

# Холестатические поражения печени у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (по результатам анализа регистра больных в Новосибирске)

Ю.А.Кульгина<sup>1</sup>, М.Ф.Осипенко<sup>1</sup>, М.И.Скалинская<sup>1</sup>, Е.Ю.Валуицких<sup>2</sup>, И.О.Светлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяют группу заболеваний – язвенный колит, болезнь Крона, неклассифицируемый колит, которые характеризуются хроническим, рецидивирующим иммунно-опосредованным воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Заболевания поражают преимущественно лиц молодого возраста (возраст заболевших колеблется от 20 до 40 лет) [4]. Распространенность ВЗК в разных регионах мира различна, но практически везде характеризуется значительным приростом заболевших в последние годы [2]. В нашей стране высокая частота тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью, что связано с поздней диагностикой заболевания. Согласно мировой статистике диагноз язвенного колита (ЯК) в течение первого года болезни устанавливается только в 25% случаев, в остальных случаях диагноз устанавливается на протяжении 3–12 лет от начала клинических симптомов [11]. Аналогична закономерность и для других форм ВЗК.

Для ВЗК характерны и внекишечные проявления с поражением многих органов, которые встречаются у 21–47% пациентов [15, 16, 29]. Внимание на поражение гепатобилиарной системы у больных ВЗК впервые было обращено еще в XIX в., когда была описана большая «жирная печень» у больного, умершего от ЯК [8].

Частота поражения печени при ВЗК колеблется от 2 до 95%, что объясняется разным подбором исследуемых групп больных и использованием разных методов исследования [8, 17, 32, 34]. Наиболее часто встречаются: первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), жировая дистрофия печени и желчнокаменная болезнь [6].

Нами был проведен анализ 969 больных, входящих в регистр больных ВЗК в г. Новосибирске, с целью изучения частоты, структуры холестатических заболеваний печени у больных ВЗК. Из них 529 страдали ЯК, у 401 была диагностирована болезнь Крона, 39 больных наблюдались с недифференцированным колитом. Критериями синдрома холестаза явились повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови, гипербилирубинемия.

У больных ВЗК в 7,8% (n=76) случаев был выявлен синдром холестаза. Из них в 41% случаев выявлено вирусное поражение печени, с равной частотой поражающее больных как при болезни Крона, так и при ЯК.

В 59% случаев было выявлено поражение печени у больных ВЗК при отсутствии вирусного генеза поражения печени у пациентов в возрасте от 19 до 82 лет (средний возраст 41,3±2,5 года).

Одной из наиболее частых причин холестаза является ПСХ. Согласно данным литературы частота ПСХ у больных ВЗК составляет от 1,4 до 7,5% [31, 35, 38, 39]. С другой стороны, от 70 до 90% больных ПСХ страдают ВЗК (в 50–70% случаев ПСХ сочетается с ЯК, в 10–12% – с бо-

лезнью Крона) и только в 10–25% случаев встречается изолированный вариант ПСХ [25]. Преобладают мужчины, средний возраст пациентов с ВЗК, у которых диагностируется ПСХ, составляет 40 лет [11, 26, 28, 31, 40].

Нами ПСХ был верифицирован у 16 пациентов, входящих в регистр, что составляет 21% больных ВЗК с верифицированным синдромом холестаза (средний возраст 39±7,1 года). ПСХ – это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором отмечается склерозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков. При ПСХ возникают стенозы, стриктуры и пристеночные расширения желчных протоков (в виде «нитки жемчуга»), которые служат причиной развития других осложнений. Связь ПСХ, впервые описанного как самостоятельная клиническая форма в 1924 г., с ВЗК была выявлена в 1965 г. Полученные в последние годы результаты позволяют сделать вывод, что, несмотря на отчетливую клиническую ассоциацию между ПСХ и ВЗК, иммуногенетические связи между обоими заболеваниями неясны [3]. Нами было выявлено, что в 71,4% случаев у больных ПСХ был обнаружен ЯК, при котором преобладало тотальное поражение толстой кишки (70%).

Ниже приводим клинический случай сочетания ВЗК и ПСХ.

## Клинический случай 1

В ноябре 2005 г. у девочки в возрасте 11 лет впервые на фоне полного здоровья появился кашицеобразный стул до 3–4 раз в день с примесью слизи и крови. Она была госпитализирована в педиатрическое отделение по месту жительства, где выставлен диагноз «дискинезия желчевыводящих путей». В январе 2006 г. появились иктеричность склер, кожи, темный цвет мочи. Госпитализирована в инфекционную больницу. При обследовании выявлен синдром цитолиза (повышение трансаминаз до 10 норм), синдром холестаза (повышение ГГТП до 10 норм, ЩФ до 2 норм), гипербилирубинемия. Высказано предположение о первичном билиарном циррозе. В августе 2006 г. участился стул до 7–8 раз в день. При проведении колоноскопии выявлены признаки ВЗК минимальной степени активности и высказано предположение о наличии у больной болезни Крона.

В дальнейшем на протяжении нескольких лет проводилась дифференциальная диагностика между разными формами ВЗК и причинами холестатического поражения печени.

При многократных эндоскопических исследованиях толстой кишки выявлены признаки воспалительного поражения толстой кишки с тотальным поражением от минимальной до умеренной активности, с признаками, характерными для ЯК (непрерывный характер поражения, вовлечение прямой кишки и др.). При морфологическом исследовании подтвердились признаки

хронического тотального непрерывного воспаления, подтверждающие ЯК. При видеокапсульной эндоскопии признаков поражения тонкой кишки не было выявлено. Неоднократно выявлялось повышение кальпротектина с максимальными значениями до 6 норм. Многократно в динамике определялись положительные титры антинейтрофильных аутоантител p-ANCA.

В динамике постоянного многолетнего наблюдения и обследования выявлены признаки ПСХ.

В биохимическом анализе крови выявлялся синдром цитолиза (с повышением аланинаминотрансферазы до 9 норм, аспартатаминотрансферазы до 6 норм), синдром холестаза (с повышением ГГТП до 9 норм, ЩФ до 4 норм), гипербилирубинемия (за счет связанной и свободной фракций). Вирусное поражение печени было полностью исключено.

При ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии и скинтиграфии печени выявлены признаки цирротической трансформации печеночной паренхимы, синдром портальной гипертензии. При проведении гепатобилискантинграфии выявлено снижение накопительно-выделительной функции печени и желчевыводящих путей.

Трижды проводилась пункционная биопсия печени. При морфологическом исследовании обнаружены морфологические изменения, в большей степени соответствующие диагнозу ПСХ с поражением мелких протоков. Индекс склероза по Desmet 3–4 балла (выраженный с началом формирования цирроза).

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ выявлены признаки усиления венозного рисунка нижней трети пищевода.

Неоднократное исследование антинуклеарных аутоантител – ANA, аутоантител к растворимому печеночному антигену – SLA, антител к гладкой мускулатуре – SMA, антител к микросомам печени и почек – LKM, антимитохондриальных антител – AMA дало отрицательный результат, что позволило исключить некоторые другие причины холестаза (АИГ, первичный билиарный цирроз).

При магнитно-резонансной ретроградной холангиопанкреатографии выявлены деформация билиарного тракта, диспропорциональность сегментов печени, деформация хвостатой доли, узловатость структуры паренхимы печени, гепатоспленомегалия, увеличение диаметра воротной (14 мм) и селезеночной вены (15 мм).

При фиброэластометрии от 2012 г. определена плотность печени 11–14,8 кПа, что соответствует F3–F4 по системе METAVIR.

В настоящее время диагноз следующий:

- ВЗК: ЯК, дебют от 2005 г., тотальное поражение толстой кишки, тяжелое течение, ремиссия с 2012 г. на фоне приема 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) 4,0 г/сут и азатиоприна 150 мг/сут;
- цирроз печени в исходе ПСХ, прогностический класс по Чайлд–Пью В, А1, F4. Синдром портальной гипертензии. Синдром печеночно-клеточной недостаточности (геморрагический синдром). Синдром печеночной энцефалопатии латентный.

Учитывая данные клиники, результатов лабораторно-инструментальных исследований, а также морфологического исследования с 2008 по 2009 г., была назначена терапия системными глюкокортикостероидами (Метипред) в дозе 1 мг/кг/сут. С целью поддерживающей терапии с 2008 г. пациентка принимает: азатиоприн 2,5 мг/кг/сут, препараты 5-АСК 4,0 г/сут, урсодезоксихолиевой кислоты в дозе 15 мг/кг/сут.

В результате лечения наблюдалось улучшение общего самочувствия, отмечено снижение активности трансаминаз, нормализация показателей холестаза, в связи с чем системные глюкокортикостероиды были отменены. Эпизод повышения активности в 2010 г. с

повышением трансаминаз до 9 норм, повышением ЩФ до 4 и ГГТП до 5 норм в течение 5 мес привел к необходимости добавить к базисной терапии будесонид в дозе 9 мг/сут, что привело к нормализации функциональных проб печени и, как следствие, отмене будесонида через 6 мес.

С начала 2012 г. по настоящее время у 20-летней пациентки: стул регулярный, оформленный без патологических примесей, периодическая иктеричность склер и кожи. При обследовании периодически отмечается незначительный синдром цитолиза, умеренный синдром холестаза с повышением ЩФ и ГГТП до 3 норм, изредка уровень билирубина повышается до 1,5 нормы.

Учитывая стадию процесса в печени и прогноз, пациентка поставлена в лист ожидания трансплантации печени в феврале 2013 г.

Таким образом, данное наблюдение демонстрирует характерное сочетание ЯК и ПСХ. Дебют заболевания в детском возрасте сопровождался практически одновременным появлением патологии кишечника и печени.

Другой формой внекишечного поражения печени при ВЗК является АИГ, который среди пациентов нашего регистра был обнаружен у 6 больных. Средний возраст пациентов составил 40,50±14,14 года. В 3 случаях АИГ был выявлен у пациентов с ЯК и в 3 случаях – при болезни Крона.

По данным литературы, частота лекарственного гепатита у пациентов с ВЗК составляет в среднем 2,6% [24]. Исследования показали, что разные препараты могут вызвать поражение печени. Так, компонент 5-АСК препарата сульфасалазина может вызвать как острый, так и хронический гепатит, который может возникнуть в любое время от 6 дней до 1 года от начала приема препарата [22, 25, 30, 33, 41].

Анализ нашего регистра показал, что в 9% случаях выявлен лекарственный гепатит; средний возраст больных составляет 51,7±5,4 года; преобладают женщины. В 36% случаях установлено, что лекарственное поражение было вызвано приемом азатиоприна, в 24% – приемом сульфасалазина, в 40% случаях четкую связь с конкретным препаратом установить не удалось, учитывая комбинированную терапию у пациентов. Во всех случаях наблюдалось улучшение клинико-лабораторной картины после отмены препарата.

Наглядный пример ВЗК и лекарственного поражения печени приводится ниже.

## Клинический случай 2

Пациентка с раннего детства страдала рецидивирующей крапивницей, множественной лекарственной аллергией.

Дебют заболевания возник в 16 лет. После приема комбинированного комплекса поливитаминов появились жидкий стул до 3 раз в сутки без патологических примесей, крапивница. Обнаружен лямблиоз, по поводу которого проведена противопаразитарная терапия. Несмотря на это, кишечная симптоматика усугублялась (стул до 7–12 раз в день без слизи и крови). В 18 лет была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где при обследовании в общеклинических анализах выявлены анемия средней степени тяжести, синдром лабораторного воспаления. При проведении колоноскопии выявлено тотальное непрерывное поражение толстой кишки средней степени тяжести, что подтверждено и морфологическим исследованием. Поставлен диагноз: ЯК, дебют с 2002 г., тотальное поражение толстой кишки средней степени тяжести.

Назначен сульфасалазин в дозе 2,5 г/сут. На фоне терапии в первые 6–7 дней наступило кратковременное улучшение, но неожиданно стул участился до 20 раз в сутки с примесью крови, появились тошнота и периоди-

ческая рвота, что было расценено как реакция на сульфасалазин. Отмена препарата привела к исчезновению персистирующих симптомов. В этом же году пациентка повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где диагноз ЯК был подтвержден. Пациентке назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон), приведшие к улучшению состояния. Пациентка длительно бесконтрольно самостоятельно принимала у нее лекарственного кушингоидного синдрома.

В возрасте 20 лет при обращении за консультативной помощью с учетом непереносимости сульфасалазина и наличия стероидозависимости в качестве базисного препарата назначен азатиоприн. На 10-й день приема азатиоприна в дозе 25 мг/сут отмечено повышение трансаминаз до 5 норм и ГГТП до 10 норм. Пациентке было произведено генотипирование по тиопурину 5-метилтрансферазе (ТРМТ). Полиморфизма гена ТРМТ не выявлено, что не позволило расценить реакцию на азатиоприн как фармакологический ответ в результате аллельного варианта гена, кодирующего биотрансформации азатиоприна и 6-меркаптопурина.

После отмены азатиоприна через 1 мес лабораторные показатели нормализовались. Ситуация была расценена как острый лекарственный гепатит на азатиоприн.

В настоящее время больная получает терапию 5-АСК и антибактериальные препараты в качестве базисной.

Диагноз следующий – ВЗК: болезнь Крона, дебют с 2002 г., тотальное поражение толстой кишки, воспалительно-инфильтративная форма, непрерывно рецидивирующее течение. Стероидозависимость. Непереносимость сульфасалазина. Острый лекарственный гепатит на азатиоприн от 2008 г. Удаётся поддерживать состояние неполной ремиссии. Рассматривается вопрос о назначении больной антицитокиновой терапии.

При анализе регистра в 2 случаях выявлен холестаза как проявление overlap-синдрома (ПСХ/АИГ). В одном случае у мужчины 53 лет с ЯК средней степени тяжести с тотальным поражением толстой кишки. Во втором – у женщины 22 лет с болезнью Крона средней степени тяжести. По данным литературы, частота выявления признаков АИГ у больных ПСХ составляет 1,4–8%, а признаков ПСХ у больных АИГ – 6%. Больным АИГ/ПСХ перекрестом свойственна частая ассоциация с ВЗК [36].

Не всегда легко установить причину холестаза у больных, в том числе и с ВЗК. Так, в настоящее время анализ регистра показал, что в 24% случаев холестаза его происхождение остается невыясненным.

## Заключение

1. Поражение печени разного генеза – нередкая внекишечная проблема у больных ВЗК.
2. Частота холестатического поражения печени разного генеза составляет 7,8%.
3. Почти у 1/4 больных выяснение причин холестаза представляет объективные трудности и требует динамического наблюдения, тщательного анализа и последовательной не одновременной замены лекарственной терапии для возможности установления связи симптомов с конкретным лекарственным препаратом, а также мониторингования показателей функциональных проб печени при назначении новых препаратов.

### Список использованной литературы

1. Белоусова ЕА. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002; с. 128.
2. Воробьев ГИ, Халиф ИЛ. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008; с. 400.
3. Лейтнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. АШептулин. М., 2005; с. 18–176.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. Пер. с англ. под ред. ЗГ Апросиной, НАМухина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999; с. 309–18.

5. Белоусова ЕА. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Фарматека. 2013; 14: 34–43.
6. Буревич Э, Авдеев В. Поражение печени при язвенном колите и болезни Крона. Врач. 2005; 7: 27–9.
7. Валуцких ЕЮ, Светлова ИО, Курилович СА и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; 18 (6): 68–75.
8. Григорьева ГА, Мешалкина НЮ. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011; 15: 44–9.
9. Ливзан МА, Макейкина МА. Прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013; 8: 17–23.
10. Надинская МЮ. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутривенного холестаза. Cons. Med. 2001; 6: 286–92.
11. Никулина ИВ, Златкина АР, Белоусова ЕА и др. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 2: 67–71.
12. Охлобыстина ОЗ, Шифрин ОС, Андросова ЛН и др. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита. Фарматека. 2014; 2: 66–71.
13. Яковенко ЭП, Григорьев ПЯ, Агафонова НА, Яковенко АВ. Внутривенный холестаза – от патогенеза к лечению. Практ. врач. 1998; 13: 20–3.
14. Bargiggia S, Maconi G, Elli M et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. J Clin Gastroenterol 2003; 36 (5): 417–20.
15. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawstorne P et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1116–22.
16. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2005; 129: 827–36.
17. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis 2006; 26 (1): 31–41.
18. Chapman RW, Marborgh BA, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. Gut 1980; 21 (10): 870–7.
19. Cuffari C, Théorêt Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. Gut 1996; 39 (3): 401–6.
20. Daniel F, Cadranet JF, Seksik P et al. Azathioprine induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29 (5): 680–3.
21. de Dombal FT, Goldie W, Watts JM, Golligher JC. Hepatic histological changes in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1966; 1: 220–7.
22. Deltenre P, Berson A, Marcellin P et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. Gut 1999; 44 (6): 886–8.
23. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2002; 122 (4): 904–15.
24. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. Inflamm Bowel Dis 2007; 13 (9): 1106–14.
25. Hautekeer ML, Bourgeois N, Potvin P et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. Gastroenterology 1992; 103 (6): 1925–7.
26. Karlsen TH, Schrumph E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Disease 2010; 42: 390–400.
27. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med 2010; 42: 97–114.
28. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1995; 332 (14): 924–33.
29. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. Med Clin (Barc) 2005; 125: 297–300.
30. Nabon S, Cadranet JF, Chazouilleres O et al. Liver and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Biol 2009; 33 (5): 370–81.
31. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2010; 16 (9): 1598–619.
32. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1991; 100 (5 Pt 1): 1319–23.
33. Rachmilewitz D, Barbier F, Defrance P et al. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. Br Med J 1989; 298 (6666): 82–6.
34. Raj V, Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28 (2): 491–513.
35. Rasmussen HF, Fallingborg JF, Mortensen PB et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1997; 32 (6): 604–10.
36. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. Inflamm Bowel Dis 2004; 10: 207–14.
37. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestation in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. World J Gastroenterol 2013; 19 (42): 7327–40.
38. Schrumph E, Eljjo K, Fausa O et al. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1980; 15 (6): 689–97.
39. Shephard HA, Selby WS, Chapman RW et al. Ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. Q J Med 1983; 52 (208): 503–13.
40. Smith M, Loe S. Sclerosing cholangitis: review of recent case reports and associated diseases and four new cases. Am J Surg 1965; 110: 239–46.
41. Stoschus B, Meybehm M, Spengler U et al. Cholestasis associated with mesalazine therapy in a patient with Crohn's disease. J Hepatol 1997; 26 (2): 425–8.