

Размышления экспертов о главных темах воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)

Микроскопический колит: Описание новейшего патомеханизма диареи

Проф. Андреас Мюнх
Президент Европейской группы по
микроскопическому колиту
Университетская клиника, Линчёпинг,
Швеция



Содержание и интерпретация включают взгляды и мнения проф. Андреаса Мюнха, но не «Ферринг Фармасьютикалс». Компания «Ферринг» проверила презентацию только на предмет соответствия кодексу и фактической точности.

GL-GAS-2100007

Дата подготовки: февраль 2021 г.

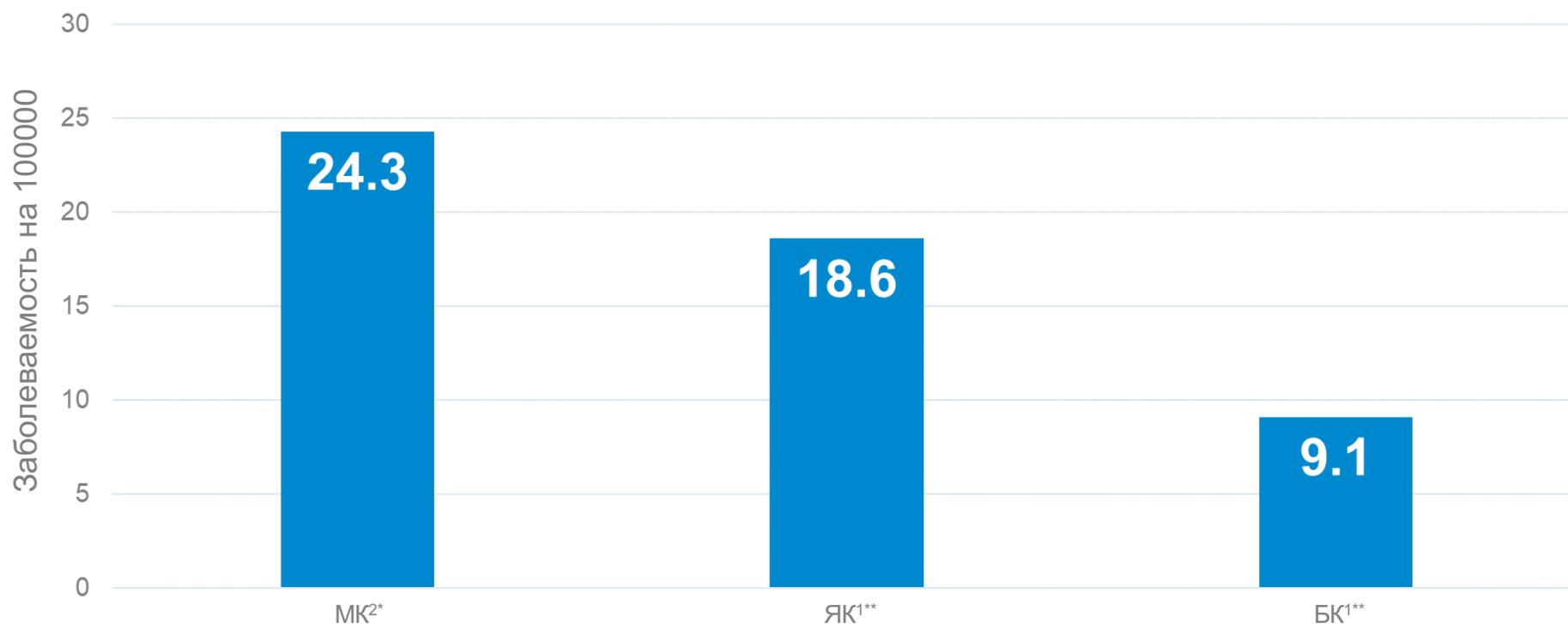
Раскрытие конфликта интересов



- Настоящим я заявляю о следующих оплачиваемых или неоплачиваемых консультациях, деловых интересах или источниках гонораров за последние три года, а также обо всем остальном, что потенциально может рассматриваться как конфликт интересов:
- Гонорары докладчиков, консультантов: «Тиллоттс», «Д-р. Фалк Фарма»/«Фалк Фоундейшн», «Ферринг», «Вифор»

Заболеваемость микроскопическим колитом

В некоторых Европейских странах заболеваемость микроскопическим колитом (МК) превосходит уровень заболеваемости обычными воспалительными заболеваниями кишечника (напр., язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК))^{1,2}



Данные из Дании; *2016; **2013

Рисунки взяты из Рисунок взят из Лофавен и др. и Веймерс и др.^{1,2}

Результаты проспективного годичного наблюдения за пациентами в Европейском регистре МК



Течение заболевания в течение первого года после постановки диагноза	Все подтипы n=318	КК n=146	ЛК n=128	нМК n=44
Бессимптомное (%)	11% (7-14%)	8% (4-13%)	12% (6-17%)	14% (4-25%)
Устойчивая ремиссия после лечения (%)	40% (35-46%)	39% (32-47%)	39% (31-47%)	48% (34-64%)
Рецидив (%)	34% (29-40%)	38% (30-45%)	33% (26-42%)	25% (14-39%)
Хроническое активное (%)	15% (11-19%)	15% (10-21%)	16% (10-22%)	13% (4-25%)

Большинство пациентов с МК в течение первого года после постановки диагноза страдают от хронической активной или рецидивирующей формы заболевания с постоянными симптомами, сопровождающимися значительным ухудшением качества жизни

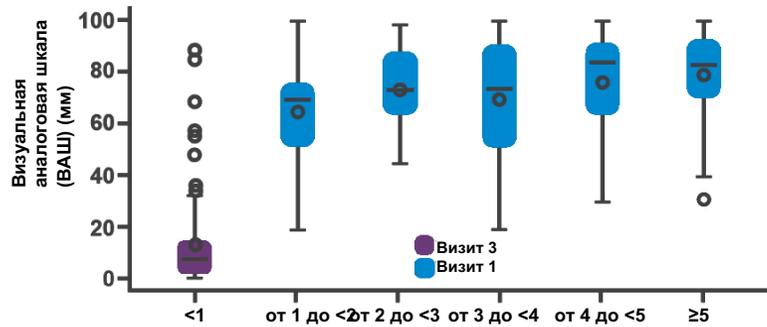
Консистенция каловых масс может оказывать влияние на качество жизни пациента более негативно, чем частота



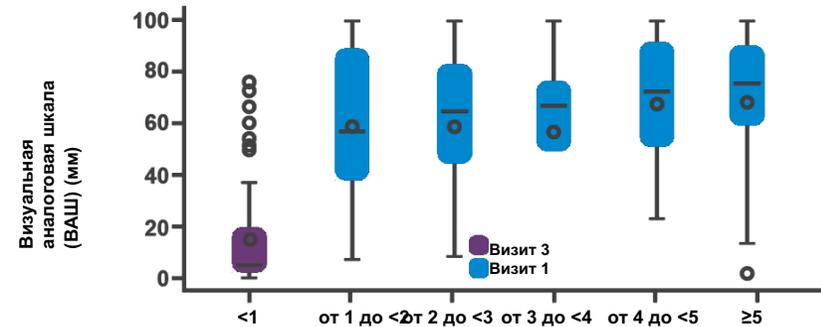
	Стул в сутки/неделю		Водянистый стул в сутки/неделю
Клиническая ремиссия	<3	И	<1
Клиническая активность	≥3	ИЛИ	≥1

Краткая шкала здоровья по среднему количеству водянистого стула на исходном уровне

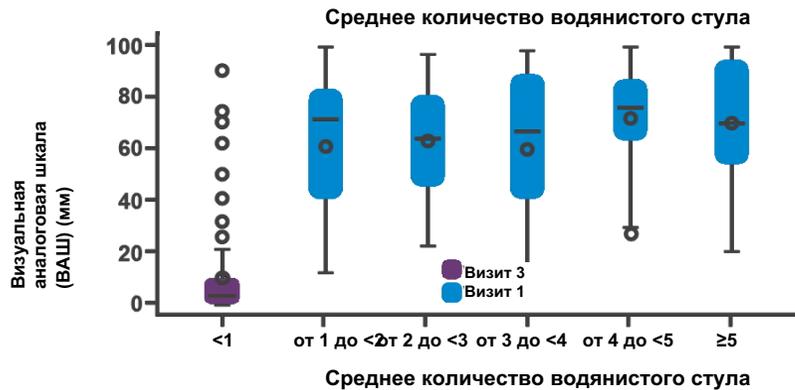
Комплексная переносимость симптомов



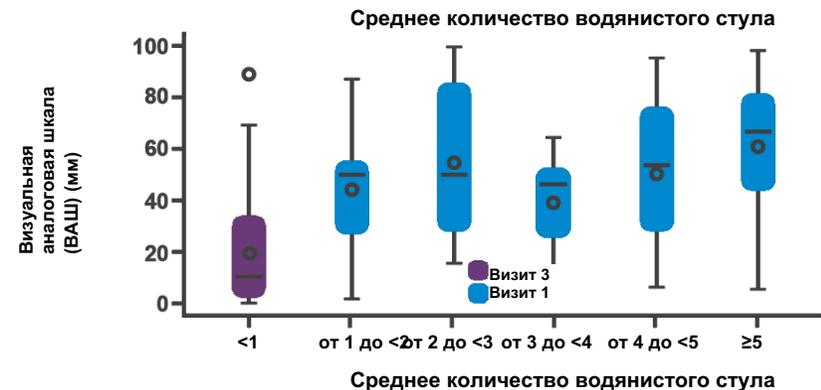
Беспокойство, связанное с болезнью



Социальная активность



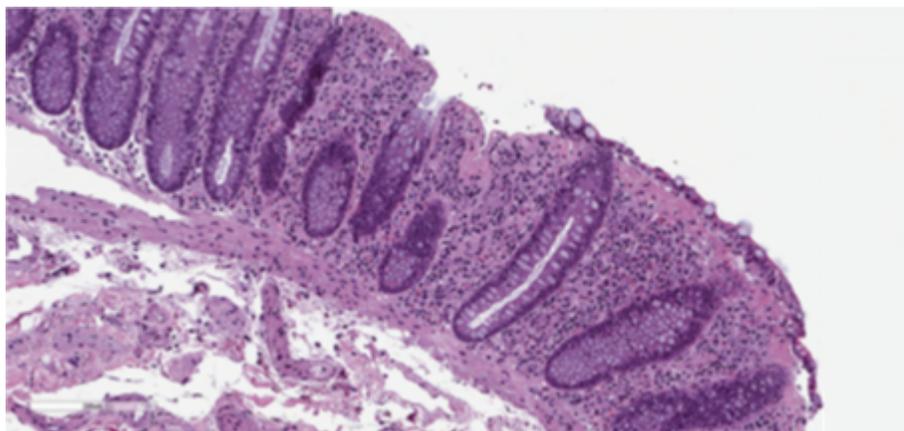
Общее самочувствие



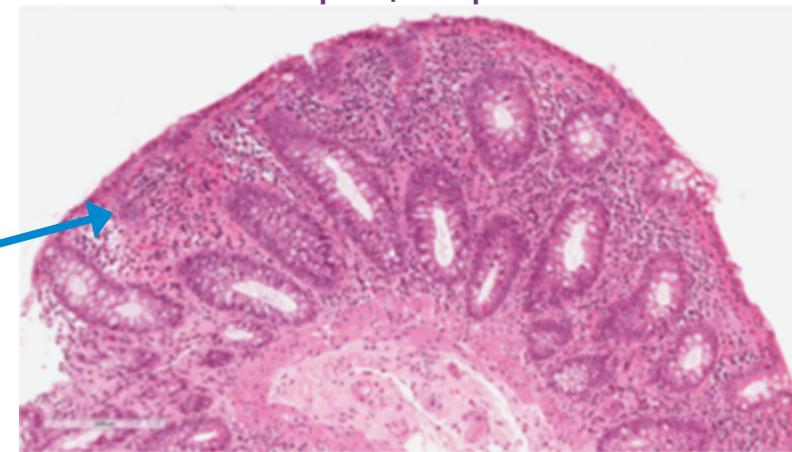
Рисунки взяты из X. Хьортсван и др. Воспалительные заболевания кишечника. 2009 г.; 15:1875–81.

Распределение патогистологических признаков в толстой кишке при микроскопическом колите

Коллагенозный колит

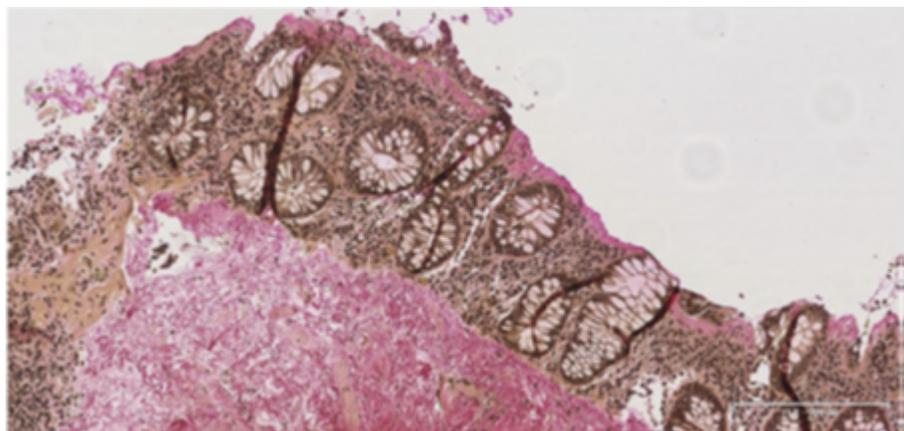


Лимфоцитарный колит



Окраска
гематоксилином и
эозином

Окраска по Ван-Гизону



Окраска CD3

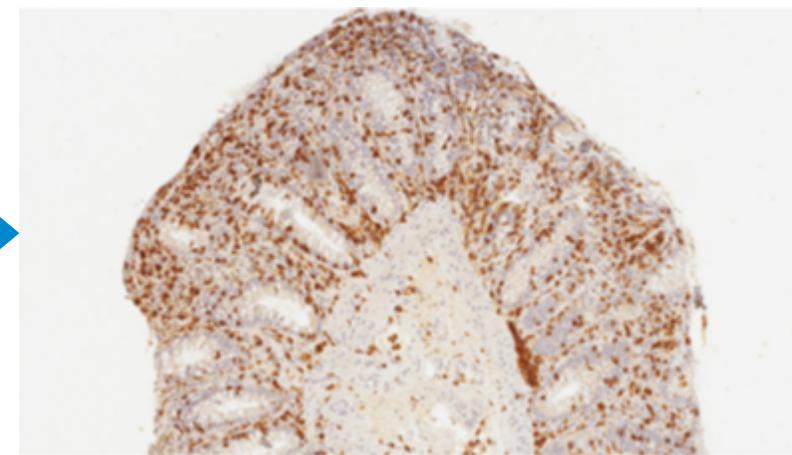


Рисунок взят из А.-М. Кастроп-Фейн и др. Int J Colorectal Dis. 2021 г.; 36:151–159.

Почему у пациентов с микроскопическим колитом возникает водянистая диарея?

- Если результаты гистологии не могут помочь нам понять патогенез микроскопического колита, что мы можем изучить из исследования на молекулярном уровне?

Водные каналы аквапорина (AQP)

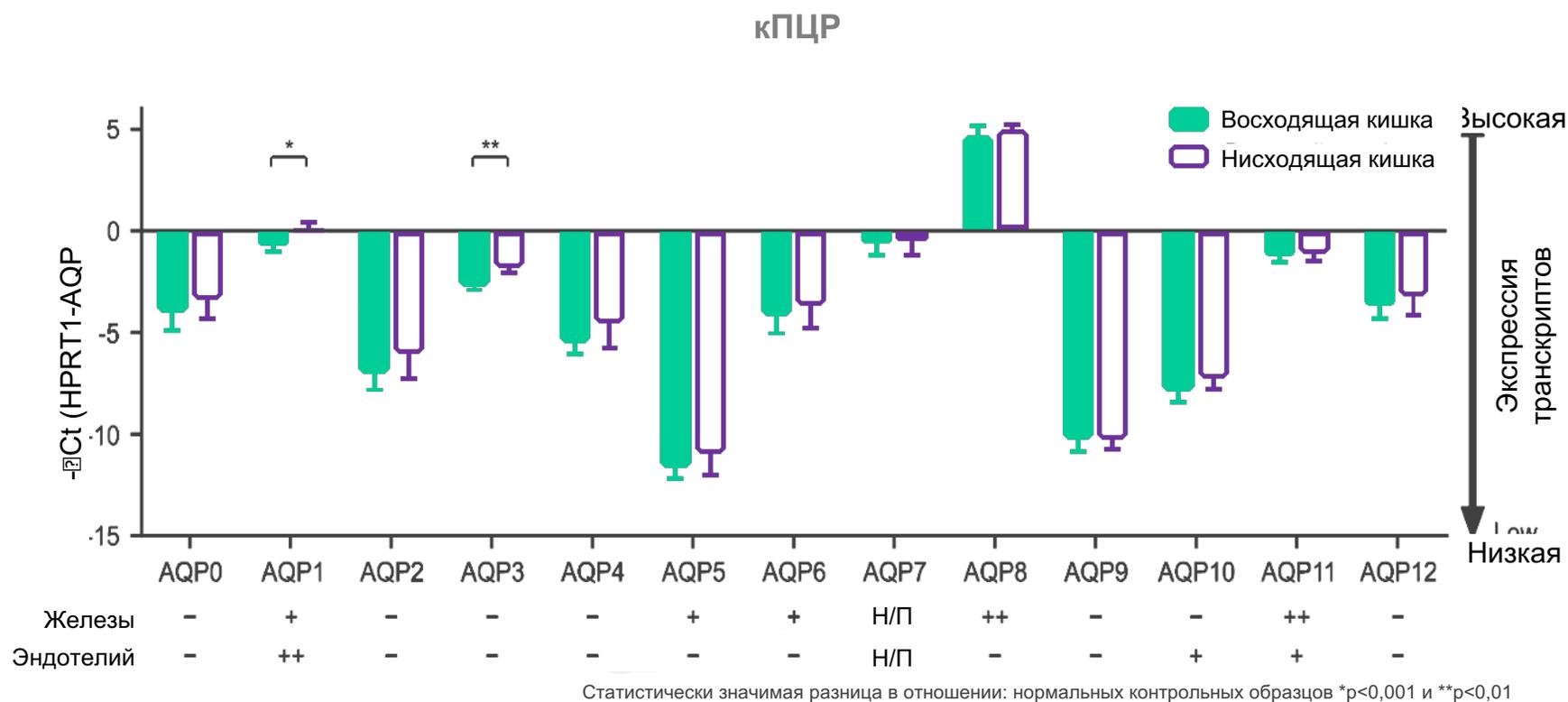
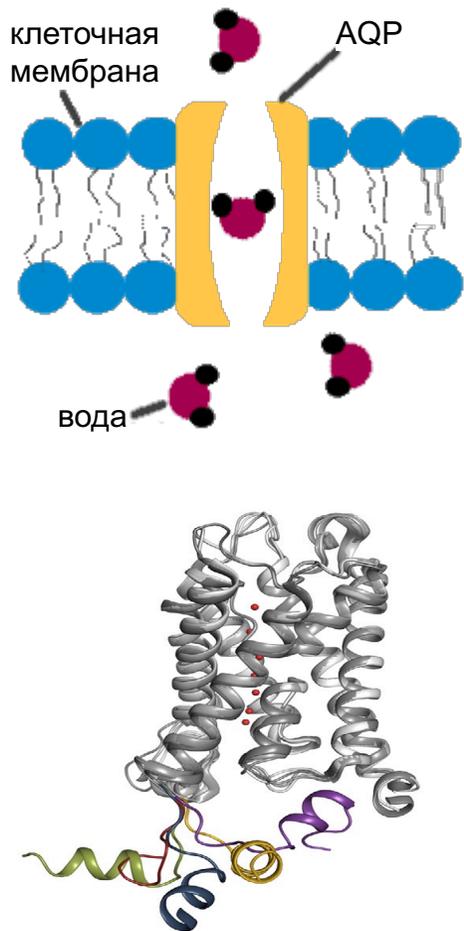
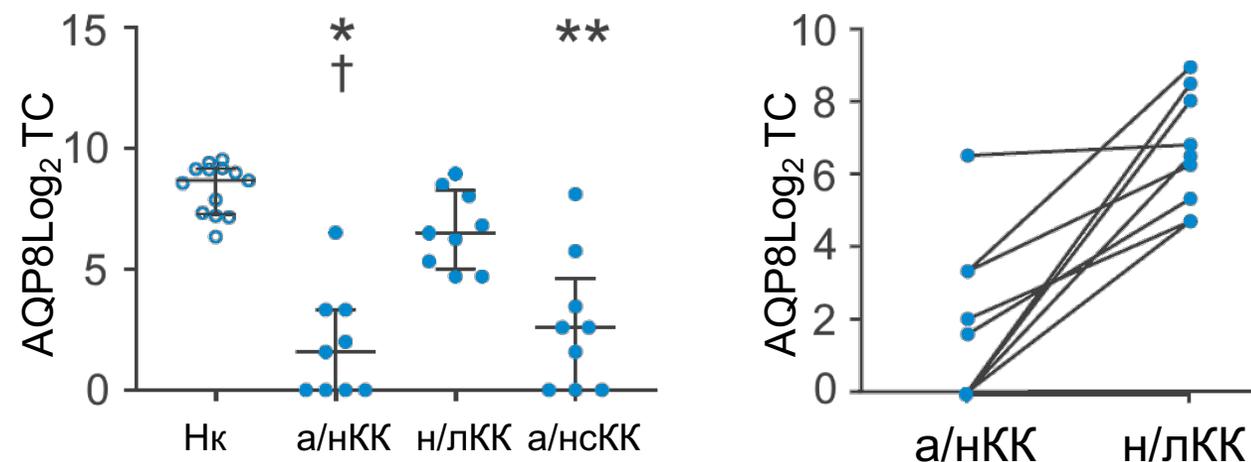
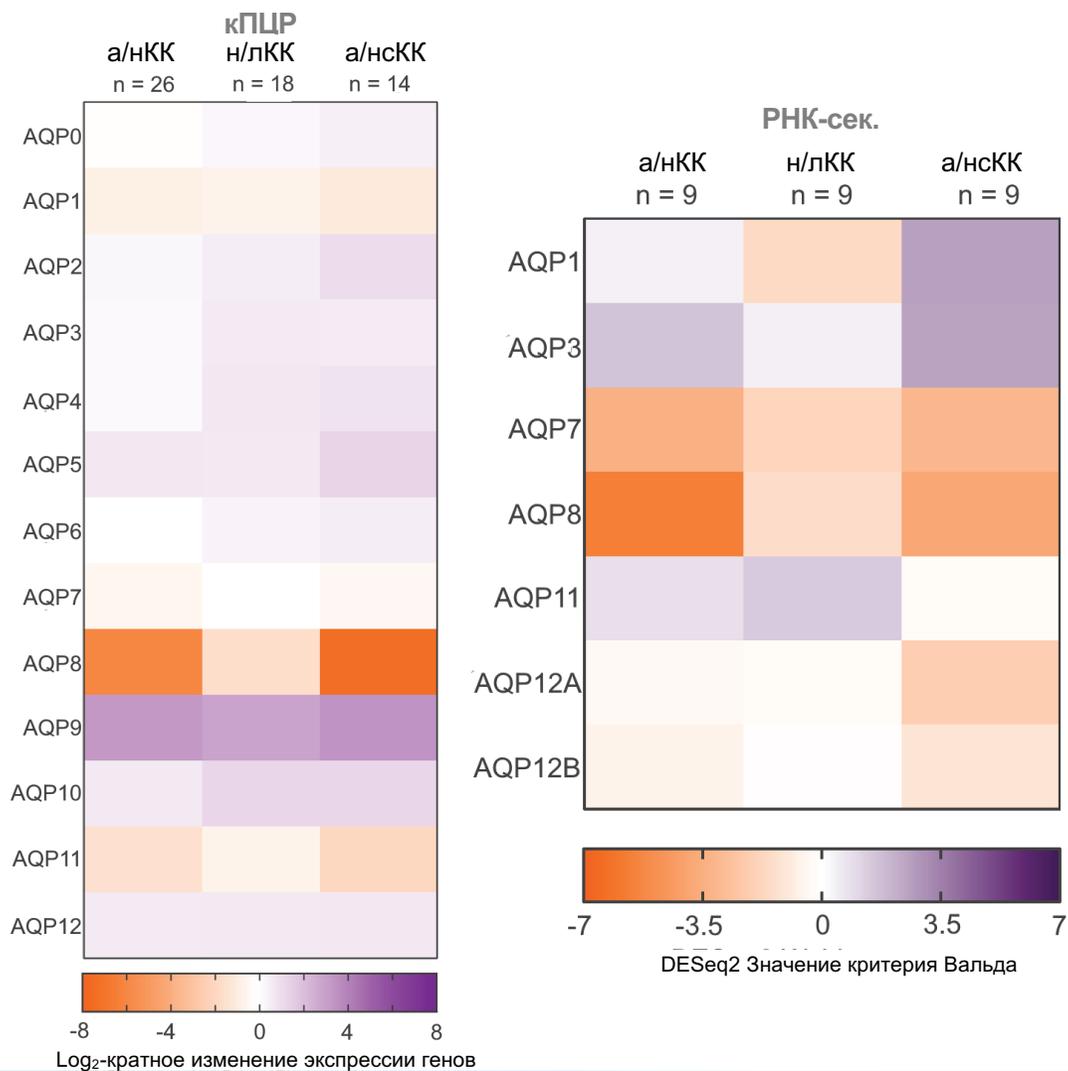


Рисунок взят из С. Эскудеро-Эрнандес и др. J Crohns Colitis 2020 г.; 4:962–973.

Экспрессия гена AQP повреждена при КК

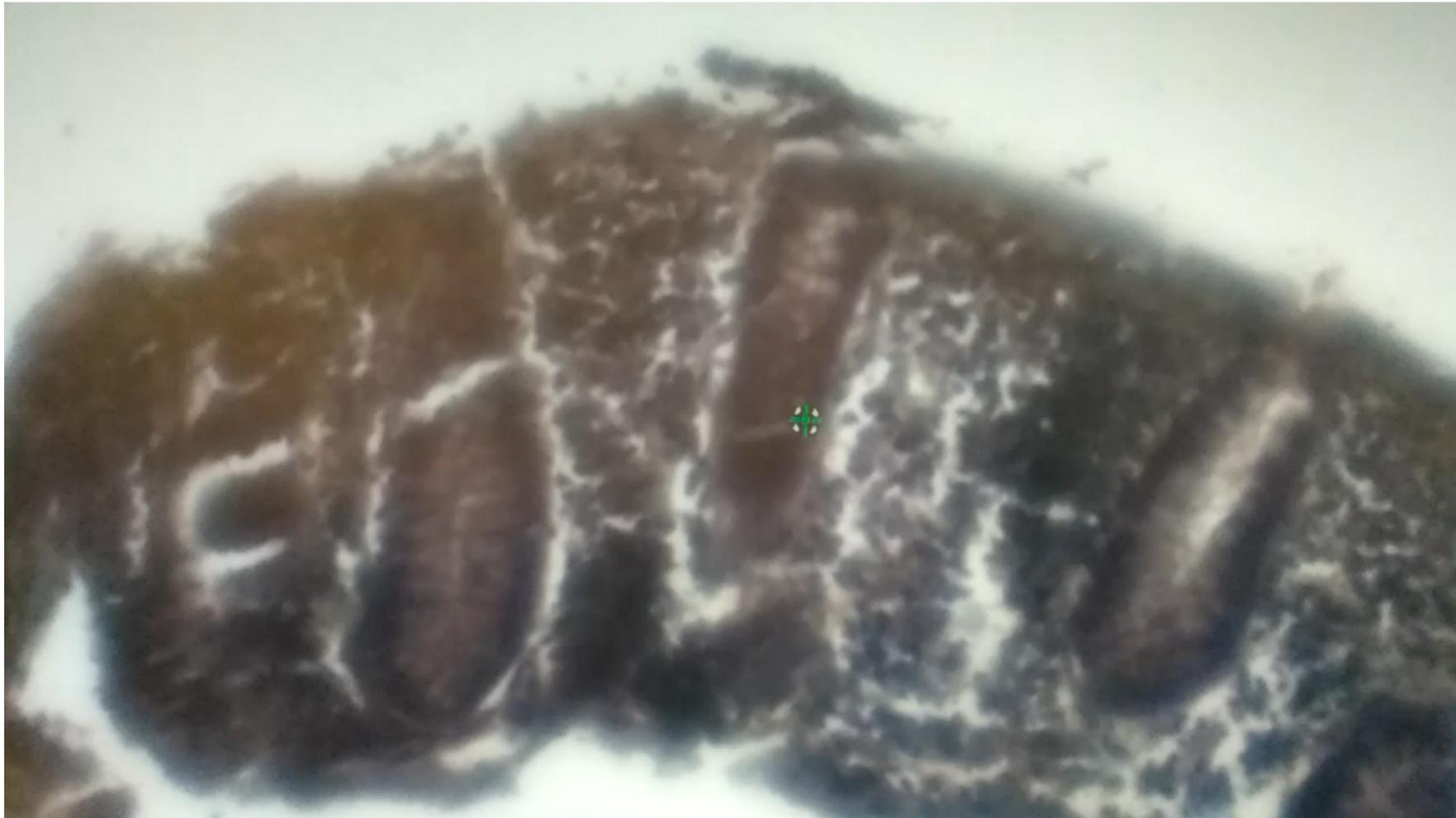
кПЦР и РНК-секвенирование



Статистически значимая разница в отношении: нормальных контрольных образцов * $p < 0,001$ и ** $p < 0,01$; образцов н/лКК † $p < 0,001$

Рисунок взят из С. Эскудеро-Эрнандес и др. J Crohns Colitis. 2020 г.; 4:962–973.

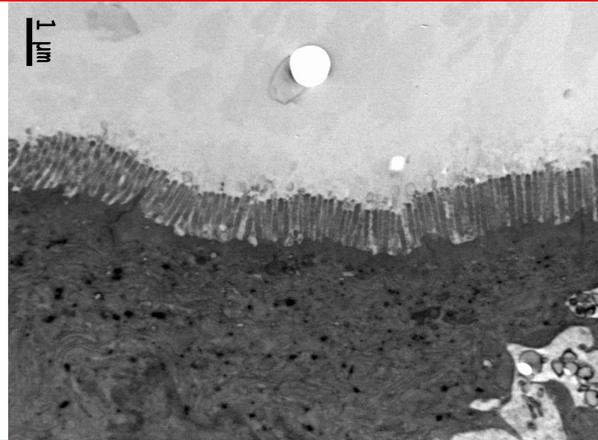
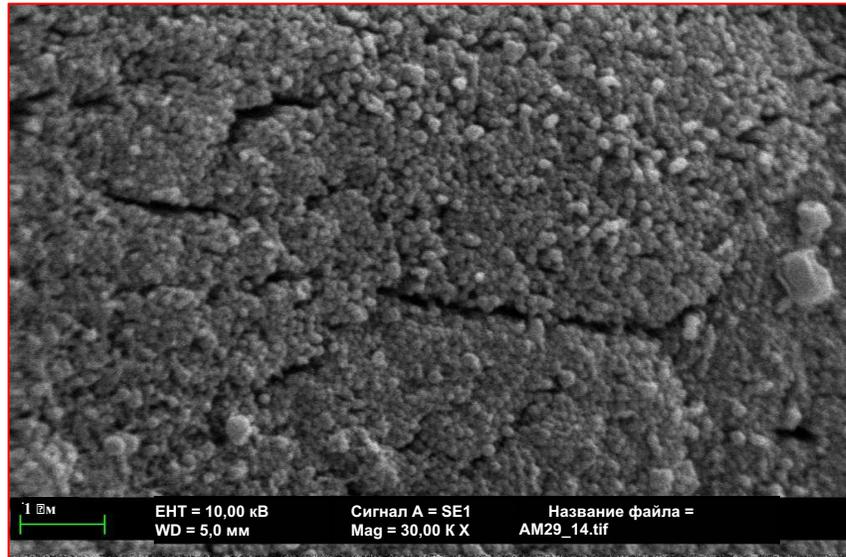
Микродиссекция эпителиальных клеток кишечника (ЭКК) для РНК-секвенирования



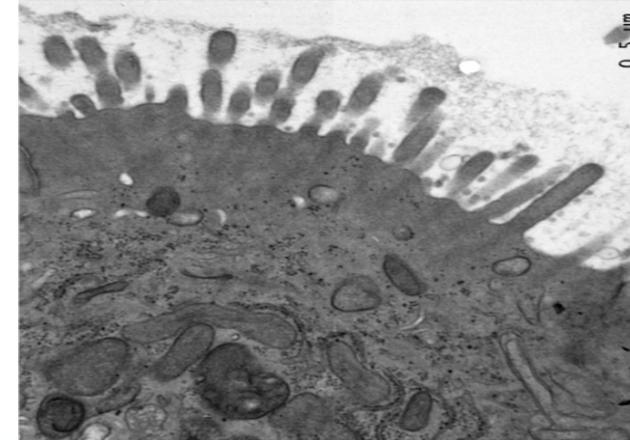
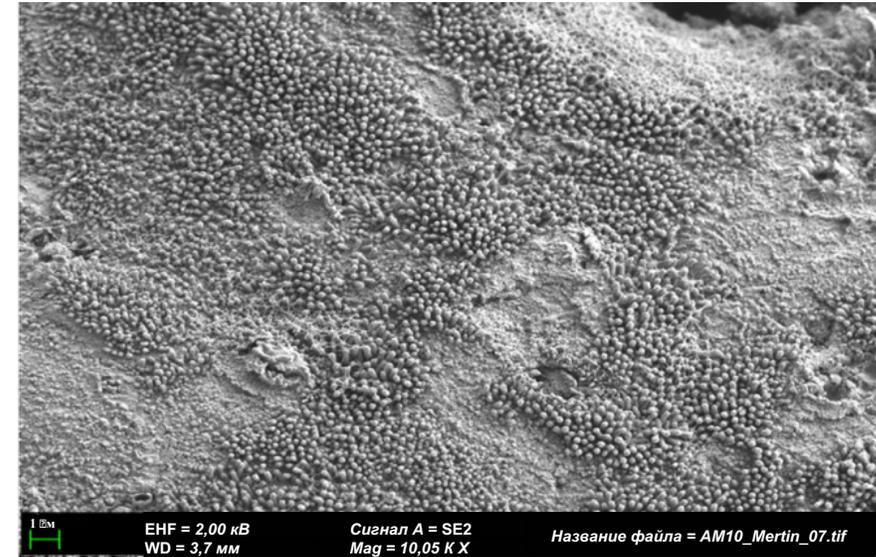
Видео используется с разрешения Селии Эскудеро-Эрнандес

Поверхность эпителия с помощью сканирующей электронной микроскопии

НОРМАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬНЫЙ



АКТИВНЫЙ КК



Экспрессия AQP8 отрицательно коррелирует с частотой стула при КК

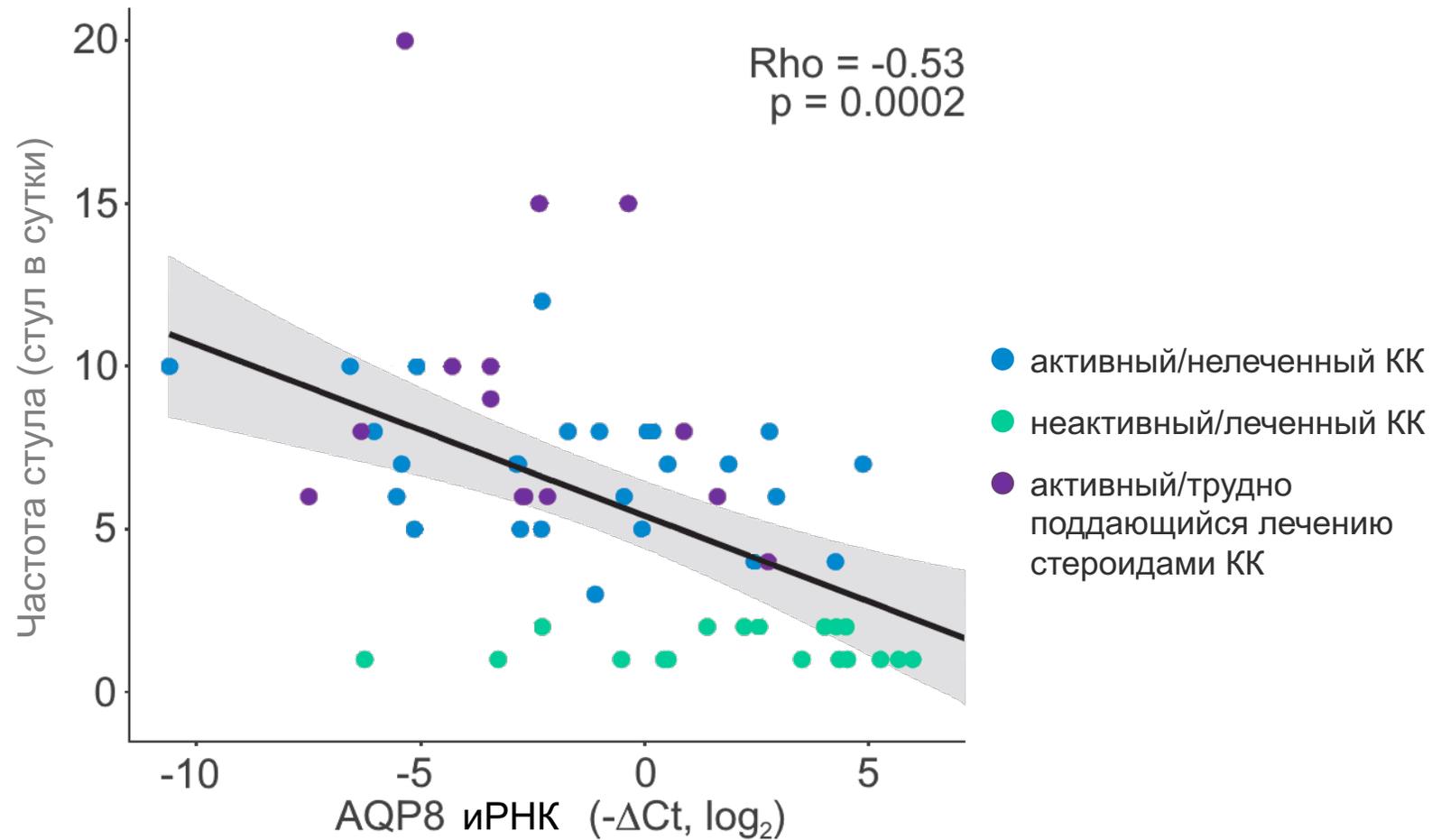
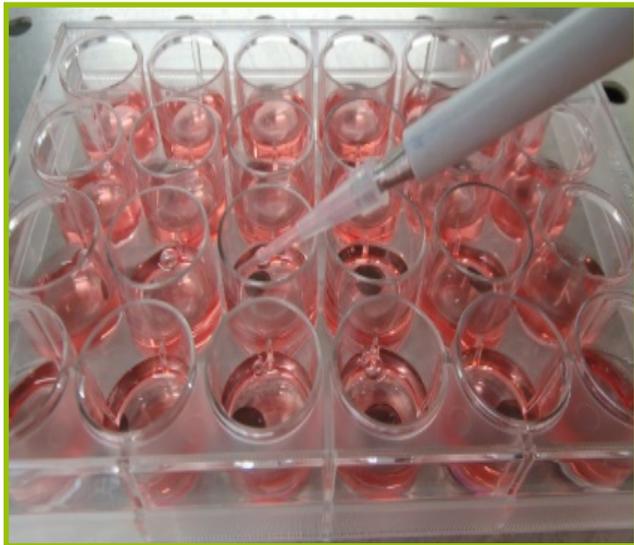


Рисунок взят из С. Эскудеро-Эрнандес и др. J Crohns Colitis. 2020 г.; 4:962–973.

Экспрессия AQP8 напрямую регулируется стероидными препаратами



Лечение кортикостероидами 1 мкМ в течение 24 часов

Клеточная линия	Контроль	Дексаметазон
Клеточная линия клеток колоректальной аденокарциномы человека (Caco-2)	0,94 (0,86, 1,16)	1,90 (1,84, 2,20)*

Показатели экспрессии показаны как медиана (интерквартильный диапазон: Q1, Q3) относительных \log_2 -кратных изменений (значения $2^{-\Delta\Delta Ct}$) в экспрессии генов; * $p=0,05$

Изображение предоставлено Андреасом Мюнхом

Механизм диареи

Известные механизмы:

Осмотический

Секреторный

Перистальтический

Новый механизм:

Мальабсорбтивный

Что нам стало известно сегодня?



1

Микроскопический колит представляет собой частое воспалительное заболевание кишечника, а заболевание в активной стадии связано с резким ухудшением качества жизни

2

Гистология ставит диагноз, но не помогает понять естественное течение (не имеет прогностической ценности) или причину диареи

3

Истощение аквапорина 8 в толстом кишечнике может быть новым объяснением диареи на молекулярном уровне при микроскопическом колите, который можно назвать «мальабсорбтивным»