

Целиакия, ассоциированная с язвенным колитом

Л.М. Крумс, А.Ф. Бабаян, С.В. Быкова, А.А. Лишинская, С.Г. Хомерики, Р.Б. Гудкова, Е.А. Сабельникова, О.В. Князев, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В статье приводится клиническое наблюдение больного, у которого в возрасте 52 лет установлена целиакия (стадия Марш IIIВ). Под влиянием аглютеновой диеты (АГД) наступила клиническая ремиссия и восстановление структуры слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), но спустя 6 лет присоединился язвенный колит (ЯК) и отмечено ухудшение морфологической структуры СОТК (стадия Marsh IIIА). Ремиссия ЯК и целиакии поддерживается АГД, антицитокиновой терапией (адалимуаб) в сочетании с месалазином.

Ключевые слова: целиакия, язвенный колит, аглютеновая диета, антицитокиновая терапия.

Для цитирования: Крумс Л.М., Бабаян А.Ф., Быкова С.В. и др. Целиакия, ассоциированная с язвенным колитом. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 87–90. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000152

Celiac disease associated with ulcerative colitis

L.M. Krums, A.F. Babaian, S.V. Bykova, A.A. Lishchinskaia, S.G. Khomeriki, R.B. Gudkova, E.A. Sabel'nikova, O.V. Kniazev, A.I. Parfenov

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

The article provides clinical observation of a patient who was diagnosed with celiac disease when he was 52 years (Marsh stage IIIВ). Following gluten-free diet (GFD) clinical remission and restoration of small intestinal mucosa (SIM) structure occurred, however in 6 years ulcerative colitis developed and an impairment of SIM morphological structure was identified (Marsh stage IIIА). Ulcerative colitis and celiac disease remission is supported by GFD, anti-cytokine therapy (adalimumab) in combination with mesalazine.

Keywords: celiac disease, ulcerative colitis, gluten-free diet, anti-cytokine therapy.

For citation: Krums L.M., Babaian A.F., Bykova S.V., et al. Celiac disease associated with ulcerative colitis. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 87–90. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000152

АГА – антитела к глиадину
АГД – аглютеновая диета
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АтТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе
АЭА – антиэндомизальные антител
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
СНВ – синдром нарушенного всасывания
СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЯК – язвенный колит

Целиакия и язвенный колит (ЯК) относятся к аутоиммунным заболеваниям кишечника, объединяемым вовлечением в патогенез фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-8 [1, 2]. В исследовании E. Jandaghi и соавт., проведенном у 406 больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), частота целиакии при ЯК составила 1:200, а уровни серологических маркеров целиакии оказались в 10 раз выше, чем в популяции [3]. В другом исследовании в Италии среди 1711 пациентов с ВЗК у 9 (0,5%) больных выявлена целиакия, установленная на основании серологических проб и результатов морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Причем чаще это были пациенты с ЯК и реже – с болезнью Крона [4]. По нашим данным, из 37 больных ЯК и болезнью Крона повышение титра антител к глиадину (АГА) отмечено у 8 (21,6%): у 5 (13,5%) – АГА IgA и у 3 (8,1%) – АГА IgG. Ни у одного не выявлено повышения уровня антител к тканевой трансглутаминазе (АтТГ). Повышение уровня АГА у пациентов с ВЗК может свидетельствовать об иммунологической реакции на глютен и объясняется связанной с активностью воспалительного процесса повышенной проницаемостью СОТК [5]. Однако в дальнейшем при обследовании большего контингента

больных ВЗК из 1400 пациентов, находившихся на лечении в МКНЦ в 2016–2017 гг., целиакия диагностирована у 8, что составляет 0,6%. Таким образом, результаты приведенных исследований показывают, что нет существенной разницы в распространенности целиакии между пациентами с ВЗК и общей популяцией. Тем не менее, по данным других исследователей, распространенность целиакии среди пациентов с ВЗК в 5–10 раз выше, чем в общей популяции [6]. Приводятся также отдельные случаи сочетания целиакии с ЯК у 8-летнего ребенка [7]. У него были положительные серологические пробы (АтТГ и антиэндомизальные антитела – АЭА), типичная морфологическая картина СОТК, а также идентифицированные гаплотипы блока, содержащего интерлейкины-2 и -21, которые связаны с целиакией и риском возникновения ЯК. В другом исследовании ЯК в сочетании с целиакией описан у 17-летнего подростка [8]. Генетические данные также подтверждают возможность сочетания целиакии и ЯК [9].

Приводим собственное наблюдение.

Больной X., 52 лет, поступил в кишечное отделение Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) 05.11.2002 с жалобами на частый

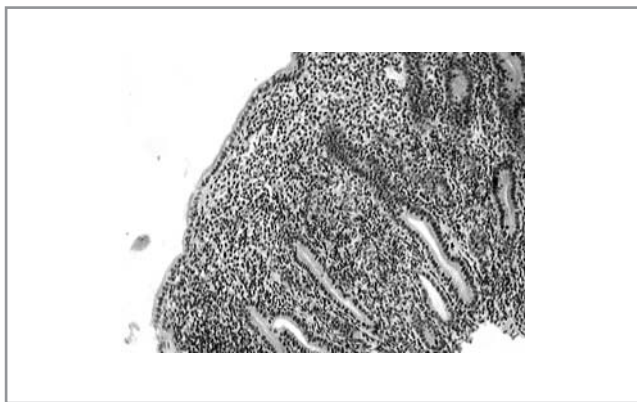


Рис. 1. Микрофотография СОТК больного Х. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120. Объяснение в тексте.

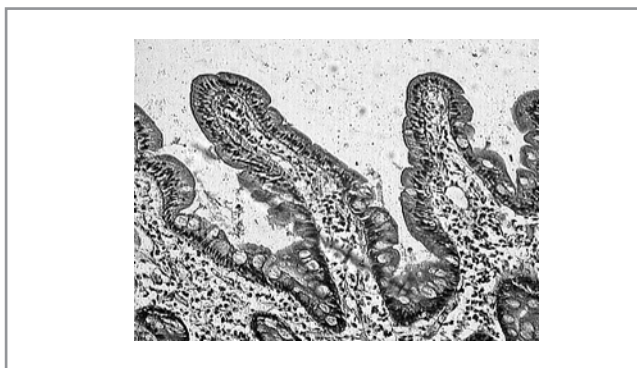


Рис. 2. Микрофотография СОТК больного Х. после 2 лет соблюдения АГД. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120. Объяснение в тексте.

жидкий стул до 7 раз в сутки без патологических примесей, вздутие живота, потерю массы тела – 11 кг за 3 мес. Считает себя больным с июня 2002 г., когда во время отдыха в Турции перенес острую кишечную инфекцию. В связи с тем что поносы не прекращались, прервал отпуск и лечился в поликлинике и ГКБ г. Москвы с диагнозом: постинфекционный синдром раздраженного кишечника. После выписки больного продолжали беспокоить жидкий стул, прогрессирующее похудание, дискомфорт в животе. Направлен в ЦНИИГ. При осмотре обращали на себя внимание бледные кожные покровы и видимые слизистые оболочки, снижение тургора кожи и умеренный дефицит массы тела, тестоватая консистенция живота при пальпации.

Сведения об авторах:

Бабаян Анаид Фахрадовна – врач-гастроэнтеролог отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника

Гудкова Раиса Борисовна – д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований.

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием лечения воспалительных заболеваний кишечника

Крумс Лариса Матисовна – д.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Лищинская Альбина Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника

Сабельникова Елена Анатольевна – д.м.н., зам. директора по научной работе

Хомерики Сергей Германович – д.м.н., проф., зав. отд. патологической анатомии

Анализ крови: Нб 103 г/л, эр. – $3,1 \cdot 10^6$ /л, л. – $2,9 \cdot 10^9$ /л, н.: п. – 3%, с. – 48%, э. – 3%, мон. – 6%, СОЭ – 17 мм/ч, сахар – 4,7 ммоль/л, билирубин – 6,9 моль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 55,9 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 99,5 Ед/л, холестерин – 4 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 152 Ед/л, общий белок – 63,6 г/л, альбумин – 40,2 г/л, железо – 5,0 ммоль/л, калий – 5,7 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, хлор – 99 ммоль/л. Анализы мочи и кала без патологии.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – без очаговых и воспалительных изменений. Биопсия: три фрагмента СОТК из залуковичного отдела и двенадцатиперстной кишки. Гистологическое исследование: ворсинки низкие, расширены, выстланы уплощенным эпителием со стратификацией ядер, инфильтрированы межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ). Крипты глубокие, выстланы бокаловидными клетками. Собственная пластинка диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, примесь эозинофилов. Заключение: выраженный дуоденит с субтотальной атрофией ворсинок, соответствует по классификации Marsh IIIВ (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании отмечены дилатация петель тонкой кишки, заполненных жидким содержимым, и деформация желчного пузыря. Колоноилеоскопия без патологии.

Установлен диагноз: целиакия, латентная форма, синдром нарушенного всасывания (СНВ) 2-й степени. Гипохромная анемия.

Лечение: аглютенная диета (АГД), ферментные препараты, гастрал, витамин В₁₂, никотиновая кислота внутримышечно, рибофлавин, ретаболил 2,0 внутримышечно 1 раз в 10 дней; внутривенно капельно: физиологический раствор 200 мл с 20 мл 40% глюкозы, панангин 30 мл, глюконат кальция 10% – 20 мл; витамин С 5% – 5,0 мл, витамин В₆ – 2,0 мл, преднизолон 60 мг – 10 дней с последующим переходом на пероральный прием и постепенным снижением дозы до полной отмены.

Состояние больного улучшилось, стул нормализовался, улучшился аппетит, стал прибавлять в весе. Анализ крови при выписке: Нб – 116 г/л, эр. – $3,9 \cdot 10^3$ /л, л. – $5,8 \cdot 10^3$ /л, СОЭ – 6 мм/ч, АСТ – 29,2 Ед/л, АЛТ – 29,9 Ед/л, общий белок – 74,3 г/л, альбумин – 40,2 г/л, калий – 5,7 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, хлор – 99 ммоль/л, железо – 25,3 мкмоль/л. АтТГ – 22 МЕ/мл, (норма до 10 МЕ/мл), АГА – 25 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл).

Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией строго пожизненно соблюдать АГД. В 2004 г. в порядке динамического наблюдения в ЦНИИГ выполнена биопсия СОТК (три фрагмента). Гистологическое исследование: ворсинки высокие, выстланы высоким эпителием и бокаловидными клетками. МЭЛ очень мало. Собственная пластинка умеренно диффузно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: хронический слабо выраженный дуоденит без атрофии. По сравнению с биопсией 2002 г. отмечено восстановление стромы СОТК (рис. 2).

В июне 2008 г. у больного появился кашицеобразный стул до трех раз в сутки с примесью крови. В ЦНИИГ выполнена колоноскопия. Аппарат проведен в купол слепой кишки. Слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки на протяжении 25–30 см резко гиперемирована, отечна.

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

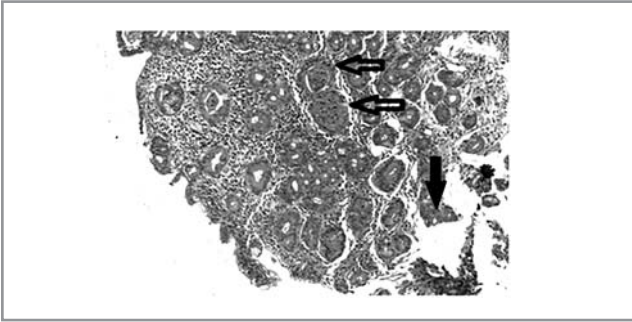


Рис. 3. Микрофотография слизистой оболочки прямой кишки больного Х. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120. Объяснение в тексте.

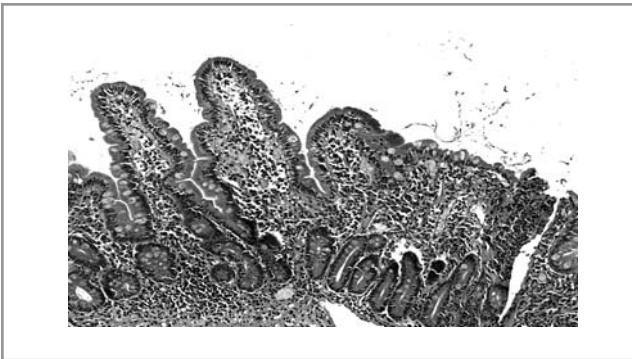


Рис. 5. Микрофотография СОТК больного Х. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

Сосудистый рисунок отсутствует. Определяются множественные геморрагии, эрозивные и язвенные дефекты различной формы и размеров. Контактная кровоточивость отсутствует (биопсия третьего фрагмента). Определяются единичные дивертикулы сигмовидной кишки с диаметром входа 0,3 см. Заключение: воспалительные изменения дистального отдела сигмовидной и прямой кишки (умеренная активность), дивертикулы сигмовидной кишки. Гистологическое исследование: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с обильной плотной лимфо-плазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки. Эпителий местами уплощен, базофильный. Хроническая эпителизирующаяся эрозия толстой кишки.

При повторной колоноскопии после курса лечения: эндоскоп проведен в нисходящий отдел толстой кишки. Слизистая оболочка дистального отдела сигмовидной кишки незначительно гиперемирована, несколько отечна. Сосудистый рисунок сглажен. Контактная кровоточивость отсутствует. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, гладкая, блестящая. В сигмовидной кишке единичные дивертикулы. Заключение: отчетливая положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием. Дивертикулы толстой кишки.

Таким образом, у больного спустя 6 лет после успешного лечения целиакии появились симптомы ЯК в форме проктосигмоидита. Назначено лечение сульфасалазином 3,0 г/сут. Наступила клинико-эндоскопическая ремиссия ЯК, но в июне 2009 г. вновь появился учащенный стул до двух-трех раз в сутки с примесью крови, ложные позывы с появлением кровянистой слизи. Лечился сульфасалазином, салофальком в клизмах с некоторым положительным эффектом. Однако на фоне лечения остеохондроза, межпозвоноковой грыжи нестероидными противовоспалитель-

ными препаратами (НПВП) вновь наступило ухудшение. В ЦНИИГ выполнена ректороманоскопия: на всем протяжении прямой кишки слизистая оболочка гиперемирована, зернистая. Сосудистый рисунок отсутствует, множественные эрозии, геморрагии, умеренная контактная кровоточивость. При гистологическом исследовании (рис. 3) видны множественные крипт-абсцессы (контурные стрелки), обильная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, панетовская метаплазия (черная стрелка), снижение количества бокаловидных клеток. Заключение: морфологическая картина соответствует ЯК.

Назначено лечение: салофальк внутрь 3 г/сут и в свечах по 0,5 г 3 раза в день в течение 10 дней. Наступила ремиссия, но в мае 2012 г. вновь появилась кровь в стуле, вздутие и боли в животе, тошнота, иногда рвота. Госпитализирован в стационар, где дополнительно назначены буденофальк в дозе 9 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут. Состояние больного улучшилось, стул нормализовался, исчезли боли в животе, улучшился аппетит.

В последующие 2 года неоднократно лечился в стационарах г. Москвы в связи с обострениями ЯК левосторонней локализации с явлениями выраженного хронического воспаления, дисплазией эпителия крипт 1-й степени. Продолжалось лечение салофальком 4,0 г/сут, азатиоприном 100 мг/сут, метипредом 40 мг/сут с постепенным уменьшением дозы. Отмечал улучшение состояния. Но постепенно нарастали боли в позвоночнике и тазобедренных суставах. После отмены гормональной терапии появилась диарея с примесью крови и слизи. В анализе крови отмечалась лейкопения. В июне 2017 г. госпитализирован в отделение лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова с обострением ЯК левосторонней локализации умеренной активности.

При колоноскопии слизистая оболочка прямой и дистального отдела сигмовидной кишки ярко гиперемирована, отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. Определяются эрозии, покрытые белым налетом, умеренная контактная кровоточивость. Заключение: хронический ЯК, левосторонний, умеренно активный (см. рис. 4 на цветной вклейке).

Учитывая гормонозависимость и появление лейкопении в ответ на применение азатиоприна, назначен адалимумаб (Хумира) 160 мг и далее по схеме 40 мг каждые 2 нед подкожно, длительно, а также месалазин 4 г/сут. В последующем по настоящее время продолжается клинико-эндоскопическая ремиссия ЯК.

При контрольной биопсии СОТК остается морфологическая картина, характерная для целиакии в стадии Marsh IIIA (рис. 5).

Фрагмент слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – с наличием бrunnerовых желез. Высота кишечных ворсин значительно снижена, выраженная гиперплазия крипт, соотношение крипта/ворсина в участках правильной ориентации 1:1, в других отмечается сглаживание поверхности слизистой оболочки с наличием лишь контуров ворсин. В покровном эпителии увеличено количество МЭЛ и снижено количество бокаловидных клеток. В собственной пластинке – выраженная лимфо-плазмочитарная инфильтрация со значительным количеством сегментоядерных эозинофильных лейкоцитов. Заключение: целиакия в стадии Marsh IIIA.

Обсуждение

Таким образом, у больного с латентной формой целиакии первые симптомы появились в возрасте 52 лет. На фоне строгого соблюдения АГД наступила клиническая и морфологическая ремиссия. Но спустя 6 лет у больного

развился ЯК, лечение которого приводило лишь к временному эффекту. При контрольном морфологическом исследовании биоптатов СOTК вновь отмечена атрофия ворсинок, соответствующая стадии Marsh 3A. Причиной ухудшения морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки являлось неосознанное нарушение принципов АГД (употребление в пищу продуктов, которые могут содержать глютен в составе пищевых добавок). На это указывало повышение концентрации АтТГ и АГА в сыворотке крови больного. Негативное влияние на СOTК могли оказывать и НПВП, которые пациент принимал в связи с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом и остеохондрозом. Отсутствие ответа на гормональную терапию в сочетании с препаратами 5-АСК, появление гормонозависимости явились показанием для биологической антицитокиновой терапии адалимумабом (Хумирой), которая продолжается по настоящее время. Состояние больного стабилизировалось. На протяжении года у него продолжается клинико-эндоскопическая ремиссия ЯК, отсутствуют симптомы, свойственные целиакии. Больной строго со-

блюдает АГД и точно следует требованиям противорецидивной терапии ЯК, контролируемой специалистами МКНЦ им. А.С. Логинова.

Заключение

Особенности данного клинического наблюдения: во-первых, позднее появление клинических симптомов целиакии (латентная форма) у мужчины (целиакией чаще болеют женщины); во-вторых, последовательное развитие двух заболеваний, которое не может быть случайным, учитывая их общую аутоиммунную сущность; в-третьих, появление внекишечных манифестаций в виде поражения позвоночника, что свойственно как ЯК, так и целиакии. Наконец, хороший терапевтический ответ на антицитокиновую терапию также подтверждает общие механизмы патогенеза этого коморбидного варианта патологического процесса у больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paskual V, Dieli-Crimi R, Lopez-Palacios N, Bodas A, Medrano L, Nunez C. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4846-56. doi: 10.3748/wjg.2017.4846
2. Kocsis D, Toth Z, Csontos AA, Miheller P, Pak P, Herszenyi L, Toth M, Tulassay Z, Juhasz M. Prevalence of inflammatory bowel disease among celiac disease patients in a Hungarian celiac centre. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:141. doi: 10.1186/s12876-015-0370-7
3. Jandaghi E, Hojatnia M, Vahedi H, Shahbaz-Khani B. Is the Prevalence of celiac disease Higher than general population in inflammatory bowel disease? *Middle East J Dig Dis*. 2015;7(2):82-7. PMID: PMC4430796.
4. Casella G, Di Bella C, Salemm 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.
5. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б., Дроздов В.Н., Щербачев П.Л., Кирова М.В., Хомерики С.Г., Варванина Г.Г., Беляева А.А., Парфенов А.И. Частота выявления целиакии у больных гастроэнтерологического профиля. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):39-43 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Gudkova PB, Drodz-
6. dov VN, Shcherbakov PL, Kirova M.V., Khomeriki SG, Varvanina GG, Belyaeva AA, Parfenov AI. Celiac disease rate in gastroenterological patients. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):39-43 (In Russ.]. doi: 10.1716/terarkh201688239-43
7. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Salalino V, Zoli G, Vatali A. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):175-8. doi: 10.1016/j.2009.08.005
8. Cyng SX, Raizner A, Phatak UP, Cho JY, Panshankar DS. Celiac disease in child with ulcerative colitis. A possible genetic association. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):127-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318250e468
9. Eogamrani Y, Errami AA, Krati K. A rare association: celiac disease and ulcerative colitis. *J Med Diagn Meth*. 2016;5:223. doi: 10.4172/2168-9784.1000223
10. Krawiec P, Pawlowska-Kamienak F, Pac-Kozuchowska E, Mroczkowska-Juchkiwcz A, Kominek K. Coexistence of celiac disease and inflammatory bowel disease in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2016;40(235):53-5.

Поступила 15.11.2018