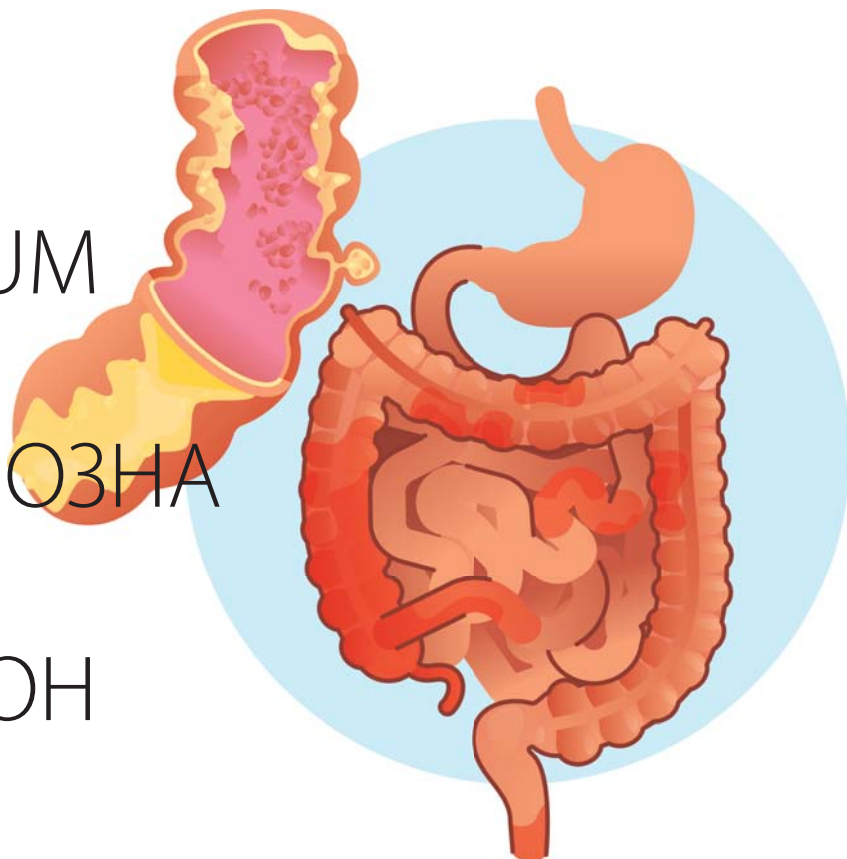


МУСОВАСТЕРИУМ АВИУМ ПАРАТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ И БОЛЕСТ НА КРОН



Болезтта на Крон е хронично възпалително заболяване на червата с неизвестна етиология, засягащо около 1.4 милиона души в Северна Америка и с нарастваща честота в останалите географски райони.

етиологията на БК. Така възниква хипотезата за болестта на Крон като инфекциозно заболяване.

Инфекциозни агенти и БК

Многочислени епидемиологични, клинично-патологични, генетични и експериментални доказателства предполагат намеса на инфекциозни агенти в етиологията на БК заради следните обстоятелства:

1. Преференциалното местоположение на лезиите при БК е в терминалния илеум и дебелото черво, където се намира най-голямата популация от бактерии.
2. Доказано е, че употребата на антибиотици при лечение на БК е понякога ефективно.
3. По-голям е броят на свързаните с лигавицата бактерии в биопсии от пациенти с БК в сравнение с контролните групи.

Тези наблюдения, заедно с идентифи-

цирането на свързаните с БК полиморфизми в гени, кодиращи вродени имунни рецептори, участващи в разпознаването на бактериални компоненти или протеини, участващи в клирънса на патогенни бактерии чрез аутофагия, подкрепят хипотезата за участие на инфекциозни агенти в етиологията на БК.

Съществуват научни доказателства, свързващи болестта на Крон с *Mycobacterium avium* паратуберкулозна (МАП) инфекция. Заразяването с тази инфекция става чрез продукти от хранителни животни (мляко, месо и др.). Болестта на Крон се явява като резултат на съвременните практики в животновъдството и млекодайната промишленост. Едно от доказателства, че МАП причинява БК се свързва и с липса на отговор от стандартното лечение на БК с 5-аминосалицилати, кортикостероиди, имunosупресори и като краен резултат:

- Липса на ремисия
- Активиране на болестта
- Рецидив



доц. г-р Миглена
Стамболийска, гм
НИИ, МУ-Плевен

През последното десетилетие са проведени много проучвания за разбирането на сложната етиопатогенеза на болестта на Крон (БК). Въпреки че все още съществуват много пропуски в познанието за БК се предполага, че етиологията е многофакторна, включваща генетични, фактори на околната среда и инфекциозни фактори. Най-широко приетата теория твърди, че БК е причинена от агресивен имунен отговор спрямо инфекциозни агенти у генетично предразположени индивиди. Увеличаването на проучванията за асоциация на генома позволява идентифицирането на локусите и генетичните варианти, подчертавайки намеса на чревната микробиота в

Mycobacterium avium субпопулации паратуберкулозата причинява и болестта на Джон. Това е системна инфекция и хронично възпаление на червата, което засяга много видове животни, основно тревопасни включително и примати. Инфекцията е широко разпространена в добитъка, а човешките популации са с риск за заразяване. Има редица сходства между болестта на Крон и болестта на Джон, хроничен ентерит при преживни животни, причинени от *Mycobacterium avium* паратуберкулоза инфекция. Затова МАП отдавна се счита за потенциална причина за болестта на Крон.

Болестта на Джон се свързва с имунната дисрегулация, с участието на чревната нервна система с развитието на грануломатозен мезентеричен ентерит със симптомите на синдром на раздразненото дебело черво при хора. Много изследвания относно МАП инфекцията са направени в университета в Сасари в Сардиния, Италия. Изследвани са болни с болестта на Крон и здрави контролни групи. МАП субпопулации се открива чрез IS900 PCR с ампликон последователност. Получени са и данни за потенциалните рискови фактори за експозицията на човека на тези патогени и на изолати от сардински млечни овце. МАП субпопулации е била открита при 15 от 20 (75%) пациенти със синдром на раздразненото дебело черво, 3 от 20 (15%) в здрави контроли и 20 от 23 (87%) пациенти с болест на Крон. Един субект във всяка група е имал консервиран единичен нуклеотиден полиморфизъм в позиция 247 на IS900, който също е открит в изолати в седем от осем млечни овце. Между МАП субпопулации е установена значителна асоциация ($P=0.0018$) с паратуберкулозна инфекция и консумация

на ръчно приготвено сирене. МАП е кандидат-патоген в причинно-следствената връзка на част от случаите с болест на Крон. Проби от лигавична биопсия от илеума и възходящо и низходящо дебело черво са получени от пациенти със синдром на раздразненото черво, посещаващи университета в Сасари, Сардиния, както и пациенти с болестта на Крон. На базата на тези изследвания се счита, че МАП причинява болестта на Крон, както и синдрома на раздразненото дебело черво.

Характеристика на МАП бактерии

- *Mycobacterium avium* е подвид на паратуберкулозния бактерий.
- Принадлежи към семейство микобактерии.
- Към тази група принадлежат и бактериите, които причиняват туберкулоза и лепра
- МАП е включен в *Mycobacterium avium* комплекс.
- За идентифициране на МАП се прилага PCR хибридна техника и се доказва белтък IS900, който е изолиран от МАП на болен от БК.
- МАП е изолиран, като етиологичен агент у болни с ХВБЧ и у говеда с болестта на Джон.

Обстоятелствата, благоприятстващи заразяването и предаването на МАП инфекцията са:

- Замърсяване на околната среда.
- Устойчивост на МАП при пастеризация и хлориране.
- Хората са изложени на риск от заразяване чрез замърсяване на хра-

ната и водата.

- МАП може да се култивира на периферни мононуклеарни клетки на болен от БК в 50-100% в сравнение със здравите.

Особености на МАП инфекцията

- При 1/3 от случаите болестта се развива като латентна.
- МАП латентната инфекция е подобна на туберкулозната латентна инфекция.
- При МАП инфекцията клиничният отговор се осъществява чрез Т-клетките на червата при болни от БК (IS 900 PCR положителни проби и МАП антители, открити в серума на болни от БК в сравнение със здрави).
- МАП е инфекция на преживящите животни и се предава чрез фекално-орален път.
- МАП инфекцията е широко разпространена при млекодайна говеда и пороги.
- МАП инфекцията при човека се предава също по фекално-орален път, след консумация на заразна вода и храна (мляко и млечни продукти).

МАП като причина за БК

- Налице е сходство между БК и болестта на Джон, причинени от МАП.
- МАП е доказан в 50-100% от болните с БК и по-рядко при болните с язвен колит.

- МАП е бактерия, който не може да се реплицира извън човека.
- МАП се явява потенциална причина за БК.

Остава открит въпросът: Съществува ли връзка между МАП и БК и причинно-следствена ли е тя?

Аргументи „за“ и „против“ причинно-следствена връзка на МАП с болестта на Крон:

Аргументи „за“

- Клинични и патологични прилики между болестта на Джон и БК.
- Наличие в хранителната верига (мляко, месо) и водоснабдяване.
- Повишено откриване на МАП в тъканите на болни с БК чрез култура, PCR, FISH.
- Положителни кръвни култури на МАП при пациенти с БК.
- Повишен серологичен отговор на МАП при пациенти с БК.
- Откриване на МАП в човешкото мляко чрез култура и PCR.
- Развитие на цервикална лимфаденопатия при терминален илеит при пациент с МАП инфекция.
- Терапевтични отговори на комбинирана антитуберкулозна терапия, включваща макролидни антибиотици.

Аргументи „против“

- Различия в клиничните и патологичните отговори при болестите на Джон и Крон.

- Липса на епидемиологична подкрепа за трансмисионната инфекция.
- Няма данни за предаване на хора при контакт с животни, заразени с МАП.
- Генотипите на болестта на Крон и изолатите на говежди МАП не са сходни.
- Променливост в откриването на МАП чрез PCR (0 до 100%) в тъканите на болни с БК и улцерозен клим и серологично тестване.
- Няма данни за микобактериална клетъчна стена чрез хистохимично оцветяване.
- Не се влошава болестта на Крон с имunosупресивни средства или HIV инфекция.
- Няма документирани клетъчно медиранни имунни отговори на МАП при пациенти с БК.
- Няма терапевтичен отговор на традиционните антимикуобактериални антибиотици.

Търсят се и други доказателства

- Търси се ДНК на МАП в тъканите на болни от БК, но подкрепящите данни не са категорични по отношение на причинно-следствена връзка.
- Генетични изследвания осигуряват индиректна подкрепа за ролята на МАП при БК, чрез идентифициране на гени за податливост, които кодират протеин, свързан с вродения имунитет към вътреклетъчната мембрана.
- Този резултат дава основание за краткосрочна полза от антимикуобактериална терапия при БК.
- Обсъжда се и се допуска съчета-

ние или намиране на МАП инфекция като опортюнистична у пациентите с БК.

- Установена е връзка между белодробна туберкулоза, МАП, интестинална ТБК (ИТБ) и болест на Крон.

Кое е общото и кое ги свързва? Какви взаимоотношения са възможни?

- Всички са грануломатозни възпаления
- Overlap симптоми на ИТБ върху БК
- Co-existing на ИТБ и БК
- Съчетание на белодробна ТБК и БК
- Съчетание на белодробна ТБК и ИТБ
- Съчетание на МАП инфекция и БК

Поради наличието на сходни черти, трудна е диференциалната диагноза между МАП инфекцията, като причина за БК, и същинската туберкулозна инфекция, предизвикана от микобактерия *Mycobacterium bovis*, причиняваща интестинална туберкулоза. При диагностика трябва да се имат в предвид всички аспекти (клинични, ендоскопски, хистоморфологични, лабораторни и образни). При подозрителни случаи за ИТБ отрицателният резултат за PCR и негативен резултат от културелното изследване е силно доказателно. Микробиологичната диагностика на ИТБ с доказване на бактерия в 30 до 60% прави сигурна диагнозата. Позитивен IGRA-тест (Quantiferon тест или TB spot) в 85% подкрепя диагнозата ИТБ. Маркери за идентификация чрез имуно-хистохимия или имунофлуоресценция се използват, като VP-M660 – специфично моноантитяло срещу антигена на микобактериалната туберкулоза. Присъствие на казеозна некроза, с изолиране на киселинните бактерии е „златен стандарт“ за диагнозата на ИТБ.

Лечение на МАП инфекцията и БК

Лечението е дългосрочно заради упоритостта, трудното излекуване, рецидивите с повторното активиране на инфекцията. Най-често прилаганата комбинация е рифабутин с антибиотици от групата на кларитромицина с дълъг срок на лечение близо една година. Има проведени доста мултицентърни сравнителни проучвания с тази или подобна антибиотична комбинация с различен дизайн и получените резултати са окуражителни. Обобщените данни сочат, че една малка част от пациентите (20%) са се оттеглили от проучванията, тъй като не понасят добре антибиотиците и най-вече дългосрочното лечение. Повече от половината пациенти (близо 60%) са достигнали състояние на подобрение, което традиционно се определя като намаление от 70 пункта между входа и изхода на индекс на активност на БК, заедно с липсата на необходимост от всички други лекарства, вкл. имunosупресори и кортикостероиди. Малка част от пациентите (10%) отчитат значителни подобрения, но изискват и другите лекарства при БК, едновременно с рифабутин и макролидна антибиотична терапия, за постигане и поддържане на клинична ремисия. Само 10% са неответили, които не забелязват значително подобрение по време на терапията с рифабутин и макролиден антибиотик. Проучванията относно лечението на БК с антибиотици продължават. В момента текат проучвания за лечение на БК с тройна антибиотична терапия (Рифабутин + Кларитромицин + Хлофазимин) сравнено с контролна група плацебо. Крайна цел на проучванията е:

- Излекуване на МАП инфекцията.
- Постигане на ендоскопска ремисия.
- Доказване на причинно-следствена връзка.

Необходими са още доказателства, както и валидиране на данните от многобройни проучвания.

В заключение – връзка между МАП инфекцията и БК има, но причинно-следствената връзка все още сигурно не е доказана.

За да установим причинно-следствена връзка между МАП и болестта на Крон, трябва да определим дали клирънсът на МАП селективно променя естествената история на заболяването в заразена подгрупа пациенти. Необходимо е да се извърши окончателно изследване на клетъчния имунен отговор към този организъм при БК и контролните пациенти, и да се определи дали NOD2/CARD15 и други микробни сигнални пътеки влияят върху вътреклетъчната МАП инфекция и клирънс. Тези изследвания трябва да бъдат проектирани и провеждани от утвърдени изследователи, които нямат предварително определени предубеждения към тази спорна тема.

При доказването и приемането на тезата, че МАП е отговорен за част от случаите с болест на Крон, трябва да се предприемат мерки за обществено здраве, за да се елиминира източникът на инфекция в нашата хранителна верига, а практиките за преработка на храни трябва да бъдат променени. В допълнение, медицинската общност трябва да разработи начини за ефективно и рентабилно проследяване на МАП инфекцията и да разработи методи за ефективно изчистване на този

микроорганизъм от инфектирани тъкани, вероятно чрез комбинация от ефективни антибиотици и имуностимуланти, които повишават вродените отговори за клирънс. Доказателството, че МАП причинява БК, изисква подобрени технологии и нови стандарти в животновъдството и млекопроизводството. Основна стратегия се налага умъртвяването на животните с цел премахване на МАП от млекодайните стада.

При липса на доказателства за причинно-следствена връзка на МАП и БК, трябва да се насочат ресурсите към други начини на изследване.

Този спор продължава твърде дълго и трябва бързо и окончателно да бъде дефинитивно разрешен. ■

Книгопис:

1. Antonio M, Tim J., 4 Sara Carnias,2 Jeremy D, Sanderson,3Leonardo A, Sechi,2 et al. Mycobacterium avium Subspecies paratuberculosisinfection in Cases of Irritable Bowel Syndrome and Comparison with Crohn's Disease and John's Disease. *Common Neural and Immune Pathogenecities. J Clin Microbiol.* 2007 Dec; 45(12): 3883-3890.
2. Autschbach F, Eisold S, Hinz U, et al. High prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. *Gut* 2005;54:944-9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Ballour R,Sartor,Does Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? *Gut.* 2005 Jul; 54(7): 896-898.
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Population-based case control study of seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1129-35. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]
5. Chiodini RJ. Crohn's disease and the mycobacterias: a review and comparison of two disease entities. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:90-117. [PMC free article][PubMed] [Google Scholar]
6. Grant IR. Mycobacterium paratuberculosis and milk. *Acta Vet Scand*2003;44:261-6. [PubMed] [Google Scholar]
7. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and John's disease. *Lancet Infect Dis* 2003;3:507-14. [PubMed] [Google Scholar]
8. Gui GP, Thomas PR, Tizard ML, et al. Two-year-outcomes analysis of Crohn's disease treated with rifabutin and macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*1997;39:393-400. [PubMed] [Google Scholar]
9. Freeman H, Noble M. Lack of evidence for Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:782-783. [PubMed] [Google Scholar]
10. Jia Yi MA, Jin Lu Tong & Zhi Hua PAN* Intestinal tuberculosis and Crohn's disease: challenging differential diagnosis *Journal of Digestive Diseases* 2016; 17: 155-161.
11. Carrière, Darfeuille M et al. Infectious etiology of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 14; 20(34): 12102-12117.
12. McNees AL1, Markesich D2, Zayyani NR3, Graham DY4. Mycobacterium paratuberculosis as a cause of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1523-34.
13. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, et al. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet*2004;364:1039-44. [PubMed] [Google Scholar]
14. Raizman EA, Wells SJ, Godden SM, et al. The distribution of Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis in the environment surrounding Minnesota dairy farms. *J Dairy Sci* 2004;87:2959-66. [PubMed] [Google Scholar]
15. Romero C, Hamdi A, Valentine JF, Naser SA. Evaluation of surgical tissue from patients with Crohn's disease for the presence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis DNA by in situ hybridization and nested polymerase chain reaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:116-125. [PubMed] [Google Scholar]
16. Shafrai I, Kugler L, el-Zaatari FA, et al. Open clinical trial of rifabutin and claritromycin therapy in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2002;34:22-8. [PubMed][Google Scholar]
17. Zarei-Kordshouli F1, Geramizadeh B2, Khodakaram-Tafti A3. Prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with John's disease in Fars province of Iran. *BMC Infect Dis.* 2019; 7, 19(1):29.