

Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита)

М.А. Ливзан[✉], Г.Р. Бикбавова, М.Ю. Лозинская

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

[✉]mlivzan@yandex.ru

Аннотация

Отягощенный семейный анамнез – важный фактор риска воспалительных заболеваний кишечника, который отмечается лишь у 8–12% больных, причем при болезни Крона чаще, чем при язвенном колите (ЯК). В статье мы представляем пример наследственного характера течения ЯК и особенности анамнеза, диагностики и клинической картины в семье (мать, дочь и внук). Клиническое наблюдение демонстрирует наличие как схожих, так и отличительных признаков у больных с семейной формой заболевания. Возраст, в котором манифестировал ЯК у наблюдавшихся пациентов, составил 38, 30 лет и 8 мес. У матери – дебют заболевания с внекишечных проявлений в виде артропатии, узловатой эритемы и эписклерита и железодефицитной анемии. У дочери – манифестация ЯК с приема антибактериальных препаратов и самопроизвольного выкидыша, в дальнейшем у нее отмечалось повторное невынашивание беременности. У младшего пациента особенностями клинической картины являются ранний дебют заболевания и его тяжелое течение. С каждым поколением в этой семье течение ЯК становилось более тяжелым и потребовало включения в терапию глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у ребенка для достижения ремиссии. Принимая во внимание полигенетическую патофизиологию ЯК, в настоящее время не представляется возможным проводить генетическое картирование каждому пациенту. В перспективе создание генетической панели поможет разрабатывать и внедрять персонализированные стратегии ведения, своевременно профилактировать, диагностировать и лечить воспалительные заболевания кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, семейная форма, наследственная предрасположенность, манифестация заболевания.

Для цитирования: Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Лозинская М.Ю. Язвенный колит: описание, генетика, реализация (семейный случай язвенного колита). Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 85–89. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200310

Clinical Case

Ulcerative colitis: description, genetics, manifestation (familial case of ulcerative colitis)

Maria A. Livzan[✉], Galiya R. Bicbavova, Maria U. Lozinskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[✉]mlivzan@yandex.ru

Abstract

A burdened familial history is an important risk factor for inflammatory bowel disease. This factor occurs in 8–12% of patients and more often with Crohn's disease, than with ulcerative colitis. In this article, we present an example of the hereditary nature of the ulcerative colitis course and the features of the history, diagnosis and clinical picture in the family (mother, daughter and grandson). Clinical observation demonstrates the presence of both similar and distinctive features in patients with the familial form of the disease. The ulcerative colitis manifested in the observed patients at 38, 30 years and at 8 months. The mother had the onset of the disease with extraintestinal manifestations in the form of arthropathy, erythema nodosum, episcleritis and iron deficiency anemia. The manifestation of ulcerative colitis in daughter started with the use of antibacterial drugs and resulted in spontaneous miscarriage. Later she had repeated miscarriage. In the younger patient, the features of the clinical picture represent the early onset of the disease and its severe course. With each generation in this family, the course of ulcerative colitis became more severe and required the inclusion of glucocorticosteroids and immunosuppressants in the child's therapy to achieve remission. Considering the polygenetic pathophysiology of ulcerative colitis, currently, it is not possible to carry out genetic mapping in every patient. In the long term, the creation of a gene panel will help to develop and implement personalized management strategies, timely preventing, diagnosing and treating inflammatory bowel disease.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, familial form, hereditary predisposition, disease manifestation.

For citation: Livzan M.A., Bicbavova G.R., Lozinskaya M.U. Ulcerative colitis: description, genetics, manifestation (familial case of ulcerative colitis). Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 85–89. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200310

Введение

Язвенный колит (ЯК) – это более распространенная форма воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), чем болезнь Крона (БК). Эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости ВЗК варьируют в зависимости от географических параметров исследований. Так, например, распространенность ЯК в Европе составляет 505 на 100 тыс. населения, БК – 322 на 100 тыс. населения [1]. В США в настоящее время около 1,6 млн человек страдают от БК или ЯК и ежегодно диагностируется до 70 тыс. новых случаев ВЗК. За последние 30 лет распространенность ВЗК увеличилась и в развивающихся странах, включая Африку, Азию и Южную Америку [2, 3].

ВЗК имеют многофакторный генез и включают генетическую предрасположенность, а также воздействие факторов окружающей среды. В основе патогенеза лежат дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоз [4]. Повышенный риск наследования ВЗК впервые установлен полвека назад [5], а более поздние исследования демонстрируют, что отягощенный семейный анамнез – один из факторов риска ВЗК, который

Есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных.

С.П. Боткин

отмечается у 8–12% больных, причем при БК чаще, чем при ЯК [6]. При ЯК идентификация ряда локусов демонстрирует возникновение заболевания в 19% случаев [7]. Таким образом, многие пациенты не имеют генетической предрасположенности к ЯК, если оценивать их по полигенной шкале риска, учитывающей все локусы восприимчивости. И в совокупности генетические факторы дают небольшое, но определенное повышение восприимчивости к ЯК [8]. Частота конкордантности среди монозиготных близнецов при ЯК составляет всего 6,3% по сравнению с почти 60% при БК. В исследовании, проведенном в 2012 г. [9], использован метод полногеномного поиска ассоциаций и выявлено 160 локусов, ассоциированных с ВЗК, из них 47 локусов ассоциированы исключительно с ЯК, 71 локус – с БК, а 28 локусов были общими для двух форм ВЗК. Последние исследования с использованием современных методов

генетического тестирования, а именно полногеномного поиска ассоциаций, полного геномного секвенирования и генетического картирования, выявили 260 локусов восприимчивости, ассоциированных с ВЗК [10–13]. Большинство из них оказались общими для ЯК и БК [14]. В 2014 г. группой ученых из нескольких университетов США опубликован метаанализ, объединивший 71 исследование (n=86 824: распространенность наследственной предрасположенности по данным анамнеза оказалась выше в группе больных ЯК, чем БК – 9% и 2% соответственно). При этом больные с ВЗК младше 18 лет чаще имелиотягощенный семейный анамнез, чем в группе пациентов старшего возраста. В семьях, в которых несколько поколений страдают ВЗК, дебют заболевания у детей отмечался в более молодом возрасте по сравнению с родителями. Различий в локализации, тяжести течения, развитии осложнений и необходимости хирургических вмешательств не отмечали, однако предыдущие исследования демонстрировали обратную картину [15].

Известно, что гены кодируют как врожденные, так и адаптивные иммунные пути, иммунный ответ, микробиоту кишечника и эпителиальный кишечный барьер [16]. Многие гены (70%) связаны с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее сильные генетические сигналы в пределах ЯК-специфических локусов связаны с областью человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в хромосоме 6. При проведении генетического картирования описано 16 аллельных ассоциаций HLA (в основном класс II), характерных для ЯК [17]. Одним из последних значимых открытий стало выявление нового и редкого варианта миссенс-мутации (присутствующего в 0,6% случаев) в гене аденилатциклазы-7 (ADCY7), которая увеличивает риск развития ЯК в 2 раза [18].

Дебют ЯК происходит чаще в возрасте 25–35 лет, у 20–25% больных ЯК возникают в возрасте 20 лет или моложе. ЯК редко встречается у детей младше 10 лет (распространенность в детском возрасте составляет 2:100 тыс.) [19].

Описание семейного случая ЯК

В статье мы представляем пример наследственного характера течения ЯК и особенности анамнеза, диагностики и клинической картины в семье Б. (мать, дочь и внук).

Пациентка И., 1959 года рождения. Считает себя больной с 1997 г. (с 38 лет), когда впервые обратила внимание на примеся слизи в кале. Амбулаторно проведено обследование: выявлены железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени тяжести, долихосигма, трансверзоптоз. Проведена ректороманоскопия (28 см) – слизистая оболочка на осмотренном участке розового цвета, эрозий и язв нет, геморроидальные узлы увеличены до 1-й степени. Назначено лечение про- и пребиотиками, препаратами железа, с положительным клиническим эффектом со слов пациентки. Через полгода появилась боль в голеностопных и лучезапястных суставах, отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр. С целью купирования суставного синдрома принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) несколько раз в день с кратковременным положительным эффектом. При обследовании гемоглобин в динамике 94–105–97–88 г/л, СОЭ 46–40–37–43 мм/ч, С-реактивный белок ++++. Госпитализировали в отделение ревматологии, диагностировали болезнь Рейтера, проводили лечение антибактериальными препаратами и НПВП без эффекта: боль в суставах сохранялась. При детальном изучении амбулаторной карты пациентки мы выявили, что во время очередного обращения за медицинской помощью в 1998 г. по поводу суставного синдрома при осмотре выявлены болезненные при пальпации плотные подкожные узелки красного цвета на голенях, в диагнозе помимо реактивного артрита урогенитальной этиологии появляется упоминание об узловатой эритеме. Пациентка также осмотрена офтальмологом по поводу слезотечения и ло-

кальной гиперемии глазного яблока, диагностирован эписклерит правого глаза. Назначены местно глюкокортикостероиды и перорально НПВП с положительным эффектом. Боль в суставах сохранялась, но меньшей интенсивности, за медицинской помощью обращалась крайне редко, принимала НПВП несколько раз в неделю и курсами перорально препараты железа с кратковременным положительным эффектом.

В 2004 г. появились изжога, боль в подложечной области. Пациентка впервые обратилась к гастроэнтерологу, проведена эзофагогастродуоденоскопия: на правой боковой и задней стенках пищевода линейные эрозии от 3 мм до 2 см, недостаточность кардии, в антральном отделе желудка множественные эрозии, быстрый уреазный тест положительный. Учитывая длительный прием препаратов из группы НПВП и выявленные изменения при эндоскопическом исследовании с биопсией, диагностированы: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивная форма, неосложненное течение; хронический неатрофический гастрит с наличием эрозий в антральном отделе, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; НПВП-гастропатия. Проводилась эрадикационная терапия по схеме 1-й линии с последующей пролонгацией ингибиторов протонной помпы с положительным клиническим, эндоскопическим эффектом (эрозии эпителизовались), достигнута эрадикация *Helicobacter pylori*.

В 2005 г. появились тенезмы с выделением крови и слизи до 8 раз в сутки, лабораторно – гипохромная анемия. Провели эндоскопическое исследование толстой кишки: слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки гиперемирована с очагами гиперплазии слизистой оболочки, множественными эрозивно-язвенными дефектами под фибрином, выраженная контактная кровоточивость. В сфинктере ani на 3, 7, 11 ч – внутренние и наружные геморроидальные узлы. Диагностирован ЯК (морфологическое заключение соответствовало его клинической и эндоскопической картине). Назначили лечение: сульфасалазин 4 г/сут на 8 нед с последующим снижением дозировки до поддерживающей (2 г/сут), препараты железа при динамическом контроле общего анализа крови, железа сывороточного, ферритина и общей железосвязывающей способности сыворотки. Пациентка выполняла рекомендации и чувствовала себя удовлетворительно. С того времени до настоящего момента регулярно обследуется в динамике, постоянно принимает аминокислоты.

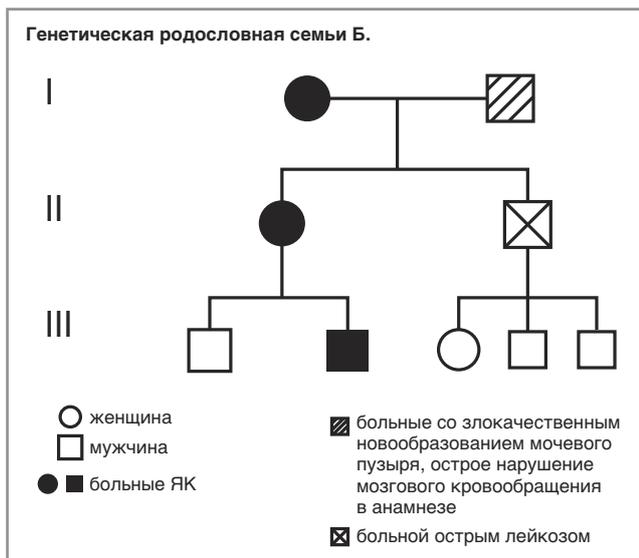
Контрольный осмотр гастроэнтеролога в июне 2020 г. Жалоб не предъявляет, стул 1 раз в сутки оформленной консистенции без патологических примесей, температура тела нормальная, масса тела стабильная. Особенности *anamnesis vitae*: родилась и живет в г. Омске. Образование средне-специальное, работала продавцом, в настоящее время на пенсии. Вредных привычек нет. Менопауза – с 50 лет, беременностей – 4, родов – 2 (сын и дочь), аборт – 2. У сына диагностирован острый лейкоз, у дочери – ЯК. Объективные данные при последнем обращении: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание избыточное. Индекс массы тела (ИМТ) – 34 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. Со стороны органов дыхания и кровообращения – без существенных отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий безболезненный. Лабораторные данные при последнем обращении: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $3,98 \times 10^{12}/л$, МСН – 30,9 пг, МСНС – 34,0 г/дл, тромбоциты – $375 \times 10^9/л$, лейкоциты – $5,5 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей. Обмен железа: ферритин – 92 мкг/л, железо – 12,8 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 52 мкмоль/л. Функциональные пробы печени в пределах референсных значений. Колоноскопия: осмотрена вся толстая кишка, гаустры без особенностей. В сигмовидной кишке 4 дивертикула овальной формы, входные отверстия в дивертикулы

до 4–6 мм без признаков дивертикулита. Гипертрофированы геморроидальные узлы. Клинический диагноз: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, легкая степень тяжести, активность 0, левосторонняя форма, ремиссия; дивертикулы сигмовидной кишки без дивертикулита; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивная форма, рефлюкс-эзофагит 0, неосложненное течение; хронический гастрит, 2-я степень, стадия 0. *H. pylori*-негативный (эрадикация 2004 г); ожирение 1-й степени. Рекомендованы дальнейший прием сульфасалазина, динамическое наблюдение гастроэнтеролога.

Пациентка О., 1981 года рождения (дочь пациентки И.). Считает себя больной с 2011 г. (с 30 лет), когда на фоне лечения антибактериальными препаратами, назначенными в связи с самопроизвольным выкидышем, появились эпизоды жидкого стула с примесью крови и слизи до 4 раз в сутки, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно медикаменты не принимала. В 2012 г. после перенесенного стресса частота жидкого стула увеличилась до 10 раз в сутки с примесью крови, появились тенезмы, повысилась температура тела до фебрильных цифр, снизилась масса тела на 10 кг за 4 мес. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение одного из стационаров г. Омска. При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитоз – $19,2 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз – 641×10^9 /л, СОЭ – 38 мм/ч. В биохимическом анализе крови – повышение амилазы до 528 ммоль/л. Колоноскопия: осмотрена вся толстая кишка, в нисходящей кишке множество псевдополипов от 5–7 мм. В сигмовидной и нисходящей кишке слизистая оболочка с эрозивно-язвенными поражениями, покрыта фибрином и вязкой слизью. Гаустры сглажены. Морфологически – отечность, инфильтрация лимфоцитами подслизистого слоя и собственной пластинки стенки кишки, локальный эндоваскулит, сглаживание структуры крипт. Диагностированы ЯК, тяжелая атака, левостороннее поражение; ЖДА легкой степени тяжести. Проводили лечение глюкокортикостероидами парентерально и *per rectum* (кишечные капельницы гидрокортизона), сульфасалазин 4 г/сут, рифаксимин. На фоне лечения достигнуто улучшение общего самочувствия, по данным инструментального исследования толстой кишки – эндоскопическая ремиссия заболевания. В 2016 г. наступила беременность, в течение всего срока продолжала прием сульфасалазина 1,5 г/сут. Беременность протекала без осложнений, родила в срок доношенного ребенка, послеродовый период протекал благополучно. Следующее ухудшение самочувствия – в 2017 г., вновь назначены антибактериальные препараты по поводу повторного самопроизвольного выкидыша. По данным колоноскопии: стенка прямой и дистальной трети сигмовидной кишки умеренно отечная, слизистая оболочка гиперемирована с множеством мелких плоских эрозий с налетом фибрина в дне. Кровоточивость при эндоконтакте умеренная. В нижеампулярном отделе неправильной формы эпителиальное образование типа 0–Is 0,7 см в диаметре с рыхлой легко кровоточащей слизистой оболочкой. Заключение: ЯК с поражением прямой и сигмовидной кишки 2-й степени (умеренной) активности. Морфологическое описание биоптатов: нарушение структуры поверхностного эпителия, сопровождающееся скоплением под ним и в собственной пластинке нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, расширение капилляров, явления стаза, имеются участки эрозирования поверхности, покрытые фибрином. Текущее обострение расценено как среднетяжелая атака ЯК с левосторонним поражением, лечение проводили в стационаре в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита» 2017 г. [20] с положительным клиническим и эндоскопическим эффектом. В настоящее время продолжает прием аминосалицилатов в поддерживающей дозировке, азатиоприна, чувствует себя

удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Особенности *anamnesis vitae*: родилась и живет в г. Омске. Образование среднеспециальное, работала швеей, в настоящее время не работает в связи с инвалидностью младшего ребенка. Беременностей – 4, родов – 2, невынашивание беременности (самопроизвольные выкидыши) – 2. Наследственность: у матери ЯК, у отца рак мочевого пузыря, у родного брата острый лейкоз. Объективные данные: состояние удовлетворительное, тип конституции нормостенический. ИМТ 20,8 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности, чистые. Со стороны органов дыхания и кровообращения без существенных отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий безболезненный.

Пациент А., 2016 года рождения (внук пациентки И., сын пациентки О.). В грудном возрасте на фоне введения в рацион питания кефира отмечались эпизоды жидкого стула с примесью крови. С ноября 2017 г. (в возрасте 8 мес) – регулярные явления гемиколита от 5 до 10 мл крови. При обследовании амбулаторно выявлены трещина ануса и повышенные кальпротектина более 1800 мкг/г, снижение гемоглобина до 107 г/л, сывороточное железо – 2,61 мкмоль/л. Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение стационара г. Омска. Проведена колоноскопия – слизистая оболочка слепой, поперечно-ободочной и нисходящей кишки гиперемирована, отечная, рыхлая, на стенках наложения густой слизи и фибрина, выраженная контактная кровоточивость, сосудистый рисунок не прослеживается, тонус кишки усилен. Сигмовидная кишка: просвет сохранен, лимфоидная гиперплазия, тонус кишки усилен. Прямая кишка: просвет сохранен, слизистая оболочка гиперемирована, тонус кишки удовлетворительный. Заключение: фиброзно-катаральный колит. Гистологическое исследование: слизистая оболочка толстой кишки сохраненной структуры, крипты регулярные, расположены параллельно друг другу, строма резко отечная, умеренно инфильтрирована мононуклеарами (лимфоциты, плазматические, гистиоциты) с примесью единичных нейтрофилов, имеются участки эрозирования поверхности, покрытые фибрином; в одном из биоптатов лимфоидный фолликул. Поставлен диагноз: ЯК, тотальная форма, острое течение. Назначены рифаксимин, месалазин в гранулах 500 мг/сут. Через полгода мальчик повторно поступает в стационар для контрольного обследования, эндоскопически эрозии сохранялись во всех отделах толстой кишки. Морфологическое исследование: во всех биоптатах слизистая оболочка толстой кишки с признаками активного воспаления в собственной пластинке, с мелкими участками полного эрозирования, некоторые кишечные крипты деформированы, с явлениями криптита, в отдельных формируются крипт-абсцессы, однако количество желез не уменьшено, бокаловидные клетки умеренно продуцируют слизь. Изменено лечение: месалазин 500 мг/сут, преднизолон 10 мг/сут, азатиоприн 1/4 таблетки (12,5 мг) 1 раз в день. Далее последовала госпитализация в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», при обследовании – ЖДА легкой степени тяжести, вторичный гиперпаратиреоз на фоне нарушенного кишечного всасывания. Учитывая ранний дебют аутоиммунного заболевания с целью исключения X-сцепленного иммунодефицита исследована кровь на экспрессию белков SAP и XIAPNK и T-лимфоцитами – в пределах нормы. Осмотр на момент госпитализации в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (январь 2019 г.): общее состояние средней тяжести, стабильное. Температура 36,8°C. Масса тела 11,1 кг. Положение активное. Рост стоя 85 см, ИМТ 15 кг/м². Развита гармонично. Кожный покров бледно-розовый, слизистые оболочки чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Дыхание пуэрильное. Частота дыхательных движений 25 уд/мин. Тоны сердца звучные ритмичные. Частота сердечных сокращений 110 уд/мин. Живот мягкий, доступен при пальпации во всех отделах,



не вздут, безболезненный. Клинический диагноз: ЯК, умеренная активность (PUSAI 15 баллов), непрерывно-рецидивирующее течение; вторичный гиперпаратиреоз; ЖДА легкой степени. При выписке и до настоящего времени мальчик получает ежедневно месалазин в гранулах 500 мг/сут и азаathiоприн по 1/4 таблетки (12,5 мг).

Дискуссия

О том, что у больных ЯК существует генетическая предрасположенность, нам известно со студенческой скамьи, однако в практической деятельности мы с этим сталкиваемся достаточно редко. Представленный пример наследственного характера течения ЯК (см. рисунок) указывает на весомый вклад генетической составляющей у этой семьи. Дебют ЯК у дочери (в 30 лет) и внука (в 8 мес) отмечался в более молодом возрасте по сравнению с пациенткой И. (начало заболевания в 38 лет), что подтверждает данные мировой статистики. Другим важным моментом является то, что с каждым поколением в этой семье течение ЯК становилось более тяжелым и потребовало включения в терапию глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов у ребенка для достижения ремиссии.

И наконец, обращает на себя внимание клиническая картина ЯК каждого из пациентов. Еще в начале XX в. выдающийся ученый и врач С.П. Боткин писал: «Есть одинаковые болезни, нет одинаковых больных».

У пациентки И. дебют заболевания с внекишечных проявлений в виде артропатии, узловатой эритемы и эписклерита и ЖДА. У больных ЯК кишечные симптомы болезни могут отсутствовать или протекать субклинически достаточно часто. И анализ внекишечных симптомов, а тем более их совокупности, способствует своевременному установлению диагноза и назначению лечения при атипичном течении болезни. Поводом для обращения этой пациентки к гастроэнтерологу послужил длительный прием НПВП и появление НПВП-гастропатии. При анализе истории заболевания появляется вопрос: можно ли было диагностировать ЯК на раннем этапе? Поиск причины ЖДА мог помочь поставить диагноз раньше. Как известно, патология ЖКТ является одной из наиболее частых причин появления ЖДА [21]. А частота встречаемости анемии у больных ВЗК, по данным статистики, колеблется от 13 до 60% [22].

У пациентки О. были свои особенности течения ЯК. Известно, что основной пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст фертильности. Первые признаки заболевания у нашей пациентки возникли в 30 лет после курса антибактериальной терапии по поводу самопроизвольного выкидыша, ухудшение в 31 год на фоне психологического стресса и атака в 36 лет после приема антибактериальных препара-

тов по поводу самопроизвольного выкидыша. Согласно данным одного из исследований, проведенных в нашей стране [23], пациентки с ЯК имели в анамнезе высокую частоту воспалительных заболеваний органов малого таза (77,6%), фоновых заболеваний шейки матки (43,9%), патологии эндометрия (33,6%), нарушений менструальной функции (57,9%), а также высокую частоту бесплодия (39,3%), невынашивания беременности (37,5%) и антенатальной гибели доношенного плода (8,4%). Анализ случаев показал, что у пациенток с ЯК невынашивание беременности в анамнезе встречалось в 5,7 раза чаще, чем у здоровых. Результаты исследования микрофлоры влагалища и толстой кишки позволяют предположить, что фактор нарушения фертильности у пациенток с ЯК – нарушение качественного и количественного состава микробиоты.

У самого младшего пациента особенностями клинической картины являются ранний дебют заболевания и его тяжелое течение. На практике диагностика ЯК у детей – сложная задача. Диагноз устанавливается на основании результата эндоскопического исследования с морфологическим исследованием биоптата, однако оно является, с одной стороны, инвазивным методом, с другой – требует тщательной подготовки пациента. Использование в диагностике ЯК у данного пациента такого неинвазивного метода диагностики ВЗК, как определение фекального кальпротектина, а также отягощенный наследственный анамнез позволили вовремя заподозрить ЯК у мальчика и провести эндоскопическое исследование толстой кишки.

И в заключение хочется отметить, что медицина не стоит на месте, и если в первой половине прошлого столетия использовались только методы, позволяющие проводить количественную оценку соотношения разных факторов риска в патогенезе ВЗК, то уже к концу XX в. генетические факторы характеризуются и исследуются с использованием современных методов генетического тестирования, а именно полногеномного поиска ассоциаций, полного геномного секвенирования и генетического картирования. Но, принимая во внимание полигенетическую патофизиологию ВЗК, в настоящее время не представляется возможным проводить генетическое картирование каждому пациенту. Оно имеет ограниченное применение и проводится, как правило, лишь в научно-исследовательских целях. В перспективе создание генетической панели поможет разрабатывать и внедрять персонализированные стратегии ведения, своевременно профилировать, диагностировать и лечить ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142 (1): 46–54.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 17–30.
- Ramos G, Papadakis K. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94: 155–65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013
- Ungaro R, Mehandru S, Allen P et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32126-2
- Maratka Z, Será J. Familial occurrence of ulcerative colitis. *Gastroenterologia* 1965; 103 (5): 321–5.
- Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and Ethnic Risk in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (1): 14–23. DOI: 10.20524/aog.2017.0208
- Chen GB, Lee SH, Brion MJ et al. Estimation and partitioning of (co) heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immuno-chip data. *Hum Mol Genet* 2014; 23 (17): 4710–20. DOI: 10.1093/hmg/ddu174
- Lee HS, Cleynen I. Molecular Profiling of Inflammatory Bowel Disease: Is It Ready for Use in Clinical Decision-Making? *Cells* 2019; 8 (6): 535. DOI: 10.3390/cells8060535

9. Jostins L, Ripke S, Weersma R et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491: 119–24. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
10. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 979–86. DOI: 10.1038/ng.3359
11. Luo Y, de Lange KM, Jostins L et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* 2017; 49 (2): 186–92. DOI: 10.1038/ng.3761
12. Huang H, Fang M, Jostins L et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature* 2017; 547 (7662): 173–8. DOI: 10.1038/nature22969
13. Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012; 9 (65): 133–6. [Makeikina M.A., Livzan M.A. Genetic prognostic factors for the course of non-specific ulcerative colitis. *Prakticheskaja meditsina*. 2012; 9 (65): 133–6 (in Russian).]
14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491 (7422): 119–24. DOI: 10.1038/nature11582
15. Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (4): 314–20.
16. Cleynen I, Boucher G, Jostins L et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet* 2016; 387 (10014): 156–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1
17. Goyette P, Boucher G, Mallon D et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet* 2015; 47 (2): 172–9. DOI: 10.1038/ng.3176
18. Luo Y, de Lange KM, Jostins L et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nat Genet* 2017; 49 (2): 186–92. DOI: 10.1038/ng.3761
19. Никитин А.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А. и др. Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174 (5): 104–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107 [Nikitin A.V., Havkin A.I., Skvortsova T.A. et al. Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; 174 (5): 104–7 (in Russian).]
20. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; 2: 7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-9-2-7-29 [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017; 2: 7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-9-2-7-29 (in Russian).]
21. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М., 2014. [Rumyantsev A. G., Maschan A.A. Federal clinical recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia. Moscow, 2014 (in Russian).]
22. Tulewicz-Marti E., Moniuszko A., Rydzewska G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Prz Gastroenterol* 2017; 12 (4): 239–43. DOI: 10.5114/pg.2017.72096
23. Муллагина А.З. Бактериальный вагиноз у женщин, страдающих неспецифическим язвенным колитом. *Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология*: 213–9. [Mullagina. A.Z. Bacterial vaginosis in women suffering from non-specific ulcerative colitis. *Vestnik RUDN. Medicine series. Obstetrics and gynecology*: 213–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Бикбаева Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Лозинская Мария Юрьевна – клинический ординатор, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mary.lozinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6811-4045

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Galiya R. Bicbavova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: galiya1976@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9252-9152

Maria U. Lozinskaya – Graduate Student, Omsk State Medical University. E-mail: mary.lozinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6811-4045

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020