

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107

Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита*

Никитин А. В.^{1,2}, Хавкин А. И.¹, Скворцова Т. А.¹, Волынец Г. В.¹, Атамеева А. О.²¹ РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, дом 2.² Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ гор. Москвы, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок 1/9

Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis*

A. V. Nikitin^{1,2}, A. I. Khavkin¹, T. A. Skvortsova¹, G. V. Volynets¹, A. O. Atameeva²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, st. Taldomskaya, Building 2² Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow Department of Health, 119049 Moscow, 4th Dobryninsky Lane 1/9, Building 17

Для цитирования: Никитин А. В., Хавкин А. И., Скворцова Т. А., Волынец Г. В., Атамеева А. О. Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;177(5): 104–107. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107

For citation: Nikitin A. V., Khavkin A. I., Skvortsova T. A., Volynets G. V., Atameeva A. O. Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;177(5): 104–107. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107

✉ Corresponding author:

Хавкин Анатолий Ильич
Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Никитин Артём Вячеславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник ОСП НИКИ педиатрии им. Академика Ю. Е. Вельтищева

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

Скворцова Тамара Андреевна, к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог ДЗМ; доцент кафедры гастроэнтерологии

Волынец Галина Васильевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

Атамеева Анастасия Олеговна, клинический ординатор

Artem V. Nikitin, MD, PhD, assistant of department of gastroenterology; doctor department of gastroenterology; ORCID: 0000-0001-8837-9243

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr Sci, professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Senior Researcher, Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Tamara A. Skvortsova, MD, Head of the Department of Gastroenterology; chief freelance children's specialist-gastroenterologist HCM; Associate Professor, Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0002-6525-8665

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr Sci, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0002-5413-9599

Anastasiya O. Atameeva, Intern; ORCID: 0000-0002-5091-0219

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Резюме

Представлен клинический случай сочетания язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита у двенадцатилетнего ребёнка. Уникальность клинического наблюдения заключается в нетипичном начале язвенного колита в виде жалоб на слабость и головную боль, а также выявленную анемию 3 степени тяжести. Важно, что у ребенка отсутствовали диарея, кровь в кале, тенезмы, потери массы тела, лихорадка. Из наиболее характерных признаков поражения печени отмечался только зуд кожи нижних конечностей. В результате у ребёнка был выявлен цирроз печени в исходе внекишечного проявления язвенного колита — первичного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: язвенный колит, первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, внекишечные проявления ВЗК

Summary

A clinical case of a combination of ulcerative colitis with cirrhosis in the outcome of primary sclerosing cholangitis in a twelve-year-old child is presented. The uniqueness of the clinical observation lies in the atypical onset of ulcerative colitis in the form of complaints of weakness and headache, as well as detected anemia of 3 severity. It is important that the child lacked diarrhea, blood in the stool, tenesmus, weight loss, and fever. Of the most characteristic signs of liver damage, only itching of the skin of the lower extremities was noted. As a result, the child was diagnosed with cirrhosis of the liver at the end of the extraintestinal manifestation of ulcerative colitis — primary sclerosing cholangitis.

Keywords: ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, cirrhosis, extraintestinal manifestations of IBD

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся наличием диффузного воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки. [1]. Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе и ЯК, не установлена. К факторам риска развития заболевания относят генетическую предрасположенность, дефект врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение кишечной микрофлоры со снижением доли анаэробных бактерий. Обычно заболевание начинается с поражения прямой кишки (дистальный колит), затем воспалительный процесс распространяется по восходящей на остальные отделы толстой кишки.

Примерно в 80% случаев воспалительный процесс поражает толстую кишку только до селезеночного изгиба (левосторонний колит). У остальных больных поражение распространяется на поперечно-ободочную, а затем и на восходящую кишку (субтотальный или тотальный колит). В России заболеваемость язвенным колитом составляет 2–3 случая на 100 тыс. жителей, что существенно ниже, чем в других странах Европы и в США. В связи с улучшением диагностических возможностей, в последнее время отмечается значительное увеличение частоты регистрации ЯК.

ЯК манифестирует чаще в молодом возрасте. 20–25% всех случаев язвенного колита возникают у лиц в возрасте 20 лет или моложе. Язвенный колит редко встречается у лиц моложе 10 лет

и распространенность его в детском возрасте составляет 2:100000. Отмечаются два пика заболеваемости – в 15–25 и в 55–65 лет. Для определения ремиссии, степени активности ЯК, а также ответ на проводимую терапию используют педиатрический индекс активности ЯК Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI).

Клиника язвенного колита отличается полиморфизмом, зависит от остроты течения и тяжести процесса. К типичным клиническим симптомам относятся диарея, кровь в кале, ночная дефекация, тенезмы, потеря массы тела, лихорадка, анемия. Характерным для заболевания являются системные и внекишечные проявления [2]. К ним относят: артриты, поражения кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), слизистых (афтозный стоматит, хейлит, трещины полости рта [3]), глаз (увеит, ирит, иридоциклит), первичный склерозирующий холангит, холелитиаз, стеатоз печени, тромбоз периферических вен, амилоидоз. К системным проявлениям относится лихорадка, лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня острофазных белков – С-реактивного белка, фибриногена, серомукоида.

Диагностика ЯК основывается в основном на эндоскопическом исследовании, при этом эндоскопическая картина характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки, ее зернистостью, легкой травматизацией и кровоточивостью, эрозиями и язвами. [4–6].

Клинический случай

Пациентка К. в возрасте 12 лет поступила в приемное отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с жалобами на головные боли. Из анамнеза известно, что ребенок рос и развивался соответственно возрасту, профилактические прививки по возрасту, аллергоанамнез не отягощен, контактов с инфекционными больными ребенок не имел.

Со слов мамы ребенка с декабря 2018 года девочку беспокоили головные боли, с сентября 2018 года зуд кожи нижних конечностей. С данными жалобами пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, где зуд кожи был расценен как неврогенный, была сдана гемограмма, по результатам которой было выявлено значительное снижение гемоглобина до 67 г/л. Ребенок госпитализирован в приемное отделение МДГКБ, затем в отделение гематологии для уточнения генеза анемии и выработки дальнейшей тактики терапии. По результатам лабораторных исследований была выявлена гипохромная, микроцитарная анемия III степени. При осмотре отмечалась выраженная гепатоспленомегалия, в связи с чем ребенок был переведен в гастроэнтерологическое отделение.

В декабре 2018 года при проведении комплексного стационарного обследования в гастроэнтерологическом отделении в общем анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 76,0 г/л (норма 110,0–150,0), лейкоцитарная формула без

изменений, СОЭ 155 мм/час (при норме <20 мм/час), анизоцитоз, гипохромия, микроцитоз. В биохимическом анализе крови – гипоальбуминемия – 25,50 г/л при норме 35–52 г/л (в связи с чем проводилась трансфузия альбумина), повышение СРБ 0,0055 г/л (норма до 0,0050), умеренное повышение маркера цитолитической активности: аспаратаминотрансфераза (АСТ) 86,3 Ед/л (при норме 8–45 ед/л), синдромом холестаза, иммунологическая активность в виде повышения IgA 698,00 мг/дл (норма 25,00–148,00), отмечалось нарушение обмена железа: сывороточное железо 3,20 мкмоль/л (норма 9,00–21,50), повышение НЖСС 74,20 мкмоль/л (норма 27,00–63,00), снижение коэффициента насыщения трансферрина железом 4,16% (норма 15,00–45,00). Поскольку был выявлен железодефицитный характер анемии, назначен курс противоанемической терапии препаратами Fe. При исследовании гемостаза выявлена склонность к коагулопатии: процент активности протромбина по Квику 59,6% (норма 70,0–140,0), за счет дефицита витамин-К зависимых факторов свертывания в крови, в связи с чем назначены дотации витамина К в инъекционной форме.

В плановом порядке было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по результатам которого визуализировано: утолщенные стенки толстой кишки на всем протяжении, максимально в поперечно-ободочном отделе до

8 мм, дифференцировка слоев нечеткая, сосудистый рисунок на отдельных участках умеренно усилен, гаустрация достоверно не прослеживается; лимфоузлы в воротах печени до 18x9 мм, множественные мезентериальные до 14x7мм; правая доля печени 154 мм, левая 87 мм, 1 сегмент 35 мм, край печени закруглен, выступает из-под реберной дуги на 6 см; размеры селезенки 200x64 мм, расширение просвета ствола воротной вены до 13 мм, множественные извитые венозные сосуды по ходу ветвей воротной вены; селезеночная вена расширена до 10 мм, имеет извитой ход. Был сделан вывод о наличии у ребенка внутрипеченочной портальной гипертензии, гепатоспленомегалии, абдоминальной лимфаденопатии, диффузных изменений паренхимы печени, панколита.

Учитывая наличие портальной гипертензии была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), по результатам которой выявлены расширенные вены пищевода 3–4 степени. (Рис. 1)

При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастным усилением определялось отсутствие гаустрации ободочной и сигмовидной кишок, стенка неравномерно накапливала контрастное вещество, утолщена до 5–7 мм с неровными контурами и признаками инфильтрации по контуру, на всем протяжении брюшной полости отмечались множественные лимфоузлы; значительное расширение вен портальной системы, включая саму портальную вену – до 15 мм, и системы ее коллатералей: в передней брюшной стенке – до 5 мм, вены пищевода – до 4 мм, в области ворот печени до 6–7 мм, селезеночная вена – до 12 мм, брыжеечные вены – до 7–8 мм. Печень равномерно увеличена (нижний край на 50 мм ниже реберной дуги). Отмечалась неравномерность накопления контрастного вещества с множественными участками замедления. Селезенка увеличена в размерах до 180x120x62 мм).

В связи с отказом законного представителя ребенка от колоноскопии, была проведена ректороманоскопия со взятием биопсии слизистой ректосигмоидного отдела, по результатам которой выявлена гиперемия слизистой сигмовидной кишки, её отёчность, смазанность сосудистого рисунка. Определялся трансмукозальный лимфоплазмозитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов, которые формировали обширные эрозии, выраженная деформация крипт. Признаки активного эрозивного сигмоидита.

Учитывая наличие анемии по данным лабораторных исследований, изменения по данным ультразвукового обследования и компьютерной томографии органов брюшной полости, а также наличие эрозивного сигмоидита по результатам ректороманоскопии, у пациентки с целью определения воспалительного заболевания кишечника и его дифференцирования принято решение о проведении колоноскопии со взятием каскадной биопсии из осмотренных отделов кишечника. От проведения данного исследования законный представитель ребенка повторно отказался.

При проведении повторного исследования гемостаза на фоне терапии витамином К – отмечалась выраженная положительная динамика в виде

повышения процента активности протромбина по Квику до 71,9% (при норме 70–140%), а также повышение уровня гемоглобина до 107 г/л (при норме 110–150 г/л), что свидетельствовало о положительном эффекте от терапии препаратами железа.

Таким образом, у пациентки был выявлен: Язвенный колит в сочетании с фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени, что в сочетании с лабораторными методами исследования можно трактовать как цирроз печени, субкомпенсированный, функциональный класс В по Чайлд-Пью.

Ребенку была назначена базисная противовоспалительная терапия препаратом 5-АСК (месалазин в дозе 50 мг/кг/сут), а также гепатотропная терапия. Для дальнейшего амбулаторного лечения было рекомендовано обследование в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова в связи с развитием у пациентки цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита с целью рассмотрения вопроса о проведении трансплантации печени как единственного радикально эффективного метода лечения. Также назначена длительная противовоспалительная терапия препаратом 5-АСК в прежней дозировке, гепатопротективная и гемостатическая терапия.

В октябре 2019 года со слов ребенка отмечалась рецидивирующая фебрильная лихорадка, которая купировалась самостоятельно, а также головная боль. С данными жалобами пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства, где по результатам лабораторных исследований была выявлена тромбоцитопения до $100 \times 10^9/\text{л}$. В связи с этим ребенок был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение МДГКБ для проведения колоноскопии со взятием каскадной биопсии из осмотренных отделов кишечника. При проведении данного исследования в просвете толстого кишечника и в дистальных отделах подвздошной кишки была выявлена неяркая гиперемия и отечность поперечного и нисходящего отдела ободочной кишки со смазанным сосудистым рисунком. (рис. 3)

Также в данную госпитализацию повторно было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по результатам которого эхографических признаков панколита и абдоминальной лимфаденопатии выявлено не было, что свидетельствовало об эффективности противовоспалительной терапии. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием была выявлена МР-картина структурных изменений печени, множественными косвенными признаками портальной гипертензии и холангита, спленомегалии (размеры печени 168x213 мм, контуры неровные за счет неравномерно выраженной бугристости, структура печени неоднородна за счет неравномерного уменьшения объема и снижения интенсивности МР-сигнала от стромы паренхимы левой и правой долей печени). При МРХПГ отмечалась неравномерность просветов внутрипеченочных желчных каналов в виде локальных расширений до 2–3 мм и умеренно выраженной извитости; общий печеночный проток был сужен до 2–3 мм; отмечены расширенный просвет и извитость портальной

вены до 20 мм, селезеночной вены до 15–16 мм; селезенка равномерно увеличена до 200x149x67мм).

В общем анализе крови была выявлена тромбоцитопения $71 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула без изменений, СОЭ 75 мм/час (при норме <20 мм/час), гемоглобин 116 г/л (при норме $110\text{--}150$ г/л). В биохимическом анализе крови повышены маркеры цитолитической активности: аспаратаминотрансфераза (АСТ) 100,5 Ед/л (при норме $8\text{--}45$ Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) 45,80 Ед/л (при норме $7\text{--}34$ Ед/л), признаки холестаза -ГГТП 69 Ед/л (при норме $4,00\text{--}24,00$ Ед/л), щелочная фосфатаза 270 Ед/л (норма $50\text{--}162$ Ед/л), уровень сывороточного железа $17,40$ мкмоль/л (норма $9,00\text{--}21,50$), повышение СРБ $0,0053$ г/л (норма до $0,0050$), гипоальбуминемия ($36,8$ г/л (норма $35\text{--}52$ г/л)). При исследовании гемостаза выявлена склонность к коагулопатии: процент активности протромбина по Квику 75% (норма $77,0\text{--}120,0$).

По результатам патогистологического исследования биоптата слизистой оболочки толстой кишки выявлено: лимфоплазмоцитарная инфильтрация с небольшой примесью эозинофильных гранулоцитов, в собственной пластинке трансмукозальная

лимфоплазмоцитарная инфильтрация с формированием криптитов и неполных эрозий. Встречаются гиперплазированные лимфатические фолликулы. Морфологическая картина соответствовала неспецифическому язвенному колиту минимальной степени активности.

Учитывая данные анамнеза, результаты клинико-лабораторных исследований, патоморфологического исследования и инструментальных обследований пациентке был выставлен диагноз: K51.0 Неспецифический язвенный колит, распространенный, низкой степени активности, неполная ремиссия; K74.6 Цирроз печени, субкомпенсированный, функциональный класс В по Чайлд-Пью в исходе первичного склерозирующего холангита; K76.6 Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 3–4 степени без угрозы кровотечения.

Назначена базисная противовоспалительная терапия препаратом 5-АСК (месалазин в дозе 50 мг/кг/сут), гепатопротективная терапия, щадящая диета. Ребенок был выписан домой под наблюдение врача-педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства.

Заключение

На фоне проводимой консервативной терапии, которая является основным методом лечения данного заболевания, отмечалась положительная динамика в виде исчезновения болей в животе, улучшения в лабораторных анализах в виде нормализации уровня гемоглобина и сывороточного железа до возрастной нормы, снижения СОЭ, снижения уровня СРБ, повышение процента активности протромбина по Квику.

Уникальность представленного клинического наблюдения заключается в нетипичном начале течения язвенного колита в виде наличия неспецифических жалоб на слабость и головную боль, а также выявленную анемию 3 степени тяжести. При этом у ребенка отсутствовали характерные для ЯК проявления в виде диареи, крови в кале, тенезмов, потери массы тела, лихорадки. Из наиболее

характерных признаков поражения печени отмечался лишь зуд кожи нижних конечностей, при этом другие признаки, такие как желтушный оттенок склер, кожи и слизистых оболочек, боли в правом подреберье отсутствовали.

В результате проведения комплексного обследования у пациентки был диагностирован цирроз печени в исходе внекишечного проявления язвенного колита – первичного склерозирующего холангита – тяжелого прогрессирующего хронического холестатического заболевания печени, протекающего с выраженным воспалением и фиброзом желчных протоков. Данный клинический случай говорит о необходимости настороженности в отношении диагностики ЯК и цирроза печени вследствие развития внекишечных проявлений.

Литература | References

1. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. // РЖГГК он-лайн – www.gastro-j.ru.
Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. RZHGGK on-line – www.gastro-j.ru.
2. Клинический протокол Язвенный колит (неспецифический язвенный колит). Болезнь Крона.// РЦРЗ – www.rcrz.kz
Clinical protocol Ulcerative colitis (ulcerative colitis). Crohn's disease. RCH – www.rcrz.kz
3. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, Petrucci M (2019). Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Pubmed* 2019 Jul 15;9(3). pii: E77. DOI: 10.3390/diagnostics9030077.
4. Li M, Liu Y, Cui J, Qin H, Shi Y, Zhang S, Zhao Y. (2019). Ulcerative colitis with mucosal lesions in duodenum: Two case reports. *Pubmed* 2019 Apr;98(14): e15035. doi:10.1097/MD.00000000000015035.
5. Huang Y, Chen Z (2016). Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Pubmed* 2016 Jun 15;8(6):2490–7. eCollection 2016
6. Бельмер С.В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И. Болезни кишечника у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2018; том 1: 436 с.
Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I. Bowel disease in children. Moscow, Publishing House MEDPRAKTIKA-M. 2018, vol. 1, 436 p.

К статье

Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита (стр. 104–107)

To article

Combination of ulcerative colitis with cirrhosis of the liver in the outcome of primary sclerosing cholangitis (p. 104–107)

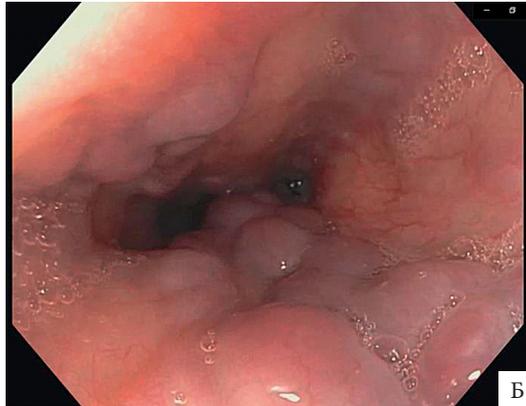


Рисунок 1.
Варикозно-расширенные
вены пищевода 3–4 степени.

Figure 1.
Varicose veins of the esophagus 3–4 degrees.

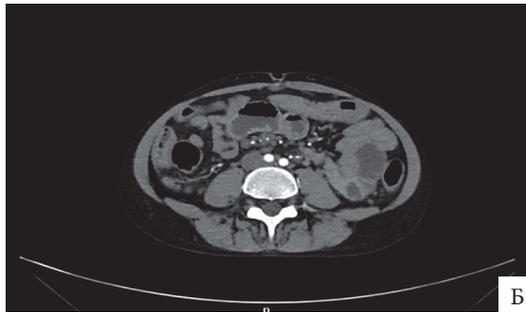
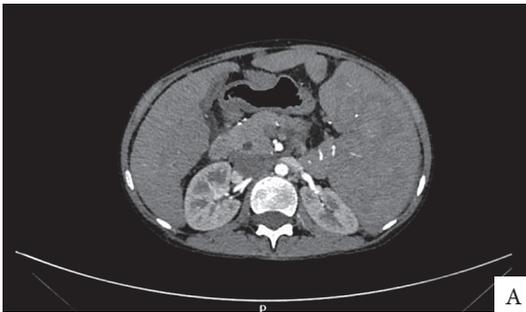


Рисунок 2.
КТ-картина панкреолита,
лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, декомпенсированной портальной гипертензии.

Figure 2.
CT scan of pancolitis, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, decompensated portal hypertension.

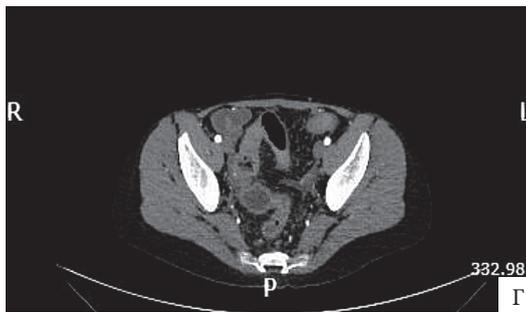


Рисунок 3.
Катаральный колит.

Figure 3.
Catarrhal colitis.

