

НЯК ЭКСТРАИНТЕСТИНАЛ БЕЛГИЛАРИ, ПАТОГЕНЕЗИ ВА ГЕНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАР

Махкамов Мансуржон Махмуджонович

Наманган шаҳар 1-сон шифохонаси Гастроэнтерология бўлими мудири

Закирова Умида Иркиновна

т.ф.н. доцент Тошкент тиббиёт академияси

E-mail: umidazakirova765@gmail.com

ORCID profile: <https://orcid.org/0000-0002-0401-0375>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17098735>

Аннотация: Носпецифик ярали колит (НЯК) — фақат ичак эмас, балки бутун организмни қамраб олувчи системали касаллик бўлиб, унда экстраинтестинал белгилар (ЭИБ) кўп учрайди ва айрим ҳолатларда ичак симптомларидан олдин намоён бўлади. Ушбу мақолада НЯКдаги ЭИБлар спектри (мушак-бўғим тизими, кўз, тери, гепатобилиар тизим) ва уларнинг патогенези ҳақидаги замонавий қарашлар ёритилган. Иммунологик механизмлар — Т-хужайралар дисрегуляцияси, молекуляр мимикрия, цитокинлар оқими (TNF- α , IL-1, IL-6) ва ичак тўсигининг бузилишига боғлиқ бактериал транслокация — ЭИБ ривожланишида етакчи ўрин тутди. Генетик предикторлар сифатида HLA-комплекси (жумладан HLA-B27, *HLA-DRB10103*, HLA-B8/DR3) ва HLA-мустақил локуслар, шунингдек GWAS тадқиқотларида қайд этилган оилавий мувофиқликлар таъкидланади. Клиник жиҳатдан НЯКда периферик ва аксиал артрит, энтезит, остеопения/остеопороз ва стероид-индукцияланган миопатия; офтальмологик асоратлар (эписклерит, увеит); тери ўзгаришлари (тугунли эритема, гангренозли пиодермия, Свит синдроми) ҳамда гепатобилиар зарарланиш (бирламчи склерозловчи холангит, аутоиммун гепатит) учраши қайд этилади. ЭИБлар баъзан ичак фаоллигига боғлиқ бўлмаслиги диагностика ва даволашни қийинлаштиради. Мақола мултидисциплинар хушёрлик, эрта скрининг, генетик ва клиник фенотипга таянилган индивидуал терапия (биологик препаратлар танлови) аҳамиятини кўрсатади. Бу ёндашув асоратларни камайтириш ва беморнинг узоқ муддатли натижаларини яхшилашга хизмат қилади.

Калит сўзлар: НЯК; экстраинтестинал белгилар; ичак яллиғланиш касалликлари; иммунопатогенез; цитокинлар; молекуляр мимикрия; HLA-B27; *HLA-DRB10103*; бирламчи склерозловчи холангит; увеит; гангренозли пиодермия; тугунли эритема; генетик предикторлар; персоналлаштирилган терапия.

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЯК

Аннотация: Неспецифический язвенный колит (НЯК) является системным заболеванием, которое поражает не только кишечник, но и весь организм, при котором внекишечные проявления (ВИП) являются распространенными и в некоторых случаях появляются до кишечных симптомов. В данной статье рассматривается спектр ВИП при ЯК (опорно-двигательного аппарата, глаз, кожи, гепатобилиарной системы) и современные представления об их патогенезе. Иммунологические механизмы — нарушение регуляции Т-клеток, молекулярная мимикрия, приток цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и бактериальная транслокация, связанная с нарушением кишечного барьера, — играют ведущую роль в развитии ВИП. Генетические предикторы включают HLA-комплекс (включая HLA-B27, *HLA-DRB10103*, HLA-B8/DR3) и HLA-независимые локусы, а также

семейные ассоциации, отмеченные в исследованиях GWAS. Клинически НАК характеризуется периферическим и аксиальным артритом, энтезитом, остеопенией/остеопорозом и стероид-индуцированной миопатией; офтальмологическими осложнениями (эписклеритом, увеитом); изменениями кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, синдром Свита) и поражением гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит). Тот факт, что БФН иногда не связаны с активностью кишечника, затрудняет диагностику и лечение. В статье подчеркивается важность междисциплинарного наблюдения, раннего скрининга и индивидуализированной терапии (подбора биологических препаратов) на основе генетического и клинического фенотипа. Такой подход способствует снижению частоты осложнений и улучшению долгосрочных результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: НАК; внекишечные проявления; воспалительное заболевание кишечника; иммунопатогенез; цитокины; молекулярная мимикрия; HLA-B27; HLA-DRB10103; первичный склерозирующий холангит; увеит; гангренозная пиодермия; узловатая эритема; генетические предикторы; персонализированная терапия.

EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS, PATHOGENESIS, AND GENETIC PREDICTORS OF UC

Abstract: Nonspecific ulcerative colitis (NUC) is a systemic disease that affects not only the intestine but also the entire body, in which extraintestinal manifestations (EIS) are common and in some cases appear before intestinal symptoms. This article reviews the spectrum of EISs in UC (musculoskeletal, ocular, skin, hepatobiliary) and current views on their pathogenesis. Immunological mechanisms—T-cell dysregulation, molecular mimicry, cytokine influx (TNF- α , IL-1, IL-6), and bacterial translocation associated with intestinal barrier disruption—play a leading role in the development of EIS. Genetic predictors include HLA-complex (including HLA-B27, HLA-DRB10103, HLA-B8/DR3) and HLA-independent loci, as well as familial associations noted in GWAS studies. Clinically, NAC is characterized by peripheral and axial arthritis, enthesitis, osteopenia/osteoporosis, and steroid-induced myopathy; ophthalmological complications (episcleritis, uveitis); skin changes (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, Sweet's syndrome), and hepatobiliary involvement (primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis). The fact that EIBs are sometimes not associated with bowel activity complicates diagnosis and treatment. The article highlights the importance of multidisciplinary vigilance, early screening, and individualized therapy (selection of biological drugs) based on genetic and clinical phenotype. This approach serves to reduce complications and improve long-term patient outcomes.

Keywords: NAC; extraintestinal manifestations; inflammatory bowel disease; immunopathogenesis; cytokines; molecular mimicry; HLA-B27; HLA-DRB10103; primary sclerosing cholangitis; uveitis; pyoderma gangrenosum; erythema nodosum; genetic predictors; personalized therapy.

КИРИШ

Носпещифик ярали колит (НЯК) - ичак яллигланиши касаллиги бўлиб, факат ичак эмас балки ичакдан ташқари (экстраинтестинал) белгилар билан ҳам намаён бўлади. НЯКдаги патологик жараёнда деярли ҳар қандай орган иштирок этиши мумкин ва у билан боғлиқ касалликлар спектри жуда хилма-хилдир. Турли ихтисосликдаги шифокорлар

(дерматолог, ревматолог, офтальмолог, инфекционист, гепатолог, жаррох ва бошқалар) НЯК билан огриган беморлар билан кўпинча касаллик бошланишида, классик ичак белгиларидан олдин ўзига хос бўлмаган экстраинтестинал белгилар пайдо бўлганда шугулланишлари керак. Клиник кўриниш кўп қирралилиги, диагностиканинг мураккаблиги умумий амалиёт шифокорининг касаллик белгилари бўйича хушёрлиги йўқлиги кўплаб диагностик хатоларга олиб келади ва натижада адекват даволашни тайинлаш учун қимматли вақтни йўқотади. Шунинг учун клиницистлар НЯКнинг экстраинтестинал белгилари хақида тўлиқ билишлари керак. Ушбу белгиларнинг патогенези, яъни пайдо бўлиш механизми – иммун тизимидаги умумий бузилишлар, генетик омиллар ва яллигланиш жараёнлари билан боғлиқ.

Иммунологик механизмлар. Аутоиммун реакциялар: НЯКда иммун тизими ичак шиллик қаватига ҳужум килади. Шу реакциялар баъзида ичакдан ташқари тўқималарга ҳам тарқалади (молекуляр мимикрия). Т-хужайраларнинг дисрегуляцияси: активланган Т-хужайралар ичакдаги яллигланишни бошқариш билан бирга, бошқа органларга ҳам етказилиб, шу жойларда ҳам яллигланишни келтириб чиқаради.

Ичакда яллигланиш давомида цитокинлар (масалан, TNF- α , IL-1, IL-6) қон орқали бошқа органларга етиб боради. Бу цитокинлар ичакдан ташқари тўқималарга ҳам яллигланишига сабаб бўлади.

АСОСИЙ ҚИСМ

Экстраинтестинал кўринишларнинг патогенезида генетик предикторлар. Ичак яллигланиш патогенезининг бир назарияси шуни кўрсатадики, касалликдаги ичак шиллик қавати умумий эпитоплар туфайли бошқа органларга иммунитет реакциясини кўзгатиши мумкин. Буларга ичак бактериялари ва синовиал мембрана киради. Ичак тўсигининг шикастланиши бактериал транслокацияга ва адаптив иммунитет тизимининг фаоллашишига ёрдам беради. Натижада, яллигланиш реакциясини бактериал эпитоплар бўғимлар ва терининг эпитоплари билан боғлаш мумкин эмас. Баъзи органларда жойлашган аутоиммун триггерлар реакцияси генетик омиллар таъсири остида юзага келади. НЯКда экстраинтестинал белгилар, айниқса анкилозловчи спондилоартритда генетик хавф локусларининг узаро боғлиқлиги мавжуд. Анкилозловчи спондилоартрит ривожланиши билан HLA B*27 ўртасидаги сезиларли боғлиқлик кўрсатилган ва бу маркернинг мавжудлиги НЯК билан касалланган беморларнинг 50-90 фоизида топилган.

Геном бўйича изланишлар ассоциациялари (GWAS) мета-таҳлили шуни кўрсатадики, экстраинтестинал белгилар мувофиқлиги битта катта ва битта бола таъсирланган оилаларнинг 70 фоизида, туғилган ака-ука ва опа-сингиллар таъсирланган оила жуфтларининг 84 фоизида кузатилади. Бу экстраинтестинал белгиларнинг ривожланишида генотипнинг (ёки ҳаётдаги экологик омилларнинг) муҳим ролини кўрсатади. Бундан ташқари, битта экстраинтестинал белгининг пайдо бўлиши бошқа экстраинтестинал белгиларнинг ривожланиш эҳтимоллигини оширади.

Баъзи HLA генлари ва HLA-мустакил локуслар экстаринтестинал белги мавжудлиги билан боғлиқ ва ярали қолитда HLA-DR-103 генотипида кузатилади. HLA B8, -DR3 Бирламчи склерозловчи холангит ривожланиши учун юқори хавф, HLA-DRB*0103, HLA-B*27 ва HLA-B*58 бўғим, тери ва кўз зарарланиши билан боғлиқ.

Генетик профилдаги узгаришлар қисман экстраинтестинал белгилар клиник шакллариининг гетерогенлиги аниқланган. НЯКда экстраинтестинал белгилар бўлмаган беморларда ҳам топилади, патогенезида бу умумий ва мустакил локусларнинг мураккаб

узро таъсирини кўрсатади. Ярали колит беморларда экстраинтестинал белгилар йўқлиги, эхтимол худди шу генетик хавфни ҳисобга олган ҳолда бошқа органлар ва тизимларнинг зарарланиб ривожланишига кўшимча химоя омиллар мавжудлигини кўрсатади.

НЯК беморларининг 10–30%да периферик ёки марказий артрит учрайди. Бу артрит одатда икки томонлама, симметрик бўлиб, тизза, ошиқ, тирсак, елка каби катта бўғимларга таъсир қилади. Аксиал скелет турида сакроилеит ва анкилозловчи спондилит кузатилади. Мускул пайларининг суякка боғланадиган жойларидаги яллиғланиш - энтезит НЯК билан боғлиқ спондилоартропатиянинг классик белгилари ҳисобланади. Ахилл тендинити энг кўп учрайди. Суюқ зичлигининг пасайиши НЯКда яллиғланишнинг узок давом этиши, глюкокортикоидларни узок муддат қабул қилиш, витамин D дефицити ва физик фаолликнинг камайиши билан боғлиқ. Стероидлар индукциялаган миопатия НЯК давосида кенг қўлланиладиган дексаметазон ёки преднизолон каби препаратлар таъсирида ривожланади. Елкадаги проксимал мушак заифлиги кўринишида намоён бўлади.

Офтальмологик белгилар. Кўз яллиғланиш касалликлари (эписклерит, склерит, увеит) тугма ва адаптив иммунитет хужайраларнинг туқималарга ёки кўз ичи тузилмаларига фаоллашиши ва инфилтрацияси билан боғлиқ. Баъзи ҳолларда бу склерит, фибриноид некроз ва васкулит билан боғлиқ бўлиши мумкин. Увеитда тугма иммун тизимининг фаоллашувини қўллаб-қувватловчи генетик ассоциациялар NOD2 мутацияси ва МНС I синф полипептидлари билан боғлиқ A (MICA) кетма-кетлиги билан боғлиқликни уз ичига олади. Ичак яллиғланиш касалликлари (ИЯК) билан огриган беморларда энг куп учрайдиган кўз зарарланиши эписклерит ва олдинги увеитдир. Склерит, шунингдек орка ёки оралик увеит камроқ учрайди, лекин қуриш қобилиятини йўқотиш хавфи юқори. Увеит ичак касалликларининг бошланишидан олдин бўлиши мумкин ва ИЯКлари фаолиятдан мустақил равишда юзага келади, эписклерит эса ичак касалликларининг кучайиши билан боғлиқ. Кўз яллиғланиш касалликларини эрта даврлардаёқ даволашда биологик терапияни кўриб чиқиш керак.

ИЯК билан огриган беморларнинг 2-34 фоизда терининг шикастланиши кузатилади. Ичакдан ташқари терининг зарарланиш белгилари диагностикаси беморни клиник кўрик маълумотларига асосланади. Атипик кечиши бўлса, терининг биопсияси керак. ИЯК билан огриган беморларда терининг асосий кўринишлари тугунли эритема ва гангренеозли пиодермия бўлиб, улар реактив ўзгаришлар сифатида аниқланади. Тугунли эритема купроқ тананинг пастки қисмларида кузатилади. Сунги нашрларга кўра, гангренеозли пиодермия Ярали колит билан огриган беморларнинг 1-10 фоизда учрайди ва Крон касаллигига қараганда тез-тез учрайди. ГП тананинг ҳар қандай қисмида, шу жумладан жинсий аъзоларда пайдо бўлиши мумкин, лекин кўпинча болдир зарарланади. Патофизиологияси номаълум, аммо ГП нейтрофил ва иммун хужайлари функциялари бузилишидан деб ҳисоблайдилар. Тери ўзгаришлари кўпинча травма (патергия)дан кейин содир бўлади. ГП ва ИЯК фаолияти ўртасида тесқари боғлиқлик мавжуд, чунки ГП ИЯКнинг кучайиши билан параллел равишда ёки мустақил равишда пайдо бўлиши мумкин. Бундан ташқари, ГП муваффақиятли даволанишдан кейин 25 фоиздан кўпроқ ҳолларда, кўпинча биринчи марта пайдо бўлган жойда қайталанишга мойилдир. ГП терапияси тизимли ГКС, ИНФЛ ёки АДА ё бўлмаса топик ёки перорал кальциневрин ингибиторларидан фойдаланишни уз ичига олади. Свит синдроми ГПни уз ичига олган уткир нейтрофил дермаиозлар гуруҳига киради, аммо ўчоқнинг ташқи кўриниши, тарқалиши ва гистологик кўринишлари билан фарқланади.

Свит синдроми яқинда ИЯКда эксиринтестинал белги сифатида таснифланган ва кўпроқ аёлларда йўгон ичак зарарланиши билан, шунингдек, бошқа ЭИБлар мавжуд бўлганда учрайди. Свит синдроми қаттиқ, қизил, огрикли яллиғланиш тошмалари, тугунлар ёки папулалар пайдо бўлиши билан тавсифланади, одатда тананинг юқори қисмига, юзга ёки бўйинга таъсир қилади. Тошмалар кўпинча иситма ва периферик қонда лейкоцитоз билан бирга келади, бу одатда ичак касалликлари фаолияти билан боғлиқ. Шикастланишларнинг гистологик текшируви васкулит белгиларисиз полиморфонуклеар гранулоцитлар томонидан сезиларли периваскуляр инфильтрацияни аниқлайди. Тизимли ГКС Свит синдромини даволашда самарали.

Псориаз ва экземада тери зарарланишининг фаоллиги ва даражасини объектив баҳолаш учун махсус индекслар ишлаб чиқилган (масалан, псориазнинг тарқалиши ва огирлиги PASI, экзема тарқалиши ва огирлигини EASI). Огир ҳолатларда глюкокортистероид қўллаш керак. Такрорий ва чидамли шаклларда иммуносупрессантлар ёки анти-ФНО-терапия буюрилиши керак.

ИЯК билан огриган беморларнинг 30 фоизида жигар ва ут пуфагидадаги клиник, лаборатория ва структуравий ўзгаришларни курсатади. ИЯКда гепатобилиар тизимнинг зарарланишига алоҳида эътибор интра ва экстрагепатик ўт йўллариининг яллиғланиш жараёни ва склерози билан бирга келадиган сурункали прогрессив холестатик жигар касаллиги бўлган Бирламчи склерозловчи холангит (БСХ)га қаратилади. ИЯКда БСХ ривожланишининг мумкин механизмларидан бири ичак тусиқлари функцияларининг бузилиши ҳисобланади. Бу эндотоксинлар ва микробиал метаболитларнинг жигапр портал веналари тизимида киришига олиб келади. Ушбу захарли махсулотлар перихолангитнинг ривожланишига олиб келиши мумкин ва цитокинлар, простогландинлар ва лейкоцитларнинг кейинги чиқиши билан жигар тўқималарига иммунитет ҳужайраларнинг кириб боришига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида ўт йўллариининг шикастланишига ва сафро секрецияси жараёнларининг бузилишига олиб келиши мумкин. катталар билан солиштирилганда, ярали колитли болаларда жигар касалликларининг кўпроқ тарқалиши ҳақида маълумотлар мавжуд. БСХ ташҳисида муҳим ўринни эндоскопик ретроград холангиопанкреатография эгаллайди, бу ўт йўллариининг шикастланишини аниқлашга имкон беради. Беморларнинг 87 фоизида антинейтрофил цитоплазматик антикорларнинг юқори титрлари аниқланади.

ЭИБ билан огриган беморларда Аутоиммун гепатит (АИГ) тарқалиши тахминан 1-5 %ни ташкил қилади. Ушбу патология Ярали колитда Крон касаллигига қараганда тез-тез учрайди. Бундай беморларда аутоантителаларнинг кенг доираси аниқланади: антинуклеар, антимитохондриял, силлик мушакларга. Бир-бирига ухшаш синдромни (БСХ ва АИГ) даволашда дастлабки босқичларда ГКС (преднизолон, метилпреднизолон), баъзида цитостатиклар (АЗА, 6-меркаптопурин, циклоспорин, метотрексат) билан монотерапияга устунлик берилади.

Эксиринтестинал белгилар аҳамияти: Улар ИЯКнинг фаоллигига боғлиқ ёки ундан мустақил ривожланиши мумкин. Баъзи ҳолларда ичак симптомлари йўқ бўлса ҳам, бу белгилар орқали касаллик илк бор аниқланиши мумкин. Тўғри ташҳис ва комплекс ёндашув талаб этилади.

Иммун билан боғлиқ бўлган эксиринтестинал белгиларнинг пайдо бўлишига ва кеч асоратларнинг ривожланишига олиб келадиган патогенетик механизмларни тушуниш келажакда беморларни индивидуал йўллар асосида гуруҳларга ажратиш ва

экстраинтестинал белгилар ривожланишини башорат қилиш, шунингдек, айрим касалликлар учун махсус скрининг протоколларини ишлаб чиқишга ёрдам беради. Ичакдан ташқари белгилар патогенезидан келиб чиқиб, биологик препаратларни танлаш имконини беради.

ХУЛОСА

НЯК –фақат ичакни эмас, балки бутун организмни қамраб олувчи системали касаллик бўлиб, унинг ичакдан ташқари белгилари генетик омиллар ва иммун тизимидаги умумий бузилишларнинг ифодасидир. Шунинг учун ҳам касалликни фақат симптомларига қараб эмас, балки яллигланишни комплекс терапия орқали даволаш лозим.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl Med. 2011.
2. Жаҳон гастроэнтерология журнали, 2024, №3.
3. Geng X., Biancone L., Dai H.H. et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1998; 114: 912-922
4. Biancone L., Mandal A., Yang H. et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1995; 109; 3-12
5. Van Sommeren S., Janse M., Karjalainen J. et al. Extraintestinal manifestation and complications in inflammatory bowel disease: From shared genetics to shared biological pathways. Inflamm. Bowel Dis. 2014; 20: 987-994.
6. Danese S., Semeraro S., Papa A. et al. Extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 7227-7236.
7. Su C.G., Judge T.A., Lichtenstein G.R. Extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31: 307-327.
8. Roussomoustakaki M., Satsangi J., Welsh K. et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. Gastroenterol. Clin. North Am. 1997; 112: 1845-341.