

УДК 616.361/348-002-08

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

Гордейко Татьяна Александровна
ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

Перова Татьяна Юрьевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук, профессор
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

В статье представлен клинический случай сочетанного течения язвенного колита и первичного склерозирующего холангита. Материалы отражают значимость своевременной диагностики ПСХ и приверженности пациента терапии.

Ключевые слова: ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

UDC 616.361/348-002-08

COMBINED COURSE OF ULCERATIVE COLITIS AND PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

Gordeyko Tatiana Alexandrovna
SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar

Perova Tatiana Yurievna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD, professor
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar

The article presents a clinical case of the combined course of ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. The materials reflect the importance of timely diagnosis of PSC and patient's adherence to therapy.

Key words: PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS, ULCERATIVE COLITIS, ADDITION TO THERAPY

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Наиболее частые симптомы ЯК включают кровавую диарею с тенезмами. Внекишечные системные проявления встречаются в четверти случаев ЯК и обычно сопровождают тяжелые формы болезни.

Одним из самых грозных сопутствующих аутоиммунных заболеваний, не связанных с активностью ЯК, является первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков. Отмечается их облитерация с формированием мультифокальных стриктур [2]. Первичный склерозирующий холангит имеет тенденцию к прогрессированию независимо от фазы ЯК (обострение или ремиссия) и часто определяет негативный прогноз воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) [3].

По мнению экспертов, ПСХ – недостаточно известное врачам-клиницистам заболевание, что обусловлено бессимптомным течением, а также низкой настороженностью врачей в отношении этой нозологии. Наиболее актуальными являются вопросы первичной диагностики и лечения заболевания. Доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ не существует. Симптоматическое лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с расширением желчных протоков улучшают клиническую симптоматику, лабораторные показатели у части больных. В терминальных стадиях ПСХ показана трансплантация печени [2, 3].

Частота выявления воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) при ПСХ составляет 20–98 %. С целью скрининга колоректального рака пациентам с ЯК, ассоциированным с ПСХ, рекомендовано ежегодное вы-

полнение фиброколоноскопии (ФКС) независимо от активности, протяженности и длительности ВЗК [4].

В терапии пациентов с ЯК приверженность лечению является решающим фактором. Несоблюдение режима лечения встречается у 40–60 % пациентов и оказывает существенное негативное влияние на течение заболевания [5, 6]. Пациентам с ВЗК следует разъяснять необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, поскольку соблюдение предписаний терапии существенно (в 2–2,5 раза) снижает частоту обострений, а также является методом химиопрофилактики колоректального рака [1].

Цель представленного клинического случая – актуализация информации по диагностике и лечению пациентов с язвенным колитом, ассоциированным с ПСХ, а также установление роли отсутствия приверженности пациентов в прогрессировании сложной сочетанной патологии.

Клинический случай

Пациент Д., 46 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение (ГЭТО) Краевой клинической больницы № 2 (ККБ № 2) в ноябре 2022 г. с жалобами на общую слабость, эпизодический дискомфорт в правом подреберье, снижение массы тела на 5 кг в течение последних трех месяцев.

Анамнез заболевания: с марта 2011 г. пациент отмечал послабление стула после стресса до жидкой консистенции с примесью крови до 5–7 раз в сутки (в том числе в ночные часы 1–3 раза), периодические боли в правом подреберье, слабость, недомогание. Обследовался у гастроэнтеролога амбулаторно, по выполненной ФКС установлен язвенный колит, минимальной степени активности проктит.

По результатам биохимических показателей крови у пациента выявлено: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до двух верхних границ нормы (ВГН < 40 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до трех ВГН, (ВГН < 41 ЕД/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) – до двух (ВГН < 104 ЕД/л), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) – до трех (ВГН <

61 ЕД/л). При иммунологическом обследовании выявлены перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) – положительно. Пациент был госпитализирован в ГЭТО ККБ № 2 для дообследования и лечения с подозрением на сочетание ЯК и ПСХ.

Данные УЗИ печени: признаки умеренных перипротоковых фиброзных изменений, незначительной дилатации периферических желчных протоков, лимфаденопатии в воротах печени, диффузных ее изменений. По результату ФКС установлен ЯК средней степени активности с поражением сигмовидной, прямой кишки, а пульсогемеоиндикации (ПГИ) – ЯК.

Показатели лабораторных исследований крови: в общем анализе – лейкоцитоз до двух ВГН ($\text{ВГН} < 11 \cdot 10^3/\text{мм}^3$), с умеренным сдвигом влево за счет палочкоядерных форм до двух ВГН ($\text{ВГН} < 5\%$), анемия (эритроциты – $3,1 \cdot 10^6/\text{мм}^3$, гемоглобин – 89 г/л), АЛТ и АСТ – до двух ВГН, гамма-глутамилтранспептидаза (γ -ГГТ) – до 12 ВГН, ЩФ – до 5 ВГН.

По результатам исследований был сформулирован клинический диагноз: ЯК, левостороннее поражение, среднетяжелая атака, ассоциированные с ПСХ мелких протоков. Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Назначенная медикаментозная терапия: препараты железа трехвалентного – 100 мг/сут, цианокобаламин – 500 мкг/сут, сульфасалазин – 3000 мг/сут, микроклизмы с гидрокортизоном – 125, УДХК – 1250 мг/сут (15 мг на 1 кг массы тела).

Выписан с клиническим улучшением самочувствия (уменьшение кратности стула до двух раз в сутки) и рекомендациями продолжить терапию в течение 8 нед с последующей консультацией гастроэнтеролога и решением вопроса о дальнейшей лечебной тактике.

В январе 2012 г., 2013 г. пациент проходил повторные курсы стационарного лечения в ГЭТО ККБ № 2 с диагнозом: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, с левосторонним поражением и минимальной степени

активности. Внекишечные проявления: ПСХ, сакроилеит, рентгенологически 1–2 ст. Пациент длительно соблюдал рекомендации по медикаментозному лечению, отмечал удовлетворительное самочувствие, консультировался у гастроэнтеролога амбулаторно.

В 2020 г. больной самостоятельно принял решение о снижении дозы месалазина – 1000 мг/сут и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – 750 мг/сут (10 мг на 1 кг массы тела).

С мая 2022 г. пациент отмечал появление желтушного окрашивания склер и кожных покровов.

Результаты амбулаторного обследования:

– КТ-признаки билиарной гипертензии, утолщения стенки и сужения просвета холедоха;

– фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) – эндоскопические признаки эритематозной гастропатии в антральном отделе, дуоденогастрального рефлюкса;

– фиброколоноскопия (ФКС) – эндоскопические признаки ЯК в форме тотального колита, минимальной эндоскопической активности (I по *Schroeder*);

– УЗИ органов брюшной полости (ОБП) – признаки, характерные для опухоли внепеченочных желчных протоков с высоким блоком желчеоттока и измененными лимфатическими узлами, врожденной гипоплазии правой доли печени;

– МРТ печени – признаки объемного, острого ишемического, воспалительного и/или травматического поражения органов гепатобилиарной системы не выявлены. Изменения в большей степени соответствуют проявлениям ПСХ, умеренных явлений билиарной гипертензии.

Выявлены повышенные биохимические показатели крови: АЛТ и АСТ – до двух ВГН; общий билирубин – четырех, прямой билирубин – пяти ВГН; ГГТ – до десяти; ЩФ – до четырех ВГН.

Пациент был госпитализирован в хирургическое отделение (ХО) ККБ № 2 с диагнозом: ЯК, хроническое течение, тотальное поражение ободочной кишки, легкая атака, с внекишечными проявлениями; ПСХ с поражением мелких протоков; сакроилеит, рентгенологически 1–2 ст. Необходимо исключить холангиокарциному.

Выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПТ) с браш-биопсией холедоха. Заключение: Катаральный папиллит. ЭПТ. Рентгенэндоскопическая картина может соответствовать ПСХ или холангиокарциноме. Результат браш-биопсии – стриктура дистального отдела холедоха в исходе ПСХ.

Пациент выписан с диагнозом: ЯК, хроническое течение, тотальное поражение, легкая атака, с внекишечными проявлениями; ПСХ с поражением мелких и крупных протоков, сакроилеит, рентгенологически 1–2 ст.

Лечение откорректировано, повышены дозы УДХК – 1750 мг/сут (20 мг на 1 кг массы тела) и месалазина в гранулах – 4000 мг/сут. Лабораторные показатели за время лечения нормализованы. Выписан с рекомендациями выполнять все назначения и не допускать самостоятельных снижений дозы или отмены препаратов.

Пациент чувствовал себя удовлетворительно до сентября 2022 г., когда впервые возник эпизод слабости и повышения температуры до 39 °С, он повторился через три недели. Отмечено повышение лабораторных показателей: АЛТ – до трех ВГН, общий билирубин – двух, прямой билирубин – трех, ГГТ – до пяти ВГН, ЩФ – трех ВГН.

Пациент госпитализирован в ХО ККБ № 2 с диагнозом: Холангит. Внутрипросветное образование холедоха. ПХС с поражением мелких и крупных протоков, ассоциированный с ЯК, хроническое течение, тотальное поражение, легкая атака.

Выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией конкрементов из общего желчного протока и установкой стента.

Диагноз при выписке: ПХС с поражением мелких и крупных протоков, осложненный холедохолитиазом (ЭРХПГ и ЭПТ с литоэкстракцией). Вторичный холангит. ЯК, хроническое течение, тотальное поражение, легкая атака.

По результатам УЗИ в ноябре 2022 г. – признаки ПСХ, адекватного дренирования желчных протоков, типично расположенного стента в просвете внепеченочных желчных протоков. По результатам лабораторных исследований – нормализация биохимических показателей крови, стент был удален.

Пациенту рекомендовано продолжить терапию месалазином в гранулах и УДХК пожизненно под контролем лабораторных и инструментальных исследований согласно утвержденным клиническим рекомендациям по ЯК и ПСХ.

Обсуждение

В настоящее время не существует достоверных доказательств эффективности УДХК для лечения ПСХ, однако известна большая доля пациентов, которые отвечают на терапию, в результате замедляется прогрессирование заболевания. В случае повышения уровней трансаминаз и щелочной фосфатазы показатели нормализуются, что позволяет отсрочить необходимость в эндоскопической дилатации стриктур желчных протоков.

Ряд исследований показали, что пациенты с ПСХ, у которых нормализуется уровень ЩФ в сыворотке крови, имеют лучший прогноз выживаемости [7, 8, 9, 10]. В рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов указано, что многие практикующие врачи в США и Великобритании назначают УДХК в дозе 15–20 мг на 1 кг массы тела в сутки при отсутствии данных контролируемых исследований [7]. В рассмотренном

клиническом случае пациенту была назначена УДХК – 15–20 мг на 1 кг массы тела в сутки с хорошим клиническим и лабораторным ответом. Самостоятельное снижение дозы УДХК до 10 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение двух лет привело к формированию стриктуры дистального отдела холедоха с последующим осложнением холедохолитиазом и холангитом.

В связи с быстрым прогрессированием и высоким риском осложнений необходимо применять динамическое наблюдение за пациентами с ПСХ. Десятилетняя их выживаемость составляет 65 %, а средняя продолжительность жизни (с момента установления диагноза) – примерно 25 лет. Отмечают значительные индивидуальные вариации, без трансплантации печени выживаемость составляет от 10 до 18 лет [3, 10]. Наличие доминантной стриктуры по данным ЭРХПГ закономерно снижало уровень выживаемости, а эндоскопическое лечение обеспечило положительный прогноз в этой ситуации [11, 12, 13].

Язвенный колит характеризуется хроническим прогрессирующим течением с увеличением протяженности поражения у 15,8 % пациентов в течение 9 лет наблюдения [14]. Важным фактором выживаемости является приверженность пациентов к лечению. В результате систематического обзора 17 статей за период с 1980–2008 гг., охватывающих наблюдение 4322 пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, сообщается о том, что несоблюдение режима приема пероральных препаратов варьировало от 7 до 72 %. При этом в большинстве рассмотренных исследований сообщалось об отсутствии приверженности у 30–45 % пациентов [15, 17].

Десятилетнее ретроспективное исследование в США, включавшее наблюдение за 13062 пациентами, показало, что долгосрочная приверженность к пероральному приему месалазина снижает риск обострения заболевания при ЯК. Пациенты с низким уровнем приверженности примерно в два раза чаще страдали от обострений ЯК, требующих приема высоких доз пероральных или парентеральных стероидов [16]. Низкая приверженность

терапии пероральными месалазинами статистически значимо коррелировала с высоким риском рецидива ЯК по сравнению с пациентами, имеющими высокий уровень приверженности [16, 17].

Кроме того, лечение пациента с ВЗК изначально должно планироваться с учетом факторов риска неблагоприятного течения: возраст установления диагноза ≤ 40 лет и ≥ 65 лет; распространенное поражение, высокая активность по данным эндоскопии; наличие внекишечных проявлений, ранняя потребность в системных глюкокортикостероидах (ГКС) или в одном курсе ГКС, тяжелое обострение по Truelove – Witts; сверхтяжелая атака ЯК; повышенные уровни маркеров воспаления; некурящие и бывшие курильщики [1].

В демонстрируемом клиническом случае у пациента факторы риска неблагоприятного течения: раннее начало (36 лет), наличие внекишечных проявлений, некурящий статус.

Согласно стратегии лечения пациентов с ЯК для достижения цели необходимо строгий мониторинг состояния (клинические данные, маркеры воспаления, УЗИ органов брюшной полости) в зависимости от стадии заболевания [18].

В представленном клиническом случае выявление язвенного колита, ассоциированного с ПСХ, произошло практически одновременно. До решения пациента самостоятельно снизить дозу назначенных препаратов прогрессирования заболеваний не отмечали. Однако при снижении дозы закономерно произошло ухудшение течения ЯК и ПСХ.

Таким образом, в случае сочетания ЯК и ПСХ, кроме анализа данных лабораторных и инструментальных методов исследования, верной установки диагноза и своевременно начатого лечения, важными являются приверженность ему пациента и подробное объяснение необходимости постоянной и длительной терапии, даже при отсутствии клинической симптоматики.

Список литературы

1. Язвенный колит (K51), взрослые 2023 : клинические рекомендации / Ю. А. Шелыгин, В. Т. Ивашкин, Е. А. Белоусова и др. // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, № 1, 10–44.
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 2. – С. 41–57.
3. Райхельсон К. Л. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания / К. Л. Райхельсон, Е. В. Пазенко, Н. В. Марченко // Consilium Medicum. – 2017; 19 (8); 121–130.
4. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline // J Hepatol. – 2017; 66 (6); 1265–81.
5. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis / S. V. Kane, R. D. Cohen, J. E. Aikens, S. B. Hanauer // Am J Gastroenterol. – 2001; 96; 2929–2933.
6. Kane S. V. Review article: understanding adherence to medication in ulcerative colitis: innovative thinking and evolving concepts / S. V. Kane, A. Robinson // Aliment Pharmacol. Ther. – 2010; 32; 1051–1058.
7. Goode E. C. A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century / E. C. Goode, S. M. Rushbrook // Therapeutic Advances in Chronic Disease. – 2016 Jan; 7(1); 68–85.
8. Tabibian J. H. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?) / J. H. Tabibian, K. D. Lindor // Hepatology. – 2014, Vol. 60. № 3; 785–788.
9. Ursodeoxycholic acid inhibits translocation of protein kinase C in human colonic cancer cell lines / S. A. Shah, E. Looby, Y. Volkov et al. // Eur. J. Cancer. – 2005. – Vol. 41, № 14; 2160–2169.
10. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis / K. Lindor, K. Kowdley, M. Harrison // Am J Gastroenterol. – 2015, 110; 646–66.
11. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis / J. D. Hansen, S. Kumar, W. K. Lo et al. // Dig Dis Sci. – 2013; 58 (11); 3079–87.
12. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population / C. Y. Ponsioen, S. M. E. Vrouenraets, W. Prawirodirdjo et al. // Gut. – 2002. Oct; 51(4); 562–566.
13. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline // J Hepatol. – 2017; 66 (6): 1265–81.
14. Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients / E. Safroneeva et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2015; 42: 540–548.
15. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review / C. A. Jackson, J. Clatworthy, A. Robinson, R. Horne // Am J Gastroenterol. – 2010; 105; 525–39.

16. Long-term oral mesalazine adherence and the risk of disease flare in ulcerative colitis: nationwide 10-year retrospective cohort from the veterans affairs healthcare system / *N. Khan, A. M. Abbas, L. A. Bazzano et al.* // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012; 36; 755–64.
17. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника / *А. И. Парфенов, А. В. Каграманова, А. Ф. Бабаян, О. В. Князев* // *Терапевтический архив.* – 2018. – Т. 90, № 12. – С. 4–11.
18. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review / *R. Ungaro, J. F. Colombel, T. Lissos, L. Peyrin-Biroulet* // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2019 Jun; 114(6): 874–883.