

Выводы

1. Коморбидное течение ЯБ с ОП сопровождается дисфункцией в КРС, характеризующейся значимым повышением паратгормона и кальция, существенным снижением фосфора крови.
2. Функциональные изменения в КРС являются одним из патогенетических механизмов при ассоциации ЯБ с ОП, способствующим нарушению кислотообразования, развитию микроциркуляторных расстройств и активации ulcerозного процесса.
3. Применение этидроновой кислоты, широко используемой при лечении ОП, в комплексе терапии коморбидного его течения с рецидивом ЯБ устраняет патогенное влияние дисфункции КРС, сокращает сроки болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язв, повышает процент их заживления и может рекомендоваться в лечении данной коморбидной патологии.

Список литературы

1. Верткин А.А., Скотников А.С. Коморбидность. Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66–69.
2. Hudon C., Fortin M., Lapointe L., Vanasse A. Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? Can Fam Physician. 2005. N51. С. 244–245.
3. Лазебник Л.Б., Конев Ю.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 154 (6). С. 4–9.
4. Pellitteri P.K. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. Otolaryngol. Clin. North. Am. 2010. Vol. 43, N2. P. 389–397.
5. Feng J, Petersen C.D., Coy D.H. et al. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 12, N107 (41). P. 17791–17796.

Для цитирования: Фомина Л.А., Чернин В.В., Фомина М.П. Дисфункция кальцийрегулирующей системы при ассоциации язвенной болезни и остеопороза и возможности ее коррекции. Медицинский алфавит. 2020; (37): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-26-29>.

6. Aihara E., Montrose M.H. Importance of Ca(2+) in gastric epithelial restitution-new views revealed by real-time in vivo measurements. Curr. Opin. Pharmacol. 2014. Vol. 19. P. 76–83.
7. Богоявленский В.Ф., Богоявленская О.В. Клинические аспекты изучения микроциркуляции: итоги и перспективы. Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92, № 2. С. 145–151.
8. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 2. С. 90–100.
9. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17, № 5. С. 1–11.
10. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва: Прогресс, 1979. 154 с.
11. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Ленинград: Наука, 1991. 303 с.
12. Меерсон Ф.З. Физиология адаптационных процессов. Москва: Наука, 1986. 639 с.
13. Эмбунтнекс Ю.В., Дроздов В.Н. Особенности костного метаболизма у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 10. С. 41–48.
14. Светикова А.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Особенности минерализации костной ткани у больных с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной патологией и обеспеченность их витаминами и кальцием/ Вопросы питания. 2008. Т. 77, № 1. С. 20–25. 370.
15. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Патология костной ткани при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 3 (152). С. 98–100.
16. Iijima H., Tsuji M., Takehara T. Gastrointestinal diseases and bone. Clin. Calcium. 2013. N23 (2). P. 243–248.
17. Wu C.H., Tung Y.C., Chai C.Y. et al. Increased Risk of Osteoporosis in Patients with Peptic Ulcer Disease: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, N16. P. e3309. 374.
18. Jacob L., Hadji P., Kostev K. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. Climacteric. 2016. Vol. 19, № 5. P. 478–481.
19. Freedberg D.E., Haynes K., Denburg M.R. et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. Osteoporos Int. 2015. Vol. 26 N10. P. 2501–2507.
20. Adachi J.D., Faraawi R.Y., O'Mahony M.F. et al. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. Clin. Ther. 2009. Vol. 31, N8. P. 1747–1753.
21. Makins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. Expert. Opin. Drug Saf. 2003. Vol. 2, N4. P. 421–429.

For citation: Fomina L.A., Chernin V.V., Fomina M.P. Dysfunction of calcium regulating system in comorbidity of peptic ulcer disease and osteoporosis and its correction. Medical alphabet. 2020; (37): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-26-29>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-29-34

Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы

Ю.П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, проф. кафедры²
С.В. Иванов, к.м.н., ст. медицинский лаборант¹, доцент кафедры²
О.В. Майорова, клинический ординатор¹
Ю.А. Фоминых, к.м.н., доцент, доцент кафедры²

¹Кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

²Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Inflammatory bowel disease and obesity: current state of issue

Yu.P. Uspenskiy, S.V. Ivanov, O.V. Mayorova, J.A. Fominykh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в глазах практикующих врачей всегда ассоциировались с нарушением всасывания питательных веществ, хронической кровопотерей из дефектов слизистой оболочки, астеническим синдромом, дефицитом массы тела. В последние десятилетия заболева-

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) has been always associated by clinicians with impaired absorption of nutrients, chronic blood loss from mucosal defects, asthenic syndrome and weight deficit. In recent decades the incidence of IBD has

есть ВЗК значительно увеличилась, особенно в развивающихся странах, и это, как предполагается, частично вызвано глобальными изменениями в питании и образе жизни. Параллельно с ростом распространенности ВЗК в мире наблюдается увеличение числа больных ожирением, и в результате проведения эпидемиологических и клинических исследований было выявлено, что ожирение влияет на течение заболеваний данной категории и реакцию на терапию у пациентов с ВЗК. Появляется все больше доказательств активной роли адипокинов в про- и противовоспалительных процессах как при ожирении, так и аутоиммунном заболевании желудочно-кишечного тракта. Несмотря на то что исследовательские данные по вопросу связи ВЗК и ожирения являются противоречивыми, большинство исследований подтверждают взаимосвязь между ожирением и высокими рисками хирургических вмешательств на кишечнике, ухудшением усвояемости лекарственных препаратов, развитием периаанальных осложнений у больных ВЗК. Клиническая значимость этой проблемы в условиях неуклонного роста показателей заболеваемости ожирением и ВЗК в России и мире в целом, а также данные исследований могут косвенно свидетельствовать в пользу взаимного отягощения этих заболеваний. В публикации приведены результаты ключевых исследований по рассматриваемой проблеме и обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, диктующие необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, индекс массы тела, ожирение.

significantly increased, especially in developed countries, and this is believed to be partly due to diet and lifestyle global changes. The prevalence of obesity has increased in parallel with the growth of IBD. In the course of epidemiological and clinical studies was found that obesity affects the course of the disease and the response to therapy in patients with IBD. There is an increasing evidence of the active role of adipokines in pro- and anti-inflammatory processes in both obesity and autoimmune disease in the gastrointestinal tract. Despite the fact that the data found on the subject of coherence between IBD and obesity was contradictory, most studies confirm the correlation between obesity and high risks of surgery on the intestine, deterioration of drug absorption, and the development of perianal complications in patients with IBD. The clinical significance of this problem in the context of a steady increase of the incidences of obesity and IBD in Russia and the world as a whole, as well as research data, indicate in favor of the mutual burden of these diseases. The present article demonstrates results of the core researches conducted on the subject and identifies current, unresolved issues, which demonstrate necessity of further experimental and clinical studies.

Key words: body mass index, obesity, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Актуальность проблемы

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, со второй половины XIX века и до настоящего времени значительно выросла [1, 2]. На рубеже XXI века рост случаев ВЗК относительно стабилизировался в развитых странах, но данная проблема распространилась на новые развивающиеся регионы Азии, Южной Америки и Африки, где общество стало более ориентировано на западный образ жизни [3]. В результате негативного влияния промышленной и научно-технической революций на окружающую среду и человека возникли так называемые болезни цивилизации, к которым можно отнести ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, гипертоническую болезнь, имеющие патогенетические особенности [4]. При этом именно проблема ожирения рассматривается ВОЗ как глобальная эпидемия, охватывающая миллионы людей («пандемия XXI века»). Так, согласно данным ВОЗ, с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [5].

Несмотря на то что ВЗК исторически связаны с недостаточной массой тела и значительным снижением всасывания питательных веществ, распространенность ожирения у пациентов с ВЗК увеличилась параллельно с ростом общего числа людей, страдающих ожирением. Более того, в ходе эпидемиологических иссле-

дований было выявлено, что в среднем один из трех пациентов с ВЗК страдает ожирением [6]. По данным Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO), в настоящее время 15–40% взрослых с аутоиммунным заболеванием кишечника страдают ожирением, а еще 20–40% имеют избыточный вес [7].

Цель данной работы: обзор актуальных литературных данных, касающихся роли избыточной массы тела и ожирения в развитии, клинике и лечении ВЗК, которые являются одними из наиболее сложных заболеваний в гастроэнтерологии.

Материалы и методы

В качестве материала исследования использовались репрезентативные базы данных научной литературы PubMed, eLIBRARY.RU. Поиск литературы проводился за период 2002–2020 годов. В качестве инструментов поиска использовались ключевые слова и словосочетания «ожирение», «ВЗК», «воспалительные заболевания кишечника», «болезнь Крона», «язвенный колит», obesity, IBD, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Ожирение и риск развития и неблагоприятного течения ВЗК

В результате информационного поиска было обнаружено, что подавляющее большинство публика-

ций отражают взаимоотношения влияние увеличения индекса массы тела (ИМТ) более 30,0 кг/м² и ВЗК: влияние ожирения на частоту госпитализаций, применение хирургических методов лечения, частоту осложнений у данной категории пациентов. Также подробно изучалось влияние особенностей рациона и преобладание определенных макронутриентов в диете на распространение поражения кишечника. Единичные работы были посвящены изменениям фармакокинетики препаратов при лечении ВЗК пациентов с ожирением – лишь опубликованные в основном в англоязычных источниках. При этом значительное количество работ были посвящены контролирующей и стимулирующей роли гормонов жировой ткани (адипокинов) в про- и противовоспалительных процессах.

Таким образом, в результате поиска в российских и международных открытых источниках информации обнаружено, что в последние годы оценке информации о влиянии ожирения на течение ВЗК было посвящено относительно небольшое количество работ, обзор которых представлен в настоящей статье.

Наиболее масштабным исследованием, посвященным проблематике ожирения при ВЗК, можно считать работу Н. Khalili *et al.*, проведенную в США, результаты которой были опубликованы в 2015 году [8]. Целью данного 18-летнего проспективного когортного исследования была оценка влияния показателей ожирения (ИМТ,

длина окружности талии и бедер) на риски развития ВЗК. Гипотеза исследования состояла в том, что при избыточной массе тела или ожирении риски возникновения аутоиммунного поражения кишечника должны возрастать. В исследование были включены более 110 тыс. женщин, при обработке результатов использована модель пропорциональных рисков Кокса (рассчитывались значения относительных рисков [ОР]) и их 95%-ных доверительных интервалов [ДИ]).

По результатам исследования в изучаемой когорте в течение указанного периода наблюдения было зарегистрировано 153 случая болезни Крона и 229 случаев язвенного колита. По сравнению с женщинами с нормальными значениями ИМТ, у женщин с ожирением на последнем году наблюдения риск развития (ОР) болезни Крона составил 2,33 (95% ДИ: 1,15–4,69), в то время как в начале наблюдения – 1,58 (95% ДИ: 1,01–2,47). Отмечено, что увеличение массы тела у участников исследования в течение времени наблюдения было ассоциировано с повышенным риском развития болезни Крона ($p = 0,04$). Особенности телосложения подростков также были связаны с риском развития болезни Крона: ОР составил 1,63 (95% ДИ: 1,07–2,50) для девушек с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с девушками с нормальным значением ИМТ. При этом статистически значимых связей между антропометрическими показателями и риском развития язвенного колита найдено не было. Таким образом, по результатам данного исследования был сделан вывод о том, что показатели ожирения связаны с повышенным риском развития болезни Крона, но не язвенного колита.

В другом масштабном исследовании, также проведенном в популяции пациентов США, по результатам ретроспективного анализа собранных данных за 2009–2011 годы было выявлено, что среди около 1 500 пациентов с ВЗК у 71,9% пациентов ИМТ был выше нормы, из числа которых у 31,5% наблюдалось ожирение. Ожирение чаще встречалось при язвенном колите по сравнению с пациентами с болезнью Крона ($p = 0,040$). Ожи-

рение при ВЗК было ассоциировано с женским полом ($p < 0,0001$), сахарным диабетом ($p < 0,001$), артериальной гипертензией ($p < 0,001$), гиперлипидемией ($p < 0,001$), низким качеством жизни ($p < 0,0001$) и повышенными показателями С-реактивного белка ($p = 0,008$). В результате исследования также было отмечено, что менее 2% всех исследуемых имели дефицит массы тела, что является показателем того, что пациенты с ВЗК и дефицитом массы тела в изучаемой популяции встречались значительно реже, чем пациенты с ожирением [9].

При этом иной вывод был сделан в результате проведенного в Ирландии исследования «случай – контроль» [10], где из 100 обследованных пациентов с ВЗК 40% пациентов с болезнью Крона имели избыточный вес или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с 52% подобных случаев избыточной массы тела и ожирения в группе контроля ($p = 0,206$). Высокий ИМТ в данной популяции пациентов был в значительной степени связан с более низкой активностью воспалительного процесса (по шкале CDAI) и уменьшением выраженности лейкоцитоза, что свидетельствует о стабильном течении заболевания.

В 2016 году исследователями из Китая в систематическом обзоре были проанализированы семь исследований, в которых освещалась проблема сочетания ВЗК и ожирения [11]. В фокусе внимания исследователей находились следующие показатели: частота хирургического вмешательства, наличие перианальных осложнений, использование более совершенной медицинской терапии и необходимость госпитализации в группах пациентов с ожирением и с нормальным весом. Результаты анализа данных продемонстрировали, что пациенты с ожирением значительно реже подвергались хирургическому вмешательству, чем пациенты без ожирения (ОР = 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,93; $p = 0,003$). В четырех исследованиях с участием более 13 тыс. пациентов изучалась связь между ожирением и перианальными осложнениями у пациентов с ВЗК и была использована модель с фиксированным эффектом из-за низкой гетерогенности

($p = 0,990$). Анализ данных показал отсутствие существенных различий в частоте перианальных осложнений между группами с ожирением и без ожирения (ОР = 0,97; 95% ДИ: 0,74–1,26; $p = 0,810$). При этом пациенты с ожирением и ВЗК реже госпитализировались, чем пациенты без ожирения. Результаты данного метаанализа позволяют предположить, что ожирение, возможно, уменьшает тяжесть течения ВЗК. Но при этом следует учесть, что хирургические операции на брюшной полости у пациентов с ожирением являются технически более сложными и обычно связаны с более высокой частотой послеоперационных осложнений, чем операции у пациентов с нормальным ИМТ [6]. В систематическом обзоре Т. Makino были отмечены более длительное время выполнения хирургических операций у пациентов с ожирением, более высокие риски перехода с лапароскопической техники выполнения к лапаротомической, более высокий риск послеоперационных осложнений и большая продолжительность пребывания в стационаре [12].

Таким образом, хотя ряд исследований подтвердили определенную взаимосвязь между ожирением и повышенными рисками возникновения ВЗК и интенсивностью воспаления, тем не менее также были сделаны выводы о том, что у пациентов с ИМТ более $30,0 \text{ кг/м}^2$, наоборот, уменьшается активность воспалительного процесса, что подтверждает необходимость в более детальном изучении этого вопроса.

Влияние рациона на инициацию воспаления в ЖКТ

Особенности рациона являются одним из факторов риска развития ожирения, особенно в развитых странах с западным типом пищевых предпочтений населения. В 2011 году группой исследователей из США был проведен систематический обзор литературы [13] для оценки связи между употреблением различных пищевых продуктов и веществ и риском развития ВЗК. В обзор были включены 19 публикаций с результатами исследований, охватывающих более 2 тыс. пациентов с ВЗК. Диета, обогащенная насыщенными и ненасыщенными

ми жирами, моно- и дисахаридами, белками животного происхождения, была связана с повышенным риском развития болезни Крона и язвенного колита, в то время как достаточное потребление растительной клетчатки, наоборот, снижало вероятность развития ВЗК.

Высокий уровень потребления жиров, общего количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, жирных кислот омега-6 и мяса был также связан с повышенным риском развития язвенного колита. В то время как высокое потребление овощей было связано со сниженным риском развития этого заболевания.

В ряде работ было отмечено, что пациенты с болезнью Крона потребляют слишком много сахара (на 50–250 % выше, чем в среднем в популяции) при недостатке в рационе свежих фруктов и овощей [14]. Исследователи объясняют неблагоприятное влияние такой особенности рациона тем, что гиперосмолярные растворы сахара повышают проницаемость слизистой оболочки кишечника, что создает благоприятные условия для всасывания антигенов, также избыток сахаров может изменять состав кишечной микрофлоры и способствовать образованию токсичных метаболитов. Также при производстве продукции с большим количеством простых сахаров используются различные стабилизаторы, одним из которых является каррагинан (E407), который в экспериментах на животных приводил к развитию колита.

Но, несмотря на доказанное в ряде исследований повышенное потребление пациентами с болезнью Крона простых углеводов, их этиологическая роль не доказана. Также не отмечено лечебного действия на течение болезни Крона диет, не содержащих сахаров [14].

Исследователями из Франции была изучена роль повышенного потребления белка в возникновении ВЗК [15]. В ходе проведения 15-летнего исследования среди почти 100 тыс. женщин (среди которых ВЗК были обнаружены у 194 человек) была проверена гипотеза о том, что определенный состав макронутриентов в диете может способствовать возникновению

аутоиммунного воспаления кишечника. В результате исследования было выяснено, что высокое потребление белка на килограмм массы тела связано с повышенной заболеваемостью ВЗК: ОР = 2,63 (95 % ДИ: 1,23–5,59; $p = 0,008$). В отношении болезни Крона соотношение «доза – эффект» наблюдалось для употребления белка в целом ($p = 0,040$), но не для животного белка ($p = 0,330$), при язвенном колите наблюдалась сильная связь доза-эффект именно с белком животного происхождения ($p = 0,005$). Соответственно имеются предположения о том, что ограничение употребления белка в семьях со случаями аутоиммунного поражения желудочно-кишечного тракта у родственников может снижать риск развития ВЗК.

Изучение связи ожирения и колита на биологических моделях

Органически пораженный при ВЗК кишечник находится в непосредственной близости от внутрибрюшных брыжеечных и сальниковых жировых отложений, которые содержат лимфатические узлы и хорошо васкуляризованы. Процесс неспецифического воспаления в кишечнике связан с гипертрофией брыжеечной жировой ткани, покрывающей больше 50 % кишечника, что коррелирует с трансмуральным воспалением, изъязвлениями, образованием стриктур, утолщением брыжеечной части тонкой кишки и уменьшением просвета кишечника. Макроскопически утолщенная отечная брыжейка выглядит как пальцевидные выпячивания, распространяющиеся по всей серозной оболочке (так называемый ползучий жир). В результате проведенного в Гарвардском университете в 2006 году исследования [16] была выдвинута гипотеза о том, что жировые отложения брыжейки могут участвовать в воспалительных реакциях кишечника через тахикинин-связанные пути, опосредованно через эффекты таких нейропептидов, как субстанция Р и др. Для подтверждения данной гипотезы у мышей с помощью TNBS-кислоты был вызван экспериментальный колит. Через 48 часов после инициирования воспаления производилось извлечение

брыжеечного жира, и в результате эксперимента было обнаружено, что под влиянием субстанции Р, выделенной из нейронов кишечника, происходит усиленная экспрессия воспалительных цитокинов в адипоцитах. Исследователями был сделан вывод о том, что при увеличении массы жировой ткани происходят повышение активности воспалительного процесса, усиленная инфильтрация воспалительными клеточными элементами. Это предположение также подтверждается исследованиями, которые показали, что брыжеечный жир является основным источником провоспалительного TNF- α в слизистой оболочке кишечника у пациентов с болезнью Крона.

В другом аналогичном экспериментальном исследовании, результаты которого были опубликованы в 2015 году [17], для экспериментального воздействия была использована модель диеты с высоким содержанием насыщенных жиров и колит, вызванный TNBS-кислотой. Были сформированы группы мышей с ожирением, колитом и комбинацией колита и ожирения. Гистологический анализ показал усиленную инфильтрацию воспалительными клетками и более массивное повреждение кишечника у мышей с ожирением при колите по сравнению с другими группами. Ожирение также увеличивало экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , TNF- α , хемоаттрактантный белок – 1 моноцитов, и индуцирующего перемещения лейкоцитов из крови в ткань хемокина, в то время как наблюдалось уменьшение концентрации IL-2 и IFN- γ в брыжеечной жировой и кишечной тканях. Подтверждая усиление активности колита, мыши в группе с ожирением показали более высокую смертность (50 %) через 48 часов после введения TNBS. Также в результате исследования была изучена экспрессия мРНК фермента протеиназы-3 нейтрофилов и макрофагов. Было показано значительное увеличение экспрессии данного фермента в ободочной кишке у мышей, подвергшихся воздействию TNBS, что указывает на повышенное присутствие лейкоцитов в кишечнике во время колита у мышей, которых кормили диетой с большим количеством насыщенных жиров.

Таким образом, состояния, связанные с увеличением массы жировой ткани при ожирении, могут способствовать более тяжелому течению колита при ВЗК, ожирение может вызывать изменения в концентрации медиаторов воспаления, которые потенциально приводят к более интенсивному воспалению в кишечнике.

Адипоцитокины и активность воспаления при ВЗК

Изучение ожирения неразрывно связано с ролью соответствующих биологических регуляторов, и в ряде исследований оценивалась роль адипоцитокінов в развитии ВЗК. Как известно, при избыточном питании адипоциты гипертрофируются, а в последующем развивается их гиперплазия. Увеличение объема жировой ткани приводит к нарушению микроциркуляции, гипоксии, клеточному апоптозу, повышению концентрации лептина, продуцирующего TNF- α и IL-6, снижается количество адипонектина, нарушается резистентность к инсулину. Кроме того, липополисахариды активируют Toll-подобные рецепторы, стимулируя дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов, что потенциально может способствовать в том числе и развитию ВЗК [18].

Так, в результате экспериментального исследования была проанализирована экспрессия провоспалительных цитокинов брыжеечной жировой ткани у четырех исследуемых групп мышей (с колитом, вызванным TNBS и ожирением; с ожирением без колита; с дефицитом массы тела; с дефицитом массы тела и TNBS-колитом). Результаты демонстрировали резкое увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, TNF- α и хемокин ($p < 0,01$; $n = 5-8$) через 48 часов после индукции колита TNBS по сравнению со всеми другими группами ($n = 6-8$). В то же время, наоборот, экспрессия противовоспалительного цитокина IL-10 была резко увеличена в жировой ткани мышей с ожирением после обработки TNBS ($p < 0,01$; $n = 5-8$). Также в результате проведения исследования было выявлено, что экспрессия

mPNC адипонектина была увеличена в брыжеечных депо после активации колита у мышей с дефицитом массы тела ($p < 0,01$; $n = 10-13$) и уменьшилась при ожирении ($n = 12-13$) [17].

Ключевым регулятором массы тела является лептин, который относится к провоспалительным цитокинам, его концентрация значительно повышается при ожирении. Одно из исследований подтвердило гипотезу о том, что уровень лептина повышается при болезни Крона во время приема биологических препаратов группы анти-TNF [19]: в проспективном наблюдении за пациентами, получавшими инфликсимаб ($n = 20$), производилась оценка массы тела на 1-й и 4-й неделях исследования. В сыворотке крови измеряли уровень лептина, IL-6, растворимого рецептора TNF II типа (sTNF-RII) и растворимой межклеточной молекулы антиадгезии-1, а также уровень холестерина и свободного кортизола мочи. Поскольку метилпреднизолон увеличивает продукцию лептина *in vivo*, пациенты с болезнью Крона, получавшие метилпреднизолон ($n = 9$), были рассмотрены как контрольная группа. Инфликсимаб индуцировал клиническую ремиссию и достоверное снижение уровня С-реактивного белка ($p < 0,001$) и IL-6 ($p < 0,050$) у всех пациентов и увеличение массы тела ($p = 0,013$) за 4 недели исследования. Уровень лептина статистически значимо повышался после введения инфликсимаба на 1-й ($p = 0,014$) и 4-й ($p < 0,001$) неделях. При этом повышение уровня лептина в сыворотке крови происходило в ранние сроки (на 1-й неделе), когда еще не наблюдалось значимых изменений массы тела и жировой массы. Данную закономерность можно объяснить с понижением регуляции TNF α -регулируемых медиаторов, sTNF-RII ($p = 0,015$) и растворимой межклеточной молекулы антиадгезии-1 ($p = 0,007$).

Таким образом, медикаментозное снижение функциональной активности TNF приводит к снижению концентрации индукторов воспаления, однако лептинемия у больных ВЗК, наоборот, увеличивается.

Также некоторые исследования показывают, что представитель цито-

кинов TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста) уменьшает симптомы ВЗК, подавляя активность иммунной системы в кишечнике путем ингибирования незрелых дендритных клеток [20]. В исследовании с участием 56 волонтеров (три группы участников: с болезнью Крона, с язвенным колитом и без ВЗК) было показано, что концентрация TGF- β 1 в сыворотке статистически значимо не отличалась у субъектов с ВЗК по сравнению с контрольной группой ($p < 0,050$), а противовоспалительное лечение не оказывало влияния на уровни TGF- β 1 в сыворотке ($p < 0,050$) [21]. Эти данные указывают на то, что любая потенциальная роль TGF- β 1 в ВЗК ограничена слизистой оболочкой и потенциальные изменения локальной концентрации данного цитокина не могут отслеживаться в системной циркуляции.

Другой цитокин – чемерин – в контексте ВЗК может действовать как активатор (начальная стадия) или ингибитор (более поздние стадии) воспаления [21]. J. Weigert и соавт. сообщили о повышенных концентрациях чемерина в сыворотке крови у пациентов с ВЗК, особенно у пациентов с болезнью Крона. При этом парадоксальным образом самые высокие уровни данного адипокина были отмечены у пациентов с неактивной формой болезни Крона. Тем не менее результаты этого исследования не показали существенных различий в исходных концентрациях чемерина, хотя его уровни в крови, как правило, были выше у пациентов с ВЗК до лечения [22].

Таким образом, ожирение (и продукция адипоцитокінов жировыми клетками, в частности) участвует в создании воспалительной среды в жировой ткани и в кишке. Ответ на появление медиатора воспаления является практически идентичным в данных тканях.

Ожирение и изменения фармакокинетики лекарственных средств при ВЗК

Популяционный фармакологический анализ биологической терапии, используемой для лечения пациентов с ВЗК, демонстрирует, что высокая масса тела является фактором, влияющим на усвояемость и эффективность

данной категории препаратов. Данный факт связан с повышением клиренса препарата, уменьшением периода полувыведения и снижением концентрации лекарственного средства в тканях в целом. Указанный эффект также может быть причиной быстрого протеолиза, связанного с высокой воспалительной активностью жировой ткани у лиц с ожирением [6]. S. Kurnool *et al.* в результате ретроспективного исследования с участием 160 пациентов с язвенным колитом, получающих биологическую терапию, выявили, что превышение ИМТ на каждый 1 кг/м², по сравнению с верхней границей нормы, связано с увеличением риска неэффективности проводимой терапии на 4% (ОР = 1,04; 95% ДИ: 1,00–1,08), повышением вероятности хирургического лечения или госпитализации на 8% (ОР = 1,08; 95% ДИ: 1,02–1,14) и снижением вероятности достижения эндоскопической ремиссии у 6% пациентов (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,87–1,01) [23]. Таким образом, высокое значение ИМТ связано с повышенным риском неэффективности лечения у пациентов с язвенным колитом при использовании биологической терапии независимо от режима дозирования.

Заключение

Таким образом, по результатам информационного поиска можно сделать вывод о том, что ожирение, а именно хронический воспалительный процесс в жировой ткани приводит, с одной стороны, к образованию большого количества провоспалительных агентов, ухудшающих течение колита, и с другой – к уменьшению концентрации противовоспалительных медиаторов, способствующих заживлению слизистой кишечника.

Исследования подтвердили влияние высококалорийной, богатой жирами и простыми углеводами диеты на интенсивность воспаления в кишечнике. Гиперосмолярные растворы сахара повышают проницаемость кишечной стенки, создавая условия для проникновения патогенных организмов, изменяют состав микрофло-

ты кишечника, что в конечном итоге может стать фактором развития ВЗК.

Но при этом результаты исследований касательно влияния ожирения на течение ВЗК остаются противоречивыми. С одной стороны, имеются данные, что ожирение снижает тяжесть течения ВЗК, уменьшая потребность в хирургических вмешательствах, снижая необходимость в периодическом курсовом приеме гормональной терапии. В то же время имеются исследования, демонстрирующие противоположные тенденции. Касательно хирургического лечения пациентов с ВЗК, в исследованиях были подчеркнуты техническая трудность проведения хирургических операций у лиц с ожирением на брюшной полости, более высокий риск послеоперационных осложнений.

В исследованиях продемонстрировано, что избыточная масса тела является фактором риска ухудшения усвояемости препарата. Происходит увеличение времени клиренса препарата, уменьшение периода полувыведения, что требует тщательного изучения фармакокинетики у пациентов с различными значениями ИМТ.

Ожирение при ВЗК усложняет достижение ремиссии, приводит к более частым обострениям, значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения. С увеличением числа людей, страдающих ожирением, изучение его влияния на течение ВЗК становится все более актуальным и требует новых подходов к лечению пациентов и изучению патофизиологии данных взаимовлияющих процессов.

Список литературы

1. Kirsner JB. *Origins and directions of inflammatory bowel disease: early studies of the "nonspecific" inflammatory bowel diseases*. Chicago: Kluwer academic publishers; 2012.
2. Kirsner JB. *Historical aspects of inflammatory bowel disease*. *J Clin Gastroenterol*. 1988; 10 (3): 286–97. DOI: 10.1097/00004836-198806000-00012.
3. Kaplan GG. *The global burden of inflammatory bowel disease: from 2015 to 2025*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12: 720–27. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150.
4. Clatici VG, Voicu C, Voaides C, *et al.* *Diseases of civilization – cancer, diabetes, obesity and acne – the implication of milk, IGF-1 and mTORC1*. *Maedica (Bucharest)*. 2018; 13 (4): 273–281. DOI: 10.26574/maedica.2018.13.4.273.
5. *Who's Certified [Internet]*. Geneva: Obesity and overweight. c 2020 – [cited 2020 June 8]. Available

from: www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

6. Singh S, Picardo S, Seow CH. *Management of inflammatory bowel diseases in special populations: obese, old or obese/old*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (6): 1367–1380. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.11.009.
7. *The European Crohn's and Colitis organization [Internet]*. Vienna: Obesity in IBD. c2012 – [cited 2020 June 6]. Available from: www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-news/committee-news/item/obesity-in-ibd.html.
8. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG. *Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (2): 361–8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000283.
9. Seminerio JL, Koutroubaki IE, Ramos-Rivers C, *et al.* *Impact of obesity on the management and clinical course of patients with inflammatory bowel disease*. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (2): 2857–2863. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000560.
10. Suibhne TN, Rafferty TC, McMahon O, *et al.* *High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: Associations with disease and lifestyle factors*. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 241–248. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.009.
11. Hu Q, Ren J, Li G, *et al.* *The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *Med Sci Monit Basic Res*. 2017; 29 (23): 2599–2606. DOI: 10.12659/msm.901969.
12. Makino T, Shukla PJ, Rubino F, *et al.* *The impact of obesity on perioperative outcomes after laparoscopic colorectal resection*. *Ann Surg*. 2012; 255: 228–236. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823dcbf7.
13. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature*. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106 (4): 563–573. DOI: 10.1038/ajg.2011.44.
14. Назаренко А.И., Барановский А.Ю. *Питание и воспалительные заболевания кишечника. Медицинский академический журнал*. 2012. Т. 12. № 2. С. 28–34. [Nazarenko LI, Baranovsky AU. *Nutrition and inflammatory bowel disease*. *Medical academic Journal*. 2012; 2: 28–34. (In Russ.)] DOI: 10.17816/MAJ.12228-34.
15. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, *et al.* *Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study*. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (10): 2195–201. DOI: 10.1038/ajg.2010.192.
16. Karagiannides I, Kokkoto E, Tansky M, *et al.* *Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006; 103: 5207–5212. DOI: 10.1073/pnas.0600821103.
17. Sideri A, Stavrakis D, Bowe C, *et al.* *Effects of obesity on severity of colitis and cytokine expression in mouse mesenteric fat. Potential role of adiponectin receptor 1*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 308 (7): 591–604. DOI: 10.1152/ajpgi.00269.2014.
18. Беляева А.М., Даль Н.В. *Ожирение и воспалительные заболевания кишечника. В чем актуальность проблемы? Тенденции развития науки и образования*. 2019. № 49 (10). С. 5–7. [Belaeva AM, Dal' NV. *Obesity and inflammatory bowel disease. What is the relevance of the problem? Trends in the development of science and education*. 2019; 49 (10): 5–7. (In Russ.)] DOI: 10.18411/lj-04-2019-194.
19. Franchimont D, Roland S, Gustot T, *et al.* *Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3510–3516. DOI: 10.1210/jc.2004-1222.
20. Cai Z, Zhang W, Li M, *et al.* *TGF-beta1 gene-modified, immature dendritic cells delay the development of inflammatory bowel disease by inducing CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells*. *Cell Mol Immunol*. 2010; 7: 35–43. DOI: 10.1038/cmi.2009.107.
21. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, *et al.* *Serum adipokines in inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (22): 6912–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6912.
22. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, *et al.* *Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease*. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 630–637. DOI: 10.1002/ibd.21091.
23. Kumool S, Nguyen NH, Proudfoot J, *et al.* *High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47: 1472–1479. DOI: 10.1111/apt.14665.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В., Фоминых Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020;(37):29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-29-34>.

For citation: Uspenskiy Yu. P., Ivanov S. V., Mayorova O. V., Fominykh J. A. Inflammatory bowel disease and obesity: current state of issue. Medical alphabet. 2020; (37):29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-29-34>.

