



EDN: YEJGKE

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-156-160>

## Коморбидность неопределенного (недифференцированного) колита с целиакией и внекишечными проявлениями

Кудишина М. М., Козлова И. В., Быкова А. П.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул., 112, Россия

**Для цитирования:** Кудишина М. М., Козлова И. В., Быкова А. П. Коморбидность неопределенного (недифференцированного) колита с целиакией и внекишечными проявлениями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 156–160. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-156-160

✉ Для переписки:

**Быкова Анна Павловна**

*Vulpesruber@yandex.ru*

**Кудишина Мария Михайловна**, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

**Козлова Ирина Вадимовна**, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, профессор, д.м.н.

**Быкова Анна Павловна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, к.м.н.

### Резюме

В статье представлен клинический случай сочетания целиакии с установлением диагноза во взрослом периоде и воспалительного заболевания кишечника, которое в дебюте имело фенотип язвенного колита и трансформировалось при наблюдении в неопределенный (недифференцированный) колит. Гастроэнтерологическая патология сопровождалась надпочечниковой недостаточностью и демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, что, согласно литературным данным, может рассматриваться как внекишечные проявления аутоиммунных заболеваний кишечника.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-156-160>

# Comorbidity of indeterminate colitis with celiac disease and extra-intestinal manifestations

M. M. Kudishina, I. V. Kozlova, A. P. Bykova

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

**For citation:** Kudishina M. M., Kozlova I. V., Bykova A. P. Comorbidity of indeterminate colitis with celiac disease and extra-intestinal manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 156–160. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-156-160

**Mariya M. Kudishina**, assistant of department of therapy, gastroenterology and pulmonology; ORCID: 0000-0001-8361-3846, Scopus Author ID: 57219598105

**Irina V. Kozlova**, chief of Department of therapy, gastroenterology and pulmonology, Professor, Ph. D. of medical sciences; ORCID: 0000-0002-5056-4504, Scopus Author ID: 7102626490

**Anna P. Bykova**, Assistant professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Ph. D. of medical sciences; ORCID: 0000-0002-9421-5146, Scopus Author ID: 57190664726

✉ Corresponding author:

**Anna P. Bykova**

Vulpesruber@yandex.ru

## Summary

The article presents a clinical case of a combination of celiac disease with diagnosis in the adult period and inflammatory bowel disease, which had the phenotype of ulcerative colitis in its debut and transformed into indeterminate colitis during observation. Gastroenterological pathology was accompanied by adrenal insufficiency and demyelinating disease of the central nervous system, which can be considered as extra-intestinal manifestations of autoimmune intestinal diseases according to literature data.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и целиакия – два наиболее распространенных иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта [1]. У пациентов с ВЗК имеется повышенный риск развития целиакии в сравнении с общей популяцией, равно как и риск развития ВЗК при целиакии выше, чем в группе условно здоровых лиц [2, 3]. Считается, что оба заболевания развиваются у генетически предрасположенных пациентов в результате взаимодействия определенных внешних факторов, которые провоцируют измененный иммунологический ответ [4]. Имеются разноречивые наблюдения о частоте ассоциации целиакии с разными вариантами ВЗК. Так в работе Yang A с соавт. (2005) скорректированный коэффициент распространенности БК был в два раза выше, чем при ЯК: 8,49 и 3,56 соответственно [5].

В исследовании Casella G с соавт. (2015) серологические и морфологические маркеры глютенной энтеропатии регистрировались чаще при ЯК [6]. Есть основания полагать, что сочетание целиакии и ВЗК взаимоусугубляет их течение. У пациентов с целиакией и ЯК чаще диагностируют панколит, при сочетании с БК – стенозирующий фенотип заболевания и атипичную локализацию заболевания [1, 7]. Частота и спектр аутоиммунных внекишечных проявлений потенциально выше у коморбидного пациента [1]. Вместе с тем, примерно у 10–15% взрослых пациентов невозможно провести дифференциальный диагноз между ЯК и БК, используя весь арсенал современных диагностических методов [8]. В таких ситуациях устанавливается диагноз неопределенный (недифференцированный, неуточненный) колит [8, 9].

## Приводим собственное наблюдение

Пациентка К., 40 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение 5 городской клинической больницы № 5 (СГКБ № 5) с жалобами на боли в нижних отделах живота, уменьшающиеся после акта дефекации, вздутие живота, тошноту, ложные позывы на дефекацию, стул 1 раз в 3–4 суток. Считает себя больной с 2013 года, когда впервые в жизни стал беспокоить жидкий стул до 3–4 раз в сутки, общая слабость, повышенная

утомляемость. Обращалась к гастроэнтерологу по месту жительства, была исключена инфекционная природа диареи. В дальнейшем была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение СГКБ № 5. По результатам проведенного обследования был установлен диагноз целиакия. Выписана с улучшением, придерживалась диеты. В последующем при соблюдении аглютеновой диеты чувствовала себя удовлетворительно, при

нарушение диетических рекомендаций отмечала послабление стула до 2–3 раз в сутки без видимых патологических примесей.

Одновременно с гастроэнтерологическими нарушениями с 2013 года у пациентки случались немотивированные эпизоды гипотонии до 80 и 40 мм рт.ст., сопровождающиеся неукротимой рвотой, профузной диареей без видимых патологических примесей. Отмечала похудение на 12 кг за 6 месяцев. В этот же период времени у пациентки отмечались нарушения координации, динамическая атаксия. При обследовании в многопрофильном стационаре (выписки не были предоставлены) определено снижение концентрации кортизола сыворотки крови до 58 нм/л (норма 166–507 нмоль/л). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства отсутствовала визуализация надпочечников. У пациентки диагностирована первичная хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, тяжелая форма, стадия декомпенсации обменных процессов. Неврологами диагностировано демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, нижний спастический парализ с координаторными нарушениями. Терапия гидрокортизоном не дала эффекта, были назначены преднизолон 20 мг и флудрокортизон 100 мг ежедневно, которые принимает по настоящее время. С 2014 года пациентка не наблюдалась у гастроэнтеролога, эндокринолога, невролога.

Летом 2020 года на фоне нарушения аглютенной диеты появились боли в нижних отделах живота, кашицеобразный стул максимально до 10 раз в сутки с примесью крови и слизи, тенезмы преимущественно в ночные часы. Обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. Амбулаторно выполнена илеоколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (ТОПК). По результатам обследования выявлены признаки колодискинезии по смешанному типу, эрозивно-геморрагический проктит, сужение просвета кишечника на всем протяжении, долихосигма, геморрой 2 степени в фазе ремиссии. Взята биопсия с измененных участков прямой кишки. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты слизистой толстой кишки с эрозиями, диффузной лимфоидной инфильтрацией, с единичными лейкоцитами и крипт-абсцессами. Верифицирован язвенный колит, эрозивно-геморрагический проктит. На фоне назначенного лечения препаратами 5-аминосалициловой кислоты (АСК), фолиевой кислотой, ферментными препаратами, спазмолитическими средствами, соблюдения аглютенной диеты наблюдалась положительная динамика. После нормализации частоты и формы стула, купирования абдоминальной боли пациентке было рекомендовано принимать 5-АСК 4 г в сутки совместно с фолиевой кислотой длительно.

С ноября 2020 пациентка начала нерегулярно принимать назначенную терапию. В апреле 2021 года полностью прекратила прием препаратов 5-АСК в связи со стойким ухудшением

самочувствия и отсутствием обострений. В мае 2021 года возобновились боли в нижних отделах живота, уменьшающиеся после дефекации, тенезмы, стали беспокоить вздутие живота, тошнота, появилась склонность к запорам – стул 1 раз в 3–4 суток с примесью слизи и крови, на фоне чего самостоятельно принимала лактулозу 30–60 мл/сут. С данными жалобами была госпитализирована.

При объективном осмотре обращали на себя внимание гиперпигментация подмышечных впадин, ареол сосков, гениталий, индекс массы тела 19 кг/м<sup>2</sup>, АД 90 и 70 мм рт.ст., при пальпации живота слева от околопупочной области определялась вздутая напряженная кишка, болезненность в нижних отделах.

Предварительный диагноз был сформулирован следующим образом. Основное заболевание: I Язвенный колит, проктит, рецидивирующее течение, активность уточнить. II Глютеновствительная целиакия, латентная форма. Синдром нарушенного всасывания. Сопутствующие заболевания: Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, стадию компенсации обменных процессов уточнить. Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, стадия ремиссии. Нижний спастический парализ. Координационные нарушения.

В общеклиническом анализе крови Нб 120 г/л, Эр  $3,4 \times 10^{12}$ , Лейк.  $4,6 \times 10^9$ , п. – 2%, с. – 52%, э. – 1%, мон. – 7%, СОЭ – 15 мм/ч. В биохимическом исследовании крови глюкоза 4,6 ммоль/л, общий холестерин 3,6 ммоль/л, общий билирубин 12 мкмоль/л, прямой билирубин 2 мкмоль/л, ГГТП 11 ЕД/л, АЛТ 16 ЕД/л, АСТ 9 ЕД/л, ЩФ 116 ЕД/л, калий 4,08 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, кальций 2,21 ммоль/л, железо 2,2 мкмоль/л, креатинин 60 мкмоль/л. Общий анализ мочи без патологических изменений. Копрологическое исследование – лейкоциты сплошь, слизь в небольшом количестве. Фекальный кальпротектин 171 мкг/кг.

При ФГДС видимых изменений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) не обнаружено, взята биопсия из антрального отдела желудка и дистальных отделов ДПК. При гистологическом исследовании биоптата из антрального отдела желудка выявлен субатрофический гастрит с участками тонкокишечной метаплазии покровного эпителия, обострение с микроэрозиями, *H. pylori* – единичные в поле зрения; в биоптате ДПК – частичная атрофия ворсин, незначительная гиперплазия крипт. Серологические маркеры глютеновой энтеропатии – отрицательные.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена деформация желчного пузыря. Очаговые образования печени по типу кист.

При илеоколоноскопии слизистая оболочка ТОПК ярко гиперемирована, на 7 см от илеоцекального клапана (ИЦК) и проксимальнее множественные эрозии от 2 до 4 мм, ИЦК не изменен, длина толстой кишки значительно превышает среднюю

(2,3 м), тонус толстой кишки не изменен, рельеф складок обычный, просвет не сужен, слизистая оболочка толстой кишки ярко гиперемирована на протяжении 10 см от ануса, там же определяются множественные эрозии от 3 до 5 мм, внутренний геморрой вне обострения. Взята множественная биопсия с толстой и подвздошной кишки. При гистологическом исследовании илеобиоптатов выявлены хроническая язва кишки, обострение с множеством эрозий и микроабсцессов, плотная лимфоидная инфильтрация слизистой, подслизистой, мышечного слоев. В биоптате из слепой кишки – выявлен хронический колит, обострение; в биоптате из прямой кишки – хронический проктит, обострение с абсцессами слизистой, крипт-абсцессами.

Обнаруженные изменения поставили перед врачами сложную дифференциально-диагностическую задачу. С одной стороны, определялся ряд вновь обнаруженных признаков, характерных для болезни Крона – прерывистость поражения кишки, вовлечение подвздошной кишки с распространенностью морфологических изменений за пределы слизистой и подслизистой слоев кишки. Вместе с тем, сохранялся эрозивный проктит с крипт-абсцессами в колонобиоптатах, что характерно для язвенного колита. В совокупности с незначительным повышением кальпротектина кала, коморбидностью с целиакией была верифицирована болезнь Крона.

Детальный расспрос эндокринолога позволил выяснить многократные эпизоды ОРВИ с 2013 года, периодическое чувство недомогания, немотивированной слабости. Обращало внимание, что в разгар инфекционных заболеваний у пациентки отмечалась выраженная гипотензия, слабость, периодически рвота и диарея, которая купировалась при внутривенном введении преднизолона однократно в дозе 90 мг. В последующем титрование ежедневной дозы преднизолона не

проводилось. За 2021 год пациентка похудела на 4 кг без видимой причины. Был получен результат исследования крови на кортизол – выявлено снижение уровня до 75 нм/л, повышение аденокортикотропного гормона (АКТГ) до 68 пмоль/л (норма 7,2–62,6 пмоль/л). Все указанное свидетельствовало о субкомпенсации обменных процессов в рамках надпочечниковой недостаточности. Рекомендовано увеличить дозу преднизолона до 25 мг в сутки, с сохранением дозы флудрокортизон на прежнем уровне 100 мг в сутки.

Окончательный диагноз был сформулирован следующим образом: Основное заболевание: I Неопределенный (недифференцированный) колит, впервые выявленный, среднетяжелая атака, неосложненный фенотип. Терминальный илеит, эрозивная форма. Проктосигмоидит, эрозивная форма. II Глютенчувствительная целиакия, латентная форма. Синдром нарушенного всасывания I степени. III Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, в стадии обострения, с кишечной метаплазией.

Сопутствующее заболевание: Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза, тяжелая форма, стадия субкомпенсации обменных процессов. Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, стадия ремиссии. Нижний спастический парапарез. Координационные нарушения. Кисты печени. Внутренний геморрой вне обострения.

Соблюдение строгой аглютеновой диеты, с ограничением в рационе поваренной соли до 10–15 г/сут, продуктов с высоким содержанием калия, прием препарата 5-АСК 3 г в сутки совместно с фолиевой кислотой, скорректированная гормональная терапия в течение недели дали положительный эффект. Пациентку перестали беспокоить тенезмы, стул нормализовался, значительно уменьшилась абдоминальная боль, АД повысилось до 110 и 70 мм рт.ст.

## Заключение

Таким образом, описанный клинический случай является примером коморбидных состояний, а также несоответствия между тяжестью заболевания и клинической картиной. При составлении анамнеза заболевания мы столкнулись с ограничениями из-за отсутствия некоторой медицинской документации. Вместе с тем, накопленный мировой опыт позволяет рассматривать диагностированные сопутствующие заболевания как внекишечные проявления гастроэнтерологического заболевания. В пользу данной гипотезы свидетельствует совпадение дебюта кишечной, эндокринной и неврологической патологии. Нарушение функции надпочечников, как изолированное, так и в рамках аутоиммунной полигландулярной недостаточности, неврологические расстройства с координаторными расстройствами неоднократно описаны у пациентов с глютенной энтеропатией [10, 11, 12].

Отдельный интерес представляет трансформация сочетанного ВЗК из ЯК в неопределенный колит.

Клиническая эволюция неопределенного колита чаще предполагает дальнейшую реклассификацию его в ЯК, БК или снятие диагноза ВЗК на основе последующих исследований и клинических событий [13]. В приведенной истории болезни наблюдалась обратная трансформация из верифицированного ЯК в неопределенный.

Данный клинический случай ещё раз подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода, тесного сотрудничества разнопрофильных специалистов и соблюдения принципов преемственности в тактике ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями кишечника. Также продемонстрирована важность динамического наблюдения и самостоятельной терапии коморбидных состояний. Эффективность терапии ВЗК в данном случае зависела от компенсированности обменных процессов при надпочечниковой недостаточности.

## Литература | References

1. Oxford E.C., Nguyen D.D., Sauk J., et al. Impact of co-existent celiac disease on phenotype and natural history of inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1123–1129. doi:10.1038/ajg.2013.20
2. Halling M.L., Kjeldsen J., Knudsen T., et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World Journal of gastroenterology.* 2017;23:6137–6146. doi: 10.3748/wjg.v23.i33.6137
3. Shah A., Walker M., Burger D., et al. Link between celiac disease and inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology.* 2019;53:514–522. doi: 10.1097/MCG.0000000000001033
4. Bosca-Watts M.M., Minguez M., Planelles D., et al. HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):96–103. doi:10.3748/wjg.v24.i1.96
5. Yang A., Chen Y., Scherl E., et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(6):528–532.
6. Casella G., Di Bella C., Salemme M., Villanacci V., Antonelli E., Baldini V., Bassotti G. Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and inflammatory bowel disease. *Minevra Gastroenterol Dietol.* 2015;61(4):267–71.
7. Schedel J., Rockmann F., Bongartz T., Woenckhaus M., Scholmerich J., Kullmann F. Association of Crohn's disease and latent celiac disease: a case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20:376–380.
8. Guindi M., Riddell R. H. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1233–1244. doi:10.1136/jcp.2003.015214
9. Dubrova S.E., Lunina S.M., Korosteleva P.A. Difficulties of multidisciplinary diagnostics of indeterminate colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(3):207–213. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-187–3–207–213  
Дуброва С. Э., Лунина С. М., Коростелева П. А. Мультидисциплинарная диагностика неопределенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(3):207–213. doi:10.31146/1682–8658-ecg-187–3–207–213
10. Durazzo M., Ferro A., Brascugli I., Mattivi S., Fagoonee S., Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022?. *J Clin Med.* 2022;11(1):258. doi:10.3390/jcm11010258
11. Dmitrieva Y.A., Zakharova I. N. Neurologic manifestations in coeliac disease patients. *Meditsinskiy sovet.* 2017;(9):93–96. (In Russ.)  
Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н. Неврологические проявления у больных целиакией *Медицинский совет.* 2017;9:93–96.
12. Freeman H. J. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 14;22(38):8472–8479. doi: 10.3748/wjg.v22.i38.8472.
13. Venkateswaran N., Weismiller S., Clarke K. Indeterminate Colitis – Update on Treatment Options. *J Inflamm Res.* 2021;14:6383–6395. Published 2021 Nov 30. doi:10.2147/JIR.S268262