



Аутоімунні захворювання в гастроентерології: сучасний стан проблеми

Ю.М. Дехтяр, Л.Л. Бутенко, Г.Ю. Шевчук, М.М. Куртова

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Анотація. У статті висвітлено сучасні дані про поширення, ризику розвитку та методи лікування аутоімунних захворювань у гастроентерології. Мета роботи: визначити і проаналізувати сучасний стан проблеми аутоімунних захворювань у гастроентерології. Використано контент-аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, бібліосемантичний та аналітичний методи досліджень. Проаналізовано сучасний стан проблеми аутоімунних захворювань гепатобілярної системи та шлунково-кишкового тракту, вивчено їх поширеність, сучасні методи діагностики та лікування. Сьогодні триває пошук ранньої діагностики й ефективного лікування аутоімунних захворювань, наприклад, первинного склерозуючого холангіту та біліарного цирозу, атрофічного гастриту, аутоімунного панкреатиту, виразкового коліту та хвороби Крона, захворювань, асоційованих із IgG4. Основним маркером для виявлення аутоімунних захворювань, асоційованих з імунноглобуліном G4, є його визначення в сироватці крові та біоптатах. Показано, що лише гістологічне дослідження є основою для встановлення діагнозу аутоімунного панкреатиту, оскільки для виявлення цього захворювання немає специфічного серологічного маркера. Для діагностики та скринінгу аутоімунного атрофічного гастриту використовують інвазивний метод — гастроскопію разом із неінвазивними (серологічними) методами діагностики. Діагностика та лікування запальних захворювань кишечника нині залишається однією із найсерйозніших проблем у гастроентерологічній практиці. На сьогодні не знайдено остаточного лікування, здатного змінити перебіг аутоімунних хвороб, тому активно триває пошук біологічних мішеней для їх лікування.

Ключові слова: первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, атрофічний гастрит, запальні захворювання кишечника, аутоімунний панкреатит.

Вступ

Аутоімунні захворювання (АЗ) — багатофакторні захворювання, що передбачають генетичні, епігенетичні фактори та фактори навколишнього середовища, які характеризуються неадекватною імунною відповіддю на аутоантигени. В останні десятиліття відмічають безперервне зростання захворюваності на АЗ гепатобілярної системи та шлунково-кишкового тракту (ШКТ), яке не можна пояснити тільки генетичними факторами [1].

Є різні характеристики, що перетинаються між первинним біліарним цирозом (ПБЦ), первинним склерозуючим холангітом (ПСХ) та гепатобілярними захворюваннями, пов'язаними з IgG4, проте кожна патологія представлена в окремій демографічній групі та поширена в певному регіоні, що потребує специфічного підходу до діагностики й обстеження [2, 3]. Вони становлять невелику частку гепатобілярних розладів, серед яких молекулярні взаємодії з подальшим порушенням регуляції імунних гомеостатичних процесів печінки залишаються недостатньо вивченими. Клінічні наслідки захворювання передбачають прогресуючу облітерацію жовчних проток, що в кінцевому підсумку призводить до холестазу. Початкові стадії захворювання часто мають безсимптомний перебіг. Як і під час будь-якого захворювання, важливими є повний і ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження з подальшою візуалізацією для майбутнього визначення позапечінкової та/або внутрішньопечінкової анатомії проток. Якщо візуалізаційні дослідження не здатні продемонструвати причину обструкції, можна розглянути питання про проведення аналізу сироватки крові на наявність аутоімунних антитіл і біопсії печінки [4]. Аутоімунні та

імуноопосередковані захворювання гепатобілярної системи та ШКТ, безсумнівно, привертають дедалі більшу увагу через значні зусилля в розумінні основних біологічних механізмів, відповідальних за патогенез захворювання [5].

Мета: визначити і проаналізувати сучасний стан проблеми АЗ у гастроентерології.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єкт дослідження: сучасний стан проблеми АЗ у гастроентерології. Використано бібліосемантичний метод, дані із зарубіжних і вітчизняних наукових статей, аналіз літератури наукових баз Web of Science, Scopus і PubMed®.

Результати та їх обговорення

ПБЦ

ПБЦ — найпоширеніше АЗ печінки, яке характеризується прогресуючим запальним руйнуванням дрібних внутрішньопечінкових жовчних проток, що призводить до холестазу та фіброзу. Найчастіше ПБЦ відмічається у пацієнтів віком 40–50 років зі значним переважанням жінок (співвідношення жінки:чоловіки — 10:1). Загальна поширеність ПБЦ коливається в межах 19,1–40,2 випадку на 100 тис. населення з вищими показниками у країнах Європи та Північній Америці порівняно з Азією [3, 6]. У 20–60% випадків діагноз встановлюють за відсутності симптомів.

Найпоширеніші симптоми, що відмічаються при ПБЦ, — свербіж, що також може супроводжуватися гіперпігментацією, гепатоспленомегалією і кантелазмами. Близько 70%

пацієнтів із ПБЦ мають інші аутоімунні синдроми, зокрема хворобу Хашимото, целіакію, кератокон'юнктивіт, феномен Рейно та системний склероз. Найпоширенішими асоційованими синдромами є кератокон'юнктивіт і феномен Рейно, які виявляють у 75 та 32% пацієнтів відповідно [3, 7].

ПСХ

ПСХ — хронічне прогресуюче холестатичне захворювання печінки, яке характеризується прогресуючим облітеруючим запаленням і фіброзом внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток, що призводить до цирозу печінки [6, 7]. Результатом є фіброз і, зрештою, декомпенсований цироз печінки, який розвивається приблизно протягом 10–15 років. Механізм, що лежить в основі захворювання, залишається невловимим, але концептуалізується як імуноопосередковане захворювання, на відміну від аутоімунного. За визначенням останне передбачає гендерну схильність, реакцію на імуносупресивні препарати та високоселективні патогенні аутоантитіла.

Серед найстрашніших потенційних проявів ПСХ — розвиток холангіокарциноми. За останніми оцінками, холангіокарциному виявляють у 9–20% осіб із ПСХ, водночас щорічний оцінний ризик перебуває у верхньому діапазоні 1,5%. Домінантними початковими симптомами в пацієнтів із ПСХ є свербіж і втома, які часто прогресують до болю в животі, жовтяниці та зменшення маси тіла. На пізніх стадіях захворювання з'являються стриктури жовчовивідних шляхів, які спричиняють лихоманку і біль у ділянці правого верхнього квадранта, що характерно для бактеріального холангіту. У 40–56% пацієнтів симптоми відсутні на момент встановлення діагнозу. Випадкове виявлення розширення жовчних проток (внутрішньопечінкових і позапечінкових) на поперечному скануванні та дослідження лабораторних відхилень у сироватці крові сприяли підвищенню частоти повідомлень про випадки ПСХ. Серед безсимптомних пацієнтів оцінка виживання без декомпенсованого цирозу печінки протягом 7 років становить 75% проти 96% для здорових осіб відповідного віку та статі. Крім того, з ПСХ корелюють різні неспецифічні аутоантитіла, зокрема антинуклеарні антитіла, антикардіоліпінові антитіла, тиреопероксидази, ревматоїдний фактор та антитіла до гладких м'язів [8]. Хоча виявлення цих антитіл не є специфічним для печінки, їх наявність свідчить про вплив на імунну дисрегуляцію, що лежить в основі захворювання. Периферичні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла виявлено у 30–80% пацієнтів із ПСХ; однак вони не є специфічними для захворювання. Але, на жаль, жодне з вищезазначених аутоантитіл не має клінічного або патологічного значення для підтвердження тяжкості або прогресування захворювання, тому їх не використовують для рутинної лабораторної діагностики [3, 6–8].

Гепатобіліарні захворювання, пов'язані з IgG4

IgG4-асоційований склерозуючий холангіт — поліорганне імуноопосередковане запальне захворювання, що є чутливим до терапії стероїдами. Запальні ураження характеризуються лімфоцитарною інфільтрацією стінок жовчних проток уздовж панкреатобіліарного тракту на додаток до підвищеного рівня IgG4 в сироватці крові. Термін «IgG4-пов'язане захворювання» охоплює цілий спектр захворювань, пов'язаних із IgG4 гістопатологічних ознак у багатьох системах органів. Отже, водночас може бути уражено більше ніж один орган. >50% пацієнтів із ге-

патобіліарними захворюваннями, пов'язаними з IgG4, мають супутнє ураження підшлункової залози, а саме аутоімунний панкреатит (АІП). Сьогодні патофізіологічні механізми, що лежать в основі гепатобіліарних захворювань, пов'язаних з IgG4, залишаються значною мірою невідомими та недіагностованими [6–8].

АІП

Поширеність захворювання на АІП становить 2,2 випадку на 100 тис. населення, а щорічна захворюваність — 0,9 випадку на 100 тис. населення. Зазвичай у більшості пацієнтів відмічають безболісну обтураційну жовтяницю [9, 10]. Інші симптоми можуть передбачати слабкий або помірний біль у животі та зменшення маси тіла. АІП може призвести до розвитку цукрового діабету або стеатореї. Зв'язок із запальним захворюванням кишечника виявляють рідко, тоді як асоціація з АІП є поширеною [11].

В останні два десятиліття розуміння патогенезу й біології АІП значно покращилися. АІП 1-го типу, або панкреатит, пов'язаний із IgG4 (IgG4-RP), нині вважають прототипом мультисистемного захворювання, пов'язаного з IgG4. Зважаючи на такі клінічні особливості, як механічна жовтяниця і новоутворення в підшлунковій залозі в чоловіків літнього віку, АІП 1-го типу часто імітує рак підшлункової залози. Склерозуючий холангіт, пов'язаний із IgG4, з одночасним залученням позапечінкових і внутрішньопечінкових жовчних проток є найчастішим позапанкреатичним ураженням, яке відмічають у 80% таких пацієнтів, і його потрібно відрізняти від холангіокарциноми. Гістологічні дані характеризуються лімфоплазмодитарним запаленням, рясною IgG4-позитивною інфільтрацією плазматичними клітинами, сториформним фіброзом й облітеруючим флебітом. Крім гістологічного дослідження та виявлення високих рівнів IgG4 у сироватці крові, результати візуалізації паренхіми підшлункової залози і проток, а також ураження інших органів допомагають у діагностиці, особливо у випадках, коли гістологічна картина неочевидна. Показано, що лише гістологічні дані є основою для встановлення діагнозу ідіопатичного протокового панкреатиту, оскільки в ньому немає будь-якого специфічного серологічного маркера або візуалізації [1].

Украй важливо диференціювати АІП від раку підшлункової залози, оскільки обидва захворювання можуть імітувати одне одного клінічно та рентгенологічно.

АІП 2-го типу — рідкісний, але виражений підтип АІП, який відмічають здебільшого в пацієнтів молодого віку.

АІП являє собою стероїдочутливий хронічний панкреатит із вираженими проявами під час візуалізації. Оскільки обидва типи АІП різко реагують на лікування кортикостероїдами, біопсія має вирішальне значення для встановлення передопераційного діагнозу й виключення зляклого новоутворення, щоб уникнути непотрібного хірургічного втручання [10, 11].

Аутоімунний атрофічний гастрит

Аутоімунний атрофічний гастрит (ААГ) характеризується різноманітним спектром шлункових і позашлункових симптомів і пов'язаний з іншими АЗ [12]. ААГ — органоспецифічне імуноопосередковане захворювання, яке характеризується виробленням двох типів аутоантитіл: антитіл проти парієтальних клітин і проти внутрішнього фактора та руйнуванням парієтальних клітин шлунка. Ці зміни призводять до порушення всмоктування заліза, вітаміну B₁₂ (розвитку перніціозної анемії) та потенційно інших мікроелементів [13, 14].



Поширеність ААГ у загальній популяції коливається в межах 0,1–2,7% [15, 16]. Він часто має доброякісний перебіг, але може призвести до потенційно небезпечних для життя ускладнень: раку та анемії [17].

Здебільшого ААГ пов'язаний з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). ААГ має безсимптомний перебіг, його діагностують як випадкову знахідку у пацієнтів, які обстежуються щодо інших захворювань, наприклад залізодефіцитної анемії або інших АЗ [18]. Встановлено, що близько 50% пацієнтів із ААГ мають принаймні одну аутоімунну супутню патологію [12].

Діагноз ААГ підтверджують за допомогою гастроскопії та біопсії, що демонструють атрофію слизової оболонки тіла шлунка. Золотим стандартом діагностики є гістопатологічне оцінювання біоптатів слизової оболонки антрального відділу та тіла шлунка, яке проводять відповідно до оновленої Сіднейської системи із зазначенням стадії відповідно до класифікаційних систем OLGA/OLGIM [17]. Однак як інвазивний діагностичний метод гастроскопію не можна розглядати як інструмент для систематичного популяційного скринінгу на безсимптомний ААГ. Тому запропоновано неінвазивні (серологічні) методи діагностики. Найбільш чутливим сироватковим біомаркером для ААГ є метод головних компонент (Principal Components Analysis — PCA), який визначають за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Чутливість ІФА дуже низька, але підвищується паралельно з прогресуванням захворювання [15, 17]. А. Antico та співавтори (2012) запропонували поєднання визначення за допомогою ІФА рівня PCA та анти-*H. pylori* та сироватковим гастрином як «серологічну біопсію» для діагностики ААГ [19]. Сучасні серологічні тести, наприклад сироватковий пепсиноген I і II, гастрин-17 і антитіла до *H. pylori* IgG, потребують валідації. Ці тести корисні для скринінгу пацієнтів із високою підозрою на ААГ та виявлення тих, кому потрібно провести гастроскопію [17].

АЗ кишечника

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) становлять серйозну медико-соціальну проблему, що зумовлює суттєвий інтерес до вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів патології, розроблення діагностичних і лікувальних комплексів у всьому світі. ЗЗК, до яких належать неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона, являють собою хронічні рецидивні аутоімунні ЗЗК, що призводять до незворотних порушень його структури та функцій [20, 21]. У патогенезі ЗЗК основними факторами є генетична схильність, мікробіота кишечника, стан імунної системи та вплив зовнішнього середовища [22]. Провідна роль у патогенезі ЗЗК належить порушенню імунної відповіді, яке призводить до розвитку неспецифічного запалення у стінках і слизовій оболонці кишки. Реєструють збільшення кількості хворих на ЗЗК, що характеризуються як системними проявами, так і поліморбідним перебігом [20, 21].

Висновок

Сучасні дослідження АЗ печінки — ПБЦ і ПСХ — спрямовані на поліпшення розуміння основного патологічного процесу захворювання і визначення нових терапевтичних цілей для зниження захворюваності та смертності. Не виявлено остаточного лікування, здатного змінити природний перебіг АЗ, за винятком тих випадків, які потребують трансплантації органа. Діагностика та лікування ЗЗК залишається однією з найбільш серйозних і невирішених проблем у гастроентерологічній практиці.

Список використаної літератури

- Engel B., Taubert R., Jaeckel E. et al. (2020) The future of autoimmune liver diseases — Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver Int.*, 40(1): 149–153. DOI: 10.1111/liv.14378.
- Chen Y., Wang Q.X., Ma X. (2019) Research advances of autoimmune liver diseases in 2018. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*, 27(1): 14–17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.005.
- Lee C.W., Ronnekleiv-Kelly S. (2019) Autoimmune diseases of the biliary tract. *Surg. Clin. North Am.*, DOI: 10.1016/j.suc.2018.11.003.
- Trivedi P.J., Hirschfield G.M. (2021) Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*, 70(10): 1989–2003. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322362.
- Mack C.L., Adams D., Assis D.N. et al. (2020) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 72(2): 671–722. DOI: 10.1002/hep.31065.
- Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F. et al. (2021) Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, 113(3): 170–184. DOI: 10.32074/1591-951X-245.
- Floreani A., De Martin S., Secchi M.F. et al. (2019) Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur. J. Int. Med.*, 59: 1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.10.014.
- Bellan M., Andreoli L., Mele C. et al. (2020) Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases. *Nutrients*, 12(3): 789. doi.org/10.3390/nu12030789.
- Khandelwal A., Inoue D., Takahashi N. (2020) Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdomin. Radiol. (New York)*, 45(5): 1359–1370. DOI: 10.1007/s00261-019-02275-x.
- Löhr J.M., Vujasinovic M., Rosendahl J. et al. (2022) IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nature reviews. Gastroenterol. Hepatol.*, 19(3): 185–197. DOI: 10.1038/s41575-021-00529-y.
- Lee S.C., Yang C.H., Chang C.T. et al. (2022) Diagnostic utility of serum IgG4 in autoimmune pancreatitis: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 56(9): 810–817. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001612.
- Zingone F., Marsilio I., Fassan M. et al. (2021) Duodenal histological findings and risk of coeliac disease in subjects with autoimmune atrophic gastritis: a retrospective evaluation. *Digestion*, 102(4): 615–621. DOI: 10.1159/000510354.
- Lenti M.V., Rugge M., Lahner E. et al. (2020) Autoimmune gastritis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 6(1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8.
- Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C. et al. (2018) Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.*, 89(8–S): 100–103. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919.
- Lahner E., Conti L., Annibale B. et al. (2020) Current perspectives in atrophic gastritis. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 22(8): 38. DOI: 10.1007/s11894-020-00775-1.
- Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. (2021) Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap. Adv. Gastroenterol.*, 14: 17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771.
- Annibale B., Esposito G., Lahner E. (2020) A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 14(2): 93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491.
- Rugge M., Genta R.M., Bricca L. et al. (2021) Not all autoimmune gastritis are created the same. *Gastroenterol. Res.*, 14(6): 348–349. DOI: 10.14740/gr1443.
- Antico A., Tampona M., Villalta D. et al. (2012) Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012: 520970. DOI: 10.1155/2012/520970.
- Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K. et al. (2020) Ulcerative colitis—diagnostic and therapeutic algorithms. *Deutsches Arzteblatt Int.*, 117(33–34): 564–574. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0564.
- Carstens A., Dicksved J., Nelson R. et al. (2019) The gut microbiota in collagenous colitis shares characteristics with inflammatory bowel disease-associated dysbiosis. *Clin. Transl. Gastroenterol.*, 10(7): e00065. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000065.
- Venegas D.P., Marjorie K. De la Fuente, Landskron G. et al. (2019) Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel. *Diseases Front. Immunol.*, 10: 277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.

Autoimmune diseases in gastroenterology: current state of the problem

**Yu.M. Dekhtiar, L.L. Butenko, H.Yu. Shevchuk,
M.M. Kurtova**

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Abstract. The article highlights the current state of distribution, risks of development, and methods of treatment of autoimmune diseases in gastroenterology. The aim of the study was to identify and analyze the current state of the problem of autoimmune diseases in gastroenterology. The content analysis of domestic and foreign scientific sources, bibliosemantic and analytical research methods were used. The current state of the problem of autoimmune diseases of the hepatobiliary system and the gastrointestinal tract is analyzed, their prevalence, modern methods of diagnosis and treatment are studied. Today, the search for early diagnosis and effective

treatment of autoimmune diseases, such as primary sclerosing cholangitis and biliary cirrhosis, atrophic gastritis, autoimmune pancreatitis, ulcerative colitis and Crohn's disease, and IgG4-related diseases, continues. The main marker for the detection of autoimmune diseases associated with IgG4 is its detection in blood serum and biopsies. It has been shown that histology alone is the basis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis, as there is no specific serological marker for the detection of this disease. For the diagnosis and screening of autoimmune atrophic gastritis, an invasive method, gastroscopy, is used along with non-invasive (serological) diagnostic methods. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease remains one of the most serious problems in gastroenterology practice. No definitive treatment has been found that can change the course of autoimmune diseases, so the search for biological targets for their treatment is actively ongoing.

Key words: primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, atrophic gastritis, inflammatory bowel disease, autoimmune pancreatitis.

Інформація про авторів:

Дехтяр Юрій Миколайович — доктор медичних наук, професор кафедри урології та нефрології Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID: 0000-0003-0256-9279

Бутенко Леонід Леонідович — кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології та ортопедії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID: 0009-0008-1530-3027

Шевчук Ганна Юріївна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID: 0000-0001-5041-7283

Куртова Маріанна Миколаївна — кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна. ORCID: 0000-0003-4060-619X

Адреса для кореспонденції:

Дехтяр Юрій Миколайович
65029, Одеса, пров. Валіховський, 2
E-mail: doctor@i.ua

Information about the authors:

Dekhtiar Yuri M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of Urology and Nephrology Department of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID: 0000-0003-0256-9279

Butenko Leonid L. — Candidate of Medical Sciences, Associated Professor of Traumatology and Orthopedics Department of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID: 0009-0008-1530-3027

Shevchuk Hanna Yu. — Candidate of Biology Sciences, Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID: 0000-0001-5041-7283

Kurtova Marianna M. — Candidate of Medical Sciences, Associated Professor of Microbiology Virology and Immunology Department of Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine. ORCID: 0000-0003-4060-619X

Address for correspondence:

Yurii Dekhtiar
65029, Odessa, Valikhovsky lane, 2
E-mail: doctor@i.ua

Надійшла до редакції/Received: 14.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 08.05.2023