

Серебренников Захар Алексеевич, студент,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Попугайло Михаил Владимирович,
кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ КИШЕЧНОГО ФИБРОЗА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТРИГГЕРОВ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Аннотация. В обзоре рассмотрены современные данные об этиологии и молекулярных механизмах кишечного фиброза при болезни Крона. Показана ключевая роль мезенхимальных клеток, иммунных медиаторов, биомеханических факторов и эпигенетических нарушений в патогенезе фибростенозирующих форм заболевания. Особое внимание уделено концепции самоподдерживающегося фиброза, объясняющей неэффективность противовоспалительной терапии на поздних стадиях, а также проанализированы современные подходы к диагностике и перспективные направления антифибротической терапии.

Ключевые слова: Болезнь Крона, кишечный фиброз, стеноз, мезенхимальные клетки, TGF- β 1, миофибробласты, самоподдерживающийся фиброз, антифибротическая терапия.

I. Введение

1. Определение болезни Крона (согласно современным представлениям)

Болезнь Крона (БК) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся трансмуральным поражением, сегментарностью воспалительных изменений и формированием гранулем. Трансмуральный характер воспаления является ключевым фактором, предрасполагающим к развитию фиброзных стенозов – наиболее тяжелого осложнения БК [7].

2. Актуальность проблемы кишечного фиброза

Фибростенозирующий фенотип при БК представляет собой серьезную клиническую проблему. Не менее 10% пациентов уже на момент установки диагноза имеют фибростенозирующую форму заболевания. В целом фиброз кишечника приводит к формированию стриктур у 30-50% пациентов с БК, причем около 80% из них требуют хирургического вмешательства [7,11]. Несмотря на значительные успехи в противовоспалительной терапии за последние два десятилетия, частота хирургических вмешательств по поводу фиброзных стриктур остается стабильно высокой. Исследования показывают, что в течение 10-20 лет после постановки диагноза до 70% пациентов нуждаются в операции [8].

3. Цель и задачи статьи

Цель данной работы – систематизировать современные представления о патогенезе фиброза при болезни Крона, представив его как многоэтапный процесс, движимый мезенхимальными клетками, иммунными медиаторами, микросредой и биомеханическими факторами, а также проанализировать принципы диагностики и перспективные направления антифибротической терапии.

II. Этиология и факторы риска

1. Генетическая предрасположенность

Генетические факторы играют важную роль в развитии фибростенозирующих форм БК. Наиболее изученным геном является NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain



containing 2), кодирующий внутриклеточный рецептор, распознающий бактериальные мурамилдипептиды. Анализ генотип-фенотипических корреляций показал, что варианты NOD2 (включая R675W, G881R, 3020insC, R702W, G908R и 1007fs) ассоциированы со стенозирующим или пенетрирующим фенотипом БК [7]. Эти данные подтверждают роль генетически детерминированных нарушений врожденного иммунитета в патогенезе фиброза.

2. Триггерные факторы

К основным триггерным факторам развития кишечного фиброза при БК относят:

1. Микробиота и ее дисбиоз. Более чем у 50% пациентов с БК вследствие фибростеноза развивается пенетрирующее заболевание или стеноз. Современные исследования показывают, что фиброз, связанный с БК, может запускаться триггерными факторами, независимыми от воспаления, такими как дисбактериоз кишечной микробиоты [1].

2. Биомеханические факторы. Трансмуральное воспаление ассоциировано с инфильтрацией воспалительных клеток, стенозом и дилатацией кишечной стенки, что создает механический стресс. Данный стресс, в свою очередь, индуцирует экспрессию профибротических медиаторов [2].

3. Эпигенетические изменения. Установлено, что фиброзные механизмы могут эволюционировать от воспалительно-зависимой фазы к самоподдерживающейся фазе, которая может функционировать независимо от активного воспаления [7].

III. Патогенез

1. Ключевые клеточные эффекторы фиброза

1.1. Мезенхимальные клетки

Мезенхимальные клетки представляют собой гетерогенную популяцию, включающую фибробласты, миофибробласты и гладкомышечные клетки (ГМК). Фибробласты являются наиболее распространенными мезенхимальными клетками соединительной ткани. Они способны реагировать на провоспалительные медиаторы и иммунные клетки, что приводит к их активации и секреции внеклеточного матрикса (ВКМ).

Современные исследования с использованием одноядерной РНК-секвенирования (scRNA-seq) выявили различные субпопуляции фибробластов, маркируемые разными молекулярными маркерами. Интересно, что текущие данные scRNA-seq не полностью подтверждают традиционное представление о миофибробластах как главных эффекторах фиброза: другие субпопуляции фибробластов, такие как экспрессирующие FAP (fibroblast activation protein), оказались более значимым источником продукции ВКМ [7].

1.2. Гладкомышечные клетки

При стриктурообразовании при БК утолщение кишечной стенки в значительной степени обусловлено гиперплазией и гипертрофией слоя гладких мышц, а в меньшей степени – коллагеновой депозицией. Активированные ГМК не только синтезируют компоненты ВКМ, но и продуцируют факторы роста и цитокины, которые дополнительно усиливают продукцию ВКМ, стимулируют другие мезенхимальные и иммунные клетки, а также увеличивают пролиферацию ГМК за счет паракринных или аутокринных сигналов.

Особого внимания заслуживает фенотипическая модуляция ГМК: при стенозирующей БК происходит трансдифференцировка ГМК в миофибробластоподобный синтетический фенотип [3].

1.3. *Gli1*+ мезенхимальные клетки

Недавние исследования выявили новую ключевую популяцию мезенхимальных клеток, экспрессирующих *Gli1* – транскрипционный фактор, являющийся компонентом сигнального пути Hedgehog. Показано, что *Gli1*+ мезенхимальные клетки обогащены в фиброзных участках кишечника у пациентов с БК. Трассировка линии этих клеток у мышей показала их пролиферацию и приобретение миофибробластного фенотипа после хронического



колита. Абляция Gli1+ мезенхимальных клеток ослабляла выраженность кишечного фиброза. Ключевым открытием стало то, что эти клетки секретируют белок SMOC2 (SPARC Related Modular Calcium Binding 2), формируя профибротическую нишу [6].

1.4. Эпителиально-мезенхимальная трансдифференцировка

Эпителиальные или эндотелиальные клетки могут трансдифференцироваться в фибробласты посредством эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) или эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндМП). Этот процесс позволяет поляризованным клеткам приобретать мезенхимальный фенотип, усиливая миграционную способность, инвазивность и продукцию ВКМ. Исследования на клеточных культурах с использованием человеческих кишечных микроваскулярных эндотелиальных клеток (HIMES) показали, что воздействие профибротических цитокинов (TGF- β 1, IL-1 β , TNF- α) индуцирует ЭМП-подобные морфологические и фенотипические изменения. Важно отметить, что эти изменения сохранялись даже после удаления индуцирующих факторов [7].

2. Сигнальные пути и молекулярные медиаторы

2.1. TGF- β 1 как центральный профибротический фактор

TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1) является общепризнанным доминирующим профибротическим фактором роста. Его экспрессия повышена при всех фибротических заболеваниях, включая ВЗК. TGF- β 1 стимулирует фиброгенез через канонический Smad-сигнальный путь и неканонические пути, облегчая трансдифференцировку фибробластов, активацию миофибробластов, рекрутирование воспалительных клеток и продукцию профибротических медиаторов [7].

2.2. Провоспалительные цитокины с профибротическим действием

Ряд провоспалительных цитокинов также обладает значительным профибротическим потенциалом. К ним относятся TNF- α , TNF-подобный лиганд 1A (TL1A), IL-13, IL-17 и IL-11. Особый интерес представляет TL1A: пациенты с БК с более высокой экспрессией сывороточного TL1A более склонны к развитию стриктур в процессе наблюдения. Мыши с конститутивной экспрессией TL1A демонстрируют выраженный кишечный воспалительный процесс и фиброз, тогда как нейтрализация антителами к TL1A ослабляет и даже обращает вспять уже сформировавшийся фиброз [7].

2.3. Факторы роста

PDGF (platelet-derived growth factor) оказывает мощное профибротическое действие, стимулируя пролиферацию и миграцию миофибробластов, индуцируя экспрессию α -гладкомышечного актина (α -SMA) и усиливая отложение ВКМ. Клинические наблюдения показывают, что сывороточный уровень bFGF (basic fibroblast growth factor) значительно повышен у пациентов с БК с кишечными стриктурами, что убедительно указывает на роль этого фактора роста в трансмуральном фиброгенезе [7].

2.4. CTGF как интегратор механического стресса

CTGF (connective tissue growth factor) играет критическую роль в фиброзе, опосредованном механическим стрессом. В экспериментальной модели TNBS-индуцированного колита у крыс, напоминающего БК, было обнаружено значительное повышение экспрессии CTGF не только в зоне воспаления, но и в дилатированном сегменте кишки, проксимальнее воспаления, где воспаление отсутствовало. Интересно, что кормление крыс только жидкой диетой для предотвращения механической дилатации блокировало экспрессию CTGF. Прямое растяжение гладкомышечных клеток толстой кишки приводило к выраженной индукции CTGF. Лечение антителами к CTGF снижало фиброз и содержание коллагена [2].

3. Самоподдерживающийся фиброз: новая парадигма

Ключевой концепцией, объясняющей резистентность фиброза к противовоспалительной терапии, является самоподдерживающийся фиброз. Согласно этой



модели, фиброз при БК проходит две стадии: воспалительно-зависимую (priming) и самоподдерживающуюся фазу, которая может функционировать независимо от активного воспаления.

Данные популяционных исследований подтверждают эту концепцию. Анализ заболеваемости с 1991 по 2014 годы показал, что, несмотря на рост использования иммуномодуляторов и биологических препаратов с одновременным снижением частоты госпитализаций и операций, частота прогрессирования фиброза не снизилась. Аналогично, европейское популяционное исследование показало, что показатели пятилетней выживаемости без операции и прогрессирования фенотипа остались такими же, как и 20 лет назад. Фиброз может достигать «точки невозврата», после которой фибротический процесс становится самоподдерживающимся и перестает отвечать на противовоспалительные вмешательства [7].

4. Роль микробиоты в фиброгенезе

Дисбиоз кишечной микробиоты рассматривается как потенциальный триггер фиброза, независимый от воспаления. Ведутся исследования по выявлению ключевых бактериальных белков, присутствующих в фиброзной ткани кишечника, и определению клеточных типов и молекулярных путей, на которые влияют специфические бактериальные факторы [1].

5. Системные проявления и органные последствия

Фибростенозирующий фенотип БК характеризуется следующими патофизиологическими последствиями:

- Кишечная непроходимость. Формирование стриктуры приводит к частичной или полной обструкции кишечника с развитием характерной клинической симптоматики: схваткообразные боли в животе, вздутие, тошнота, рвота, запоры.
- Нарушение всасывания. Стенозирование кишки сопровождается нарушением пассажа кишечного содержимого и может приводить к синдрому мальабсорбции, особенно при локализации стриктуры в тонкой кишке.
- Формирование свищей. Сочетание фиброза с пенетрирующим фенотипом может приводить к образованию внутренних и наружных свищей, что значительно ухудшает прогноз.

IV. Диагностика

1. Методы визуализации

Современная диагностика кишечного фиброза при БК базируется на следующих методах:

- Радиомическая модель (РМ) на основе энтерографии с помощью компьютерной томографии (КТЭ) для определения степени фиброза кишечника при БК [10].
- КТ-энтерография – позволяет оценить толщину кишечной стенки, наличие стриктур и престенотической дилатации.
- МР-энтерография – метод выбора для оценки активности воспаления и фиброза, обладает лучшим мягкотканым контрастированием по сравнению с КТ.
- УЗИ с контрастированием – неинвазивный метод, позволяющий оценить перфузию кишечной стенки.
- Капсульная эндоскопия – для оценки поражения тонкой кишки.

2. Новые методы

Разрабатываются новые методы визуализации фиброза, в частности FAP1-ПЭТ/КТ (fibroblast activation protein inhibitor PET/CT). FAP1 представляет собой «краситель», который связывается с активированными фибробластами. Наличие и количество FAP1 в области рубцов позволяют выявлять раннее рубцевание и отслеживать прогрессирующее повреждение кишечника [8].



3. Биомаркеры

С развитием молекулярной диагностики появилась возможность использования биомаркеров. В частности, уровень SMOС2 в тканевых образцах и плазме крови пациентов с БК с кишечным фиброзом может служить прогностическим биомаркером послеоперационного рецидива и потенциальной терапевтической мишенью [6].

V. Принципы патогенетической терапии

1. Современные терапевтические стратегии с позиций патогенеза

1.1. Ограниченная эффективность противовоспалительной терапии

Важнейшим клиническим выводом из современных представлений о патогенезе фиброза является ограниченная эффективность стандартной противовоспалительной терапии в отношении уже сформировавшегося фиброза. Как показано выше, фиброз может становиться самоподдерживающимся и не отвечать на противовоспалительные препараты, включая биологические [7].

1.2. Антифибротические препараты в разработке

MBF-118 – первый в своем классе пероральный препарат, действующий как частичный агонист PPAR γ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом гамма), обладающий как антифибротическими, так и противовоспалительными свойствами. Препарат прошел фазу IIa клинических исследований у пациентов с БК с подтвержденными стриктурами. Исследование продемонстрировало хорошую переносимость, а также качественные улучшения характеристик стриктур у некоторых пациентов. Препарат получил финансирование от Crohn's & Colitis Foundation для подготовки к полноценному плацебо-контролируемому исследованию фазы II [4, 5].

1.3. Репозиционирование препаратов

Интересным направлением является изучение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (MRA), таких как спиронолактон и эплеренон. Эти препараты продемонстрировали антифибротические свойства в доклинических исследованиях. В ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных TriNetX (включающей более 120 миллионов пациентов) показано, что пациенты с БК, получающие MRA, реже нуждались в хирургических вмешательствах (OR 0,59, 95% ДИ 0,49-0,71), реже использовали стероиды (OR 0,83, 95% ДИ 0,78-0,89), а также реже имели кишечные стриктуры (OR 0,70, 95% ДИ 0,60-0,81) [9].

2. Перспективные направления

К перспективным направлениям терапии кишечного фиброза при БК относятся [2, 6, 7]:

- Таргетная терапия мезенхимальных клеток: ингибирование Gli1+ клеток, нейтрализация SMOС2.
- Блокада CTGF: антитела к CTGF продемонстрировали эффективность в доклинических моделях [2].
- Модуляция сигнального пути TGF- β 1/Smad.
- Коррекция дисбиоза микробиоты – разработка методов, направленных на устранение бактериальных триггеров фиброза [1].
- Ингибиторы TLR (Toll-подобных рецепторов) и других компонентов врожденного иммунитета.

VI. Осложнения и прогноз

1. Осложнения

Основными осложнениями фиброstenозирующей формы БК являются:

- Тонкокишечная непроходимость (частичная или полная)
- Формирование свищей при сочетании со stenозирующим фенотипом
- Перфорация кишечника (редко при изолированном фиброзе)



- Нутритивная недостаточность вследствие стеноза тонкой кишки
- Постоперационный рецидив стриктуры (частота рецидивов остается высокой)

2. Исходы и прогноз

Факторами неблагоприятного прогноза являются раннее развитие стриктур, множественный характер стенозов, отсутствие ответа на противовоспалительную терапию, а также наличие свищевых осложнений. Хирургическое лечение (стриктуропластика или резекция кишки) остается основным методом устранения клинически значимых стриктур, однако не предотвращает рецидивов.

VII. Заключение

Кишечный фиброз при болезни Крона представляет собой сложный, многоуровневый патофизиологический процесс, выходящий далеко за рамки простого исхода хронического воспаления. Как показано в данном обзоре, в его основе лежит интеграция сигнальных путей TGF- β 1, CTGF, TLR1A, активности гетерогенных популяций мезенхимальных клеток (включая ГМК и Gli1+ клетки), биомеханических факторов, генетической предрасположенности (NOD2) и дисбиоза микробиоты [1-3, 6, 7, 9].

Ключевым открытием последних лет стала концепция самоподдерживающегося фиброза, объясняющая, почему противовоспалительная терапия, включая самые современные биологические препараты, не способна остановить прогрессирование фиброза после достижения «точки невозврата» [7]. Это фундаментальное понимание обосновывает переход от сугубо противовоспалительной стратегии к разработке и внедрению специфических антифибротических препаратов.

В этом контексте особую значимость приобретают клинические исследования новых соединений, таких как MBF-118 (частичный агонист PPAR γ) [4, 5], а также репозиционирование уже известных препаратов (антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [9]. Разработка неинвазивных методов диагностики активности фиброза, включая FAPI-ПЭТ/КТ [8] и жидкостные биомаркеры (например, SMOC2) [6], является необходимым условием для успешного внедрения антифибротической терапии в клиническую практику. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов кишечного фиброза остается фундаментом для разработки эффективных мер профилактики и лечения этого тяжелого осложнения болезни Крона.

Список литературы:

1. Danese S., et al. Microbial influence on intestinal fibrosis and associated immune microenvironment in Crohn's disease: clinical trial registry NCT06720961. 2024 [cited 2026 May 20] URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT06720961>
2. Lin Y.M., et al. Mechanical stress-induced connective tissue growth factor plays a critical role in intestinal fibrosis in Crohn's-like colitis // American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2024. – Vol. 327, No. 2. – P. G295–G305. – DOI: 10.1152/ajpgi.00123.2024.
3. Kalafateli M., et al. New insights into the pathogenesis of intestinal fibrosis in inflammatory bowel diseases: focusing on intestinal smooth muscle cells // Inflammatory Bowel Diseases. – 2025. – Vol. 31, No. 2. – P. 579–592. – DOI: 10.1093/ibd/izae292.
4. Medibiofarma. Safety and efficacy of MBF-118 in patients with Crohn's disease: clinical trial NCT05940558. 2024 [cited 2026 May 20] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05940558>
5. Medibiofarma receives 2nd funding award from the Crohn's & Colitis Foundation to support development of a new antifibrotic therapy // Biotech Spain. 2025 [cited 2026 May 20] URL: <https://biotech-spain.com>



6. Gli1+ mesenchymal cells drive intestinal fibrogenesis by secreting SMOC2: a biomarker and therapeutic target // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2025. – Vol. 19, Suppl. 1. – P. i220–i221. – DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae190.0112.

7. Beyond inflammation: what drives the self-perpetuating cycle of fibrosis in IBD? // *Annals of Medicine*. – 2025. – Vol. 57, No. 1. – P. 2581923. – DOI: 10.1080/07853890.2025.2581923.

8. FATE-CD: FAPI-based imaging to identify fibrotic Crohn's disease: clinical trial NCT07152431. 2025 [cited 2026 May 20] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT07152431>

9. Saadeh M., et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use is associated with improved clinical outcomes in Crohn's disease // *American Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 120, No. 10S2. – P. S354. – DOI: 10.14309/01.ajg.0001134052.74847.f6.

10. Li X, Liang D, Meng J, et al. Development and Validation of a Novel Computed-Tomography Enterography Radiomic Approach for Characterization of Intestinal Fibrosis in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2303-2316.e11. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.027.

11. Исаев ГБ, Керимова ТМ. Качество жизни пациентов, перенесших субтотальную колэктомию по поводу хронического колостаза. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(1):86-89.

