–11272.

Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al. (2007) Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat. Genet.*, 39(5): 596–604.

Roberts R.L., Hollis-Moffatt J.E., Geary R.B. et al. (2008) Confirmation of association of IRGM and NCF4 with ileal Crohn's disease in a population-based cohort. *Genes Immun.*, 9(6): 561–565.

Saitoh T., Fujita N., Jang M.H. et al. (2008) Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature*, 456(7219): 264–268.

Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. (2013) Beclin 1 interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: impact on the aging process. *Ageing Res. Rev.*, 12(2): 520–534.

Sato K., Shigiyama F., Ito S. et al. (2013) Colonoscopy using a small-caliber colonoscope with passive-bending after incomplete colonoscopy due to sharp angulation or pain. *Surg. Endosc.*, 27(11): 4171–4176.

Sauer C.G., Middleton J.P., McCracken C. et al. (2016) Magnetic Resonance Enterography Healing and Magnetic Resonance Enterography Remission Predicts Improved Outcome in Pediatric Crohn Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 62(3): 378–383.

Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. (1987) Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.*, 317(26): 1625–1629.

Shintani T., Klionsky D.J. (2004) Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science*, 306(5698): 990–995.

Singear A.M., Stanciu C., Cojocariu C. et al. (2015) Capsule Endoscopy in Inflammatory Bowel

Disease: Current Applications. *Arch. Iran. Med.*, 18(6): 379–383.

Singh S.B., Davis A.S., Taylor G.A., Derecic V. (2006) Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science*, 313(5792): 1438–1441.

Spada C., Hassan C., Marmo R. et al. (2010) Meta-analysis shows colon capsule endoscopy is effective in detecting colorectal polyps. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(6): 516–522.

Spada C., Hassan C., Munoz-Navas M. et al. (2011) Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 74(3): 581–589.

Sung J., Ho K.Y., Chiu H.M. et al. (2012) The use of Pillcam Colon in assessing mucosal inflammation in ulcerative colitis: a multicenter study. *Endoscopy*, 44(8): 754–758.

Takenaka K., Ohtsuka K., Kitazume Y. et al. (2014) Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 147(2): 334–342.

Tielbeek J.A., Löwenberg M., Bipat S. et al. (2013) Serial magnetic resonance imaging for monitoring medical therapy effects in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 19(9): 1943–1950.

Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. (2012) Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*, 61(4): 535–542.

Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. (2013) Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*, 145(5): 987–995.

Usui S., Hosoe N., Matsuoka K. et al. (2014) Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig. Endosc.*, 26(5): 665–672.

van Assche G., Herrmann K.A., Louis E. et al. (2013) Effects of infliximab therapy on transmural lesions as assessed by magnetic resonance enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*, 7(12): 950–957.

Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447(7145): 661–678.

Yamamoto H., Kita H., Sunada K. et al. (2004) Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2(11): 1010–1016.

Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y. et al. (2001) Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest. Endosc.*, 53(2): 216–220.

Ye C.A., Gao Y.J., Ge Z.Z. et al. (2013) PillCam colon capsule endoscopy versus conventional colonoscopy for the detection of severity and extent of ulcerative colitis. *J. Dig. Dis.*, 14(3): 117–124.

Yoon K., Chang K.T., Lee H.J. (2015) MRI for Crohn's Disease: Present and Future. *Biomed. Res. Int.*, 2015: 786802.

Молекулярно-генетичні аспекти імунопатогенезу та останні тенденції розвитку методів візуалізації хронічних запальних захворювань кишечника

В.М. Заліський, М.М. Жайворонок

Резюме. У статті узагальнені результати переважно зарубіжних досліджень щодо молекулярно-генетичних механізмів хво-

роби Крона та представлені останні тенденції розвитку методів візуалізації хронічних запальних захворювань кишечника в умовах клініки. Аутофагія відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді на дію внутрішньоклітинних патогенів. Відкриття генів аутофагії ATC16L1 і IRGM як факторів ризику хвороби Крона активно позиціонує аутофагію в ролі ключового механізму при запальних захворюваннях кишечника. Методи візуалізаційної діагностики (стандартна ендоскопія, колоноскопія, хромоколоноскопія високого розрізнення, конфокальна лазерна ендомікроскопія, магнітно-резонансна ентерографія, капсульна ендоскопія, балонна ендоскопія) дозволяють оцінити стан прозапальних подій у тонкому і товстому кишечнику (на слизовій оболонці та в підслизовому шарі), а також розвитку трансмурального запалення, без необхідності проведення біопсії у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, молекулярно-генетичні аспекти імунопатогенезу, методи візуалізації запальних подій.

Molecular genetic aspects of immunopathogenesis and recent trends of progress visualization method of chronic inflammatory bowel disease

V.N. Zaleskiy, M.N. Zhavoronok

Summary. The results of foreign research about the molecular and genetic mechanism of Crohn's disease and recent trends in diagnostic visualization techniques for inflammatory bowel disease in clinic has been summarized in the article. Autophagy plays a prominent role in innate immune response towards intracellular pathogens. Discovery of autophagy genes ATC16L1 and IRGM as risk factors for Crohn's disease, positioning autophagy as a key converging mechanism in inflammatory bowel disease. Visualized assessment methods (standard endoscopic procedure, colonoscopy, high-magnification chromocolonoscopy, confocal laser endomicroscopy, capsule endoscopy, balloon-assisted enteroscopy, magnetic enterography) enable assessment of proinflammatory activity in the small/large intestine (mucosal, submucosal) and transmural inflammation without the need for biopsy specimen from patients with chronic inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, molecular and genetic aspects of pathogenesis, visualization methods of the inflammation.

Адрес для переписки:

Жайворонок Максим Николаевич
03037, Київ, просп. В. Лобановського, 17
МНПО «МедБуд», 2-й этаж, к. 201
E-mail: zhavoronok@yandex.ua

Получено 14.11.2016

Орехи в рационе могут снизить риск развития хронических неинфекционных заболеваний



Согласно данным масштабного анализа исследований, в которых оценивали взаимосвязь между употреблением орехов и риском развития заболеваний, 20 г орехов в ежедневном рационе может сократить риск возникновения ишемической

болезни сердца на 30%, онкологических заболеваний — на 15%, а также снизить вероятность преждевременной смерти на 22%. Помимо этого, ежедневное употребление горсти орехов, или 20 г продукта, также может обусловить снижение смертности от респираторных заболеваний до 50% и от сахарного диабета до 40%, хотя исследователи и отмечают, что в отношении указанных заболеваний имеется гораздо меньше данных. Результаты работы, проведенной сотрудниками Имперского колледжа Лондона (Imperial College London), Великобритания, и Норвежского научно-технологического университета (Norwegian University of Science and Technology), Тронхейм, Норвегия, опубликованы в издании «BMC Medicine» 5 декабря 2016 г.

Исследовательская группа проанализировала 29 опубликованных масштабных научных проектов со всего мира. В указанных исследованиях приняли участие 819 тыс. лиц, у которых зафиксировано более 12 тыс. случаев ишемической болезни сердца, 9 тыс. — инсультов, 18 тыс. — сердечно-сосудистой патологии и онкологических заболеваний, а также более чем 85 тыс. случаев смертельных исходов.

Учитывая то, что в результатах проведенного анализа среди участников исследования отмечены определенные вариации между мужчинами и женщинами, людьми, проживающими в разных регионах, или лицами с различными факторами риска, авторы работы все же пришли к выводу, что употребление орехов имеет прямую взаимосвязь со снижением риска развития заболеваний у большинства из них.

В данной работе изучали влияние ежедневного употребления таких орехов, как фундук, грецкие орехи и арахис, который в действительности является представителем бобовых. В целом, сравнение полученных результатов показало их почти полную идентичность вне зависимости от типа употребляемых орехов.

Известно, что орехи как продукт питания отличаются высоким содержанием волокон, магния и полиненасыщенных жиров, которые способны положительно влиять на уровень холестерина в крови, тем самым потенциально снижая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы работы подчеркнули, что некоторые орехи, в частности грецкие и пекан, также богаты антиоксидантами, способными препятствовать окислительному стрессу и, вследствие этого, подавлять опухолевый рост. Кроме того, орехи отличаются довольно высоким содержанием жира, однако они также богаты клетчаткой и белками, что может объяснить существование доказательств о снижении риска развития ожирения в долгосрочной перспективе при употреблении этих продуктов. Результаты данного исследования также показали, что при ежедневном употреблении более чем 20 г орехов фактически не отмечено дальнейших улучшений в состоянии здоровья.

Продолжая начатый проект, в настоящее время исследовательский коллектив проводит оценку масштабных данных о влиянии на более широкий спектр заболеваний других рекомендованных продуктов питания, включая овощи и фрукты.

Aune D., Keum N., Giovannucci E. et al. (2016) Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.*, Dec. 5 (<http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0730-3>).

Imperial College London (2016) A handful of nuts a day cuts the risk of a wide range of diseases. *Sci. Bul.*, Dec. 13 (<http://sciencebulletin.org/archives/8102.html>).

Наталья Савельева-Кулик

Планшет поможет людям пожилого возраста сохранить когнитивные навыки, регрессирующие в процессе старения



Обучение новым, трудным в когнитивном плане навыкам — в частности, пользовательским навыкам по работе с планшетом — положительно влияет на когнитивную сферу у людей пожилого возраста, способствуя у них повышению скорости обработки информации.

Таковы результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного шотландскими учеными Университета Хериота — Уатта (Heriot-Watt University), Эдинбург, Шотландия. По мнению одного из авторов исследования Алана Гоу (Alan Gow), именно скорость обработки данных является самым чувствительным в плане старения аспектом когнитивной сферы; вероятно, именно снижение этого параметра определяет дальнейшие изменения.

Если это предположение верно, то, как считают авторы исследования, целесообразно ориентироваться именно на замедление регресса в области скорости обработки данных, чтобы максимально сохранить когнитивные навыки у пациентов геронтологического профиля.

Участие в сложных (в когнитивном плане) задачах связано с поддержанием познавательных способностей по принципу «используй или потеряешь» («use it or lose it»). На сегодняшний день большинство исследований, направленных на улучшение или сохранение мыслительных навыков, сконцентрированы именно на постоянной тренировке когнитивной сферы с помощью повторяющихся заданий определенного типа.

В ходе исследования «Планшет для здорового старения» (Tablet for Healthy Ageing) 43 участника в возрасте 65–76 лет были разделены на две группы. Участники группы вмешательства в течение 10 нед посещали еженедельные двухчасовые занятия по обучению пользовательским навыкам работы с электронным планшетом. Авторы исследования предварительно уточнили, что никто из участников ранее не умел обращаться с планшетом. Большая их часть ранее использовали только стационарный компьютер, причем прежде всего для того, чтобы проверить электронную почту или найти нужную информацию в интернете.

Дополнительно людям пожилого возраста группы вмешательства предлагали выполнять домашние задания, при этом дома они могли беспрепятственно пользоваться планшетом столько времени, сколько им хотелось. В среднем участники исследования проводили за планшетом около 1,3 ч/сут (с учетом домашних заданий, групповых занятий и индивидуального использования устройства).

При подведении итогов установлено, что люди пожилого возраста группы вмешательства продемонстрировали значимое повышение скорости обработки данных ($p=0,002$), в то время как участники контрольной группы, не использовавшие планшет в течение этих 10 нед, сохранили этот параметр неизменным.

В то же время в отношении понимания текстов, оперативной памяти и общего восприятия подобных закономерностей не выявлено. Возможно, это связано с небольшим размером выборки и малой продолжительностью вмешательства.

Авторы исследования предполагают, что проведение дальнейших, более крупных исследований в заданном ими направлении позволит точнее определить, какую пользу способны получить люди пожилого возраста в результате когнитивных тренировок с помощью электронных устройств.

Harrison P. (2016) Computer tablet training ups processing speed in older adults. *Medscape*, Dec. 13 (www.medscape.com/viewarticle/873240).

Vaportzis E., Martin M., Gow A.J. (2016) A tablet for healthy ageing: the effect of a tablet computer training intervention on cognitive abilities in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatr.*, Dec. 5 [Epub. ahead of print].

Алина Жигунова