

УДК 616.34-002-092

Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника

Е.Ю. Валуйских¹, И.О. Светлова^{1,3}, С.А. Курилович^{2,3}, М.Ф. Осипенко³,
В.Н. Максимов², М.И. Воевода²

¹НИИ физиологии Сибирского отделения РАН,

²НИИ терапии Сибирского отделения РАН,

³Новосибирский государственный медицинский университет)

Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases

Ye.Yu. Valuyskikh, I.O. Svetlova, S.A. Kurilovich, M.F. Osipenko, V.N. Maximov, M.I. Voyevoda

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические особенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и их связь с полиморфизмом генов TNF- α , и CD14 в новосибирской популяции.

Материал и методы. По обращаемости и архивным документам собраны сведения о 680 больных с ВЗК: 375 – с язвенным колитом (ЯК), 277 – с болезнью Крона (БК) и 28 – с «неклассифицируемым» колитом. Клинический анализ проведен по форме и течению заболевания, локализации и распространенности процесса. У 120 больных (57 – с БК, 63 – с ЯК) изучена частота полиморфизма генов TNF- α (-G308A) и CD14 (-C260T) по сравнению с популяционными данными.

Результаты. Клинико-эпидемиологические характеристики больных с ВЗК в Новосибирске принципиально не отличаются от показателей, полученных в других регионах России. Частота полиморфизма -G308A гена TNF- α среди жителей города, страдающих ВЗК, достоверно отличается от популяционной: генотип А/А при ВЗК регистрируется в 4,7, а при БК – в 7,7 раза чаще, чем в популяции, носительство А аллеля было соответственно в 1,7 и 2,2 раза выше. Частота полиморфизма -C260T гена CD14 при ВЗК также достоверно отличается от популяционной: генотип С/С при ВЗК встречается в 1,8, а при ЯК – в 2,2 раза чаще, чем в популяции, частота генотипа Т/Т была в 2,5 раза выше при БК, чем в популяции.

Вывод. Вклад выявленного полиморфизма двух изученных генов в предрасположенность к ВЗК у жителей Новосибирска достаточно высок. Требуется дальнейшие исследования.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, полиморфизм генов TNF- α и CD14.

Aim of investigation. To study clinical and epidemiologic features of *inflammatory bowel diseases* (IBD) and their relation to TNF- α , and CD14 genes polymorphism in Novosibirsk population.

Materials and methods. According to medical appealability and archival documents, data for 527 IBD patients were obtained: 375 had ulcerative colitis (UC), 277 – Crohn's disease (CD) and 28 – «indeterminate» colitis. Clinical analysis was carried out by type and course of disease, localization and prevalence of process. In 120 patients (57 – with CD, 63 – with UC) frequency of TNF- α (-G308A) and CD14 (-C260T) genes polymorphism was studied in comparison to population data.

Results. Clinical and epidemiologic characteristics of patients with IBD in Novosibirsk essentially do not differ from the scores obtained in other regions of Russia. Frequency of TNF- α gene -G308A polymorphism in city inhabitants with IBD, significantly differed from population data: genotype A/A at IBD was detected 4,7 times, and at CD – 7,7 times is more frequently, than in general population, A allele carriage was 1,7 and 2,2 times more frequent respectively. Frequency of CD14 gene -C260T polymorphism at IBD also significantly differed from population: C/C genotype at IBD is revealed 1,8, and at UC – 2,2 times more frequently, than in general population, frequency of T/T genotype is 2,5 times higher at CD, than in general population.

Conclusion. Contribution of the revealed gene polymorphism to IBD predisposition at Novosibirsk inhabitants is quite high. Further studies are necessary.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, polymorphism of TNF- α and CD14 genes.

Одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии являются хронические *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК), в том числе *болезнь Крона* (БК) и *язвенный колит* (ЯК). В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ВЗК, однако на сегодняшний день этиология их не установлена. Как следствие этого — не всегда успешное лечение, формирование резистентности к базисным средствам терапии, присоединение тяжелых, опасных для жизни осложнений [1]. Социальная значимость проблемы ВЗК определяется существенным снижением качества жизни больных, частой утратой трудоспособности и выходом на инвалидность лиц молодого возраста, высокими экономическими затратами.

Такой эпидемиологический показатель, как распространенность, при ВЗК установить трудно. Организация скрининговых исследований при этом сложна, трудоемка и требует больших финансовых вложений. Большинство авторов исходят из того, что практически у всех больных отмечаются клинические симптомы заболевания, вынуждающие обращаться за медицинской помощью. Таким образом, регистрация подобных обращений адекватно отражает истинную частоту воспалительных заболеваний кишечника.

По данным, приведенным в различных источниках, распространенность ВЗК в различных регионах мира колеблется в широких пределах. Число больных ЯК составляет 30–240, а БК 10–150 случаев на 100 000 населения [3, 9]. В последние годы во всем мире, особенно в промышленно развитых странах с высоким уровнем жизни, наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВЗК. Ожидается «эпидемия» ВЗК в странах Восточной Европы и России [10, 20].

Воспалительные заболевания кишечника характеризуются неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. При ЯК воспаление, как правило, не покидает пределов слизистой оболочки, распространяется непрерывно по толстой кишке на разном протяжении (от прямой кишки в проксимальном направлении), лишь иногда с ретроградным вовлечением дистального отдела подвздошной кишки. При БК воспаление трансмуральное, гранулематозное, с сегментарным поражением любого отдела *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [22]. Язвенный колит и болезнь Крона в значительной степени схожи между собой по патогенезу, морфологической картине, ряду клинических проявлений и подходам к лечению, однако между ними имеется ряд различий.

Причины развития ВЗК до настоящего времени окончательно не установлены. В основе патогенеза лежат грубые повреждения иммунных механизмов, но антигены, вызывающие эти изменения, на сегодняшний день неизвестны. Обсуждаются 4 основные этиологические гипотезы ВЗК.

1. Наличие специфического неидентифицированного инфекционного возбудителя. Однако многократные попытки доказать инфекционную природу ЯК и БК успехом не увенчались. Тем не менее, кишечный микробиоз рассматривается как один из главных стимулов, приводящих к извращенному иммунному ответу.

2. Повышенная проницаемость кишечного барьера и последующая избыточная активация постэпителиальных иммунных механизмов нормальным внутрипросветным антигеном (скорее всего — микробным).

3. Приобретенный срыв (отмена) иммунологической толерантности к нормальному внутрипросветному антигену (пищевому или микробному).

4. Генетически обусловленная аномалия местного иммунного ответа на нормальный внутрипросветный антиген (или антигены).

Возможно также сочетание этих факторов (наследуемое несовершенство механизмов контроля иммунологической толерантности и интенсивности иммунного ответа в сочетании с повышенной проницаемостью кишечных барьеров). В результате формируется каскад иммунных и аутоиммунных реакций в стенке кишки и организме в целом. Основными средствами терапии при этом являются стероидные гормоны и иммуносупрессоры, направленные на его подавление [2, 5, 6, 8, 24].

Детальное изучение звеньев патогенеза воспаления при ВЗК позволит идентифицировать конкретные причины, вызывающие активацию той или иной субпопуляции лимфоцитов, и определить специфические подходы к лечению. Перспективным представляется исследование генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных цитокинов при ВЗК [4].

Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к ВЗК, активно изучаются гены *фактора некроза опухоли α* (TNF- α), рецепторов моноцитов CD14. Защита на местном уровне после попадания в ткани патогена создается путем развития типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями — гиперемия, отек, болевой синдром, нарушение функций. Начало этой реакции связано с первичным распознаванием клетками миеломоноцитарного ряда сходных структурных компонентов различных патогенов, называемых молекулярными паттернами — РAMP (*pathogen-associated molecular patterns*).

Примером молекулярного паттерна служат *липополисахариды* (ЛПС) грамотрицательных бактерий. Кишечник является их главным источником в организме человека. Небольшие дозы ЛПС считаются полезными вследствие их способности повышать неспецифическую резистентность к инфекциям и опухолям [12, 21]. Барьерная функция кишечника предотвращает проникнове-

ние потенциально-патогенной флоры в кровоток, однако нарушение этого барьера (что имеет место при инфекционных заболеваниях, геморрагическом шоке и других стрессовых ситуациях) приводит к транслокации ЛПС, а иногда и целых бактерий, из кишечника в близлежащие лимфоузлы и кровь [11, 13, 16, 19].

Установлено, что и позитивные, и негативные эффекты ЛПС опосредуются эндогенными клеточными медиаторами. В транспорте и связывании ЛПС участвуют гликопротеины CD14 – растворимая форма, локализованная в плазме и обеспечивающая взаимодействие ЛПС с немиелоидными клетками (эндотелиальными и эпителиальными), и мембраносвязанная, функционирующая в качестве рецептора ЛПС на миелоидных клетках, в том числе моноцитах (макрофагах). Клеточный рецепторный комплекс для ЛПС состоит из нескольких молекул: основной компонент данного комплекса TLR-4 обеспечивает распознавание ЛПС, мембранная рецепторная молекула CD14 повышает аффинность комплекса к ЛПС, адаптерная молекула MD2 стабилизирует весь комплекс. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция сводится к связыванию ЛПС и формированию высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4. Несмотря на отсутствие функции непосредственного проведения сигнала, без молекулы CD14 не формируется высокоаффинный рецепторный комплекс и распознавание ЛПС нарушается. Кроме того, CD14 связывает компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2 [12, 20].

Ген рецептора моноцитов CD14 локализован в длинном плече 5-й хромосомы. В настоящее время изучается связь генетического полиморфизма указанного гена с ВЗК, но данные немногочисленны и часто неоднозначны для разных популяций. Две группы ученых недавно продемонстрировали, что –С260Т полиморфизм промотора липополисахаридного рецептора CD14, возможно, является фактором риска болезни Крона [15, 23]. При наличии Т-аллеля увеличивается экспрессия рецептора CD14, что может способствовать формированию гранулемы.

TNF- α – провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, синтезируемый моноцитами, макрофагами и Т-клетками. Он участвует в индукции лихорадки, обладает цитотоксической функцией против опухолей и клеток, инфицированных бактериями и вирусами. Наряду с другими цитокинами (например, ИЛ-1, ИЛ-6), TNF- α опосредует симптомы эндотоксемии, лихорадку, лейкоцитоз и индукцию синтеза острофазных белков печенью, а также резистентность к инсулину, остеопорозу, анемию, активацию гранулоцитов и Т-клеток [14].

Ген TNF- α , секвенированный и клонированный в 1985 г., локализован на коротком плече 6-й хромосомы, состоит из четырех экзонов. Продукт гена – белок из 157 аминокислот, многофункциональный провоспалительный цитокин. Одним из самых мощных индукторов TNF- α считают бактериальные липополисахариды, которые в избытке находятся в просвете кишки как при ЯК, так и при БК, поэтому нарушение микрофлоры, сопутствующее ВЗК, может быть причиной его избыточной экспрессии. При ЯК и БК установлены различные отклонения в содержании TNF- α в крови и собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. Полиморфизм промоторной части гена T/A определяет интенсивность экспрессии TNF- α [3]. Показана связь полиморфизма с индивидуальными особенностями воспаления, предрасположенностью к различным заболеваниям (например, хронической обструктивной болезни легких, сахарному диабету I типа, псориазу и др.) и к тяжести их течения. Получены данные о влиянии генетического полиморфизма гена TNF- α на клиническое течение ВЗК, но результаты исследований противоречивы [3, 7, 17].

Целью работы было изучение клинико-эпидемиологических особенностей ВЗК и их связи с полиморфизмом генов TNF- α и CD14 в новосибирской популяции.

Материал и методы исследования

С 2003 г. в Новосибирске проводится регистрация больных, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона. К настоящему времени разными способами (по обращаемости, архивным документам) выявлено 680 больных с ВЗК: 375 – с ЯК, 277 – с БК и 27 – с «неклассифицируемым» колитом. Соотношение ЯК:БК составило 1,4:1, что очень близко к эпидемиологическим показателям Дании, Норвегии. Средний возраст заболевших 33 года для ЯК и 36 лет для БК, однако время дебюта болезни широко варьирует. Установлено 2 пика заболеваемости: 21–25 и 50 лет. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой.

На базе клиники НИИ физиологии СО РАМН из числа выявленных больных проведено клиническое обследование 147 человек, страдающих язвенным колитом и 88 – болезнью Крона. Диагноз был поставлен на основании общепринятых критериев ВЗК. Обследование включало сбор семейного анамнеза и клинико-лабораторные и инструментальные исследования по показаниям. Клинический анализ изучавшейся группы осуществлялся по форме и характеру течения заболевания, локализации и распространенности воспалительного процесса.

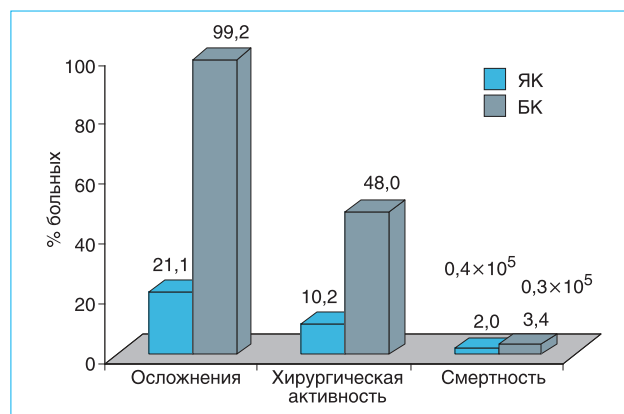
Генетический анализ проведен у 120 человек (57 с БК и 63 – с ЯК). ДНК из крови выде-

ляли методом фенол-хлороформной экстракции (К. Смит, 1990). Генотипирование выполняли в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. Полиморфизм генов тестировали с помощью опубликованных методик, основанных на полимеразной цепной реакции. В настоящей работе мы исследовали возможную связь между полиморфизмом гена фактора некроза опухоли α – TNF- α (–G308A) и гена рецепторов моноцитов CD14 (–C260T) с наличием ВЗК и отдельных нозологических форм – ЯК и БК. Проведено сравнение частот полиморфизмов указанных генов в группе больных с ВЗК и популяционными данными, полученными ранее в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии СО РАМН. Распределение частот генотипов –C260T гена CD14 и гена –G308A TNF- α в популяции Новосибирска находится в равновесии Харди–Вайнберга (С/С – 27,7, С/Т – 52,2 и Т/Т – 20,1%, $n=452$ и G/G – 67,7, G/A – 23,3, A/A – 9,2%, $n=444$ соответственно).

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство исследователей отмечает, что ЯК и БК трудны для диагностики и часто между первыми симптомами и сроком установления диагноза проходит значительное время. Анализ наших наблюдений показал, что у лиц с БК этот показатель в среднем составляет 6,5 года, а для ЯК 2,7 года. Непрерывное течение заболевания отмечено у 34,5% больных, часто рецидивирующее – у 15,5%, редко рецидивирующее – у 50%. Социальная значимость заболевания высока: в Новосибирске среди обследованных пациентов с ЯК оказалось 25,6% инвалидов, а с БК – 29,6%, т. е. примерно четверть больных находится на государственном обеспечении. Клиническая картина язвенного колита обусловлена распространенностью заболевания и степенью тяжести воспаления. Среди 147 обследованных пациентов с ЯК тотальный колит диагностирован у 28,5%, субтотальный – у 5%, левостороннее поражение толстой кишки – у 32%, проктосигмоидит – у 27% и проктит – у 7,5% больных.

По локализации воспалительного очага пациенты с БК ($n=88$) распределились следующим образом: илеоцекальный отдел поражен у 12%, только подвздошная кишка (терминальный илеит) – у 19%, толстая кишка (в том числе прямая) – у 53% (только аноректальная область у 6%), тонкая кишка – у 5%. Сочетанное поражение ЖКТ выявлено у 6% и поражение желудка у 3% обследованных. Воспалительно-инфильтративная форма (согласно Венской классификации 1998 г. не стенозирующая и не пенетрирующая) имела у 62,9% больных, стенозирующая (с образованием стриктур) – у 33,4% и пенетрирующая (перфора-



Показатели осложнений, хирургической активности и смертности* при ВЗК в Новосибирске (2005–2006 гг.)

*Показатель смертности в процентах и на 10⁵ от популяции.

тивная), приводящая к образованию абдоминальных инфильтратов, межкишечных свищей и абсцессов, – у 3,7%. Аналогичные данные получены в европейских и американских исследованиях. Показатели осложнений, хирургической активности и смертности представлены на рисунке.

Лечение ВЗК предусматривает 3 основных направления: базисную терапию, дополнительные методы и симптоматические средства. Базисная терапия включает 3 группы лекарственных препаратов: препараты 5'-аминосалициловой кислоты, кортикостероидные гормоны и иммуносупрессоры. С учетом патогенеза терапия обоснована, но она далеко не всегда успешна. По данным литературы, частота стероидозависимых форм ВЗК (когда невозможно снизить без реактивации процесса дозу преднизолона менее 10 мг/сут или будесонида менее 3 мг/сут при достаточной продолжительности терапии или обострении заболевания спустя 3 мес после прекращения приема кортикостероидов) составляет 22–36% случаев. Стероидорезистентность (отсутствие улучшения на фоне лечения адекватной дозой кортикостероидами в течение 7–21 дня в зависимости от тяжести обострения) развивается у 20–50% больных [18]. В этих случаях в качестве препаратов резерва применяют иммуносупрессоры. Но и эти лекарственные средства часто не дают желаемого результата. Практически альтернативным методом лечения больных с резистентным течением ЯК и БК является хирургическое вмешательство. В нашем исследовании при язвенном колите восприимчивыми к базисной терапии оказались 76% пациентов, при этом стероидорезистентность отмечена у 8%, а стероидозависимость у 16%. Хуже картина при болезни Крона: среди получавших базисную терапию стероидозависимых оказалось 33% и стероидорезистентных – 12% больных, что заставляет применять новые методы в терапии ВЗК – иммуномодуляцию с использованием анти-

Таблица 1

Частота генотипов – G308A гена TNF-α у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Показатель	Популяция (n=444)		ВЗК (n=119)			БК (n=56)			ЯК (n=63)		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
Генотипы:											
G/G	353	79,5	82	68,9	0,01	35	62,5	0,002	47	74,6	0,373
G/A	84	18,9	28	23,5	0,283	14	25,0	0,313	14	22,2	0,535
A/A	7	1,6	9	7,6	0,001	7	12,5	0,000	2	3,2	0,369
Носители генотипа G/G	353	79,5	82	68,9	0,009	35	62,5	0,002	47	74,6	0,4
Носители других генотипов	91	20,5	37	31,1	0,016	21	37,5	0,005	16	25,4	0,3
OR (95% CI)	0,57 (0,36–0,90)					0,43 (0,24–0,77)			NS		

Таблица 2

Аллельная частота – G308A гена TNF-α у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Аллели	Популяция		ВЗК			БК			ЯК		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
G	790	89,0	192	80,0	0,01	84	73,7	0,001	108	85,7	0,449
A	98	11,0	46	20,0	0,018	28	26,3	0,004	18	14,3	0,449

Таблица 3

Частота генотипов – C260T гена CD14 у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Показатель	Популяция (n=452)		ВЗК (n=119)			БК (n=56)			ЯК (n=63)		
	абс. число	%	абс. число	%	p	абс. число	%	p	абс. число	%	p
Генотипы:											
C/C	125	27,7	59	49,6	0,000	21	37,5	0,149	38	60,3	0,000
C/T	236	52,2	27	22,7	0,000	13	23,2	0,000	14	22,2	0,000
T/T	91	20,1	33	27,7	0,082	22	39,3	0,002	11	17,5	0,618
Носители генотипа C/C	125	27,7	59	49,5	0,000	21	37,5	0,14	38	60,3	0,000
Носители других генотипов	327	72,3	60	50,5	0,000	35	62,5	0,08	25	39,7	0,000
OR (95% CI)	2,57 (1,70–3,89)					NS			3,98 (2,31–6,86)		

цитокиновой стратегии, направленной на блокаду отдельных медиаторов воспаления.

Распределение генотипов –G308A полиморфизма гена TNF-α у пациентов с ВЗК было следующим: G/G – 68,9%, G/A – 23,5%, A/A – 7,6%, n=120, при этом частота генотипов и аллелей A и G в группе пациентов с ЯК не отличалась от популяционной. Статистически значимые отличия в распределении генотипов и аллелей гена TNF-α по сравнению с популяцией выявлены лишь при БК. У больных с БК генотип A/A встречается в 7,7 и аллель A в 2,2 раза чаще, чем в популяции (p=0,000 и p=0,004 соответственно), что дает основания предположить вклад именно этого генотипа в развитие заболевания (табл. 1). За счет группы

пациентов с БК у больных с ВЗК в целом частота аллеля –308A оказалась в 1,7 раза выше, чем в популяции (p=0,018). Носительство генотипа G/G, наоборот, является протективным в отношении БК: OR=0,43 (95% CI 0,24–0,77, p=0,01) – табл. 2. Таким образом, при анализе –G308A полиморфизма гена TNF-α у больных с ВЗК в Новосибирске выявлено увеличение частоты генотипа A/A и аллеля A при болезни Крона.

Что касается полиморфизма гена рецепторов моноцитов CD14, то среди пациентов, страдающих ВЗК, распределение генотипов было следующим: C/C – 49,6, C/T – 22,7 и T/T – 27,7%, n=120. Гомозиготное состояние C/C у больных ВЗК встречается в 1,7 раза чаще (p=0,00,

Таблица 4

Аллельная частота – С260Т гена CD14 у больных с ВЗК – жителей Новосибирска

Аллели	Популяция		ВЗК			БК			ЯК		
	абс. число	%	абс. число	%	р	абс. число	%	р	абс. число	%	р
С	486	53,8	145	60,4	0,222	55	48,2	0,509	90	71,4	0,008
Т	418	46,2	93	39,6	0,122	57	51,8	0,681	36	28,6	0,008

OR=2,57, 95% CI 1,70–3,89), чем в популяции. В группе больных ЯК носители генотипа С/С выявляются в 2,2 раза чаще по сравнению с популяцией ($p=0,000$, OR=3,98, 95% CI 2,31–6,86), достигая уровня статистической значимости. Возможно, этот полиморфизм (С/С) вносит свой вклад в развитие ЯК у жителей Новосибирска. Увеличение частоты генотипа Т/Т зарегистрировано только при болезни Крона ($p=0,002$). При этом значимых различий в частоте генотипа С/С и аллелей С и Т у этих больных не найдено (табл. 3). Изменение частоты аллелей С (чаще) и Т (реже) по сравнению с популяцией оказалось статистически значимым ($p=0,008$) только при ЯК (табл. 4). Таким образом, при анализе полиморфизма –С260Т гена рецепторов моноцитов CD14 в популяции Новосибирска выявлены различия в распределении частоты генотипов и аллелей при язвенном колите и болезни Крона: в первой группе – увеличение частоты генотипа С/С, во второй – генотипа Т/Т.

Выводы

1. Клинико-эпидемиологические характеристики больных с ВЗК в Новосибирске принципиаль-

но не отличаются от показателей, полученных в других регионах России.

2. Частота полиморфизма –G308А гена TNF- α среди жителей Новосибирска с ВЗК достоверно отличается от популяционной:

– генотип А/А при ВЗК встречается в 4,7, а при БК в 7,7 раза чаще, чем в популяции;

– число носителей аллеля А при ВЗК в 1,7, а при БК в 2,2 раза выше, чем в популяции.

3. Частота полиморфизма –С260Т гена CD14 также достоверно отличается от популяционной:

– генотип С/С при ВЗК встречается в 1,8, а при ЯК в 2,2 раза чаще, чем в популяции;

– частота генотипа Т/Т в 2,5 раза выше при БК по сравнению с аналогичным показателем в популяции;

– частота аллеля С при ЯК достоверно выше, а аллеля Т – ниже, чем в популяции.

4. Вероятность вклада выявленного полиморфизма двух изученных генов в предрасположенность к ВЗК у жителей Новосибирска достаточно высока и требует дальнейших исследований, в том числе определения влияния на эффективность лечения.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. – 500 с.
2. Белоусова Е.А. Имунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции (По материалам 15-й сессии «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», Пушкино-на-Оке 5–8 апреля 1999 г.) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 4. – С. 48–57.
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
4. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С.12–17.
5. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Генетика иммунного ответа // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 11–15.
6. Ahmad T., Satsangi J. et al. The genetics of inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 15, N 6. – P. 731–748.
7. Cantor M.J., Nickerson P., Bernstein C.N. The role of cytokine gene polymorphisms in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, N 5. – P. 1134–1142.
8. Dalton H.R., Jewell D.P. The immunology of inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel disease / G. Jamerot, ed. – 1992. – P. 125–147.
9. Dombal. Epidemiology of inflammatory bowel disease. – Oxford medical publications, 1993. – P. 96–127.
10. Ekbohm A. The IBD epidemiology // A report from the 1st International meeting on chronic inflammatory bowel disease. – Madrid, 2000. – May 4–5.
11. Gibson P.R. Future directions in Crohn's disease: changing the paradigm by enhancing mucosal barrier function // World Gastroenterol. News. – 2005. – N 10. – P. 51–53.
12. Henderson B., Poole S., Wilson M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis // Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 60, N 2. – P. 316–341.
13. Hinshaw L.B. Cellular and molecular aspects of endotoxin reactions // Elsevier Sci. Publ. – 1990. – P. 509–519.
14. Holmes C.L., Russell J.A., Walley K.R. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 1103–1115.
15. Klein W., Tromm A., Griga T. et al. Interaction of polymorphisms in the CARD15 and CD14 genes in patients with Crohn disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 8. – P. 834–836.

16. *Mathison J.C., Ulevitch R.J.* The clearance, tissue distribution and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J. Immunol.* — 1979. — Vol. 123. — P. 2133–2143.
17. *Mittal R.D., Manchanda P.K., Bid H.K., Ghoshal U.C.* Analysis of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in inflammatory bowel disease: study from northern India // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 6. — P. 920–924.
18. *Sanborn W.* Steroid-dependent Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 38, N 14 (suppl. 100).
19. *Schoeffel U., Pelz K., Haring, R.U.* et al. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes // *Am. J. Surg.* — 2000. — Vol. 180, N 1. — P. 65–72.
20. *Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R.* et al. Incidence of inflammatory bowel diseases across Europe: is there a difference between north and south? Results of the collaborative study on inflammatory bowel diseases (EC-IBD) // *Gut.* — 1996. — Vol. 39, N 5. — P. 690–697.
21. *Ulmer A.J., Flad H., Rietschel T.* et al. Induction of proliferation and cytokine production in human T-lymphocytes by lipopolysaccharide (LPS) // *Toxicology.* — 2000. — Vol. 152, N 1–3. — P. 37–45.
22. *Van Deventer S.J.* Tumor necrosis factor and Crohn's disease // *Gut.* — 1997. — Vol. 40, N 4. — P. 443–448.
23. *Wang F., Tahara T., Arisawa T.* et al. Genetic polymorphisms of CD14 and Toll-like receptor-2 (TLR2) in patients with ulcerative colitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 6. — P. 925–929.
24. *Zeitl M.* Role of immunological mechanisms in inflammatory bowel disease // *Innovative concepts in inflammatory bowel diseases. Falk Symposium N 105, 1998.* — P. 33.