

Междисциплинарный подход – залог успеха лечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Клинический случай

А.В. Каграманова^{✉1}, О.В. Князев¹⁻³, Д.С. Кулаков¹⁻³, Е.В. Винницкая¹, Ю.Г. Сандлер¹, Н.А. Савенкова¹, Г.В. Лукина¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Представлен анализ клинического случая сочетанной иммуновоспалительной патологии: болезнь Крона, анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит. Хронические иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) являются потенциально инвалидизирующими заболеваниями, при которых выявляют сходные генетические факторы и иммунологические пути развития. Появление генно-инженерных биологических препаратов изменило прогноз как при заболеваниях скелетно-мышечной системы, так и при воспалительных заболеваниях кишечника. Пересечение терапевтического спектра препаратов при различных ИВЗ – очень важный момент при выборе тактики ведения пациентов с данными патологиями. Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики ИВЗ и назначения генно-инженерных биологических препаратов для предотвращения инвалидизации пациентов с ИВЗ и повышения качества их жизни. Для реализации данного подхода необходимо тесное взаимодействие врачей различных специальностей, которые в своей повседневной практике могут наблюдать подобных больных.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления

Для цитирования: Каграманова А.В., Князев О.В., Кулаков Д.С., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Савенкова Н.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Междисциплинарный подход – залог успеха лечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 440–443. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200821

CASE REPORT

Interdisciplinary approach is a key of efficient treatment in patients with immunoinflammatory diseases. Case report

Anna V. Kagramanova^{✉1}, Oleg V. Knyazev¹⁻³, Dmitrii S. Kulakov¹⁻³, Elena V. Vinnitskaya¹, Iuliia G. Sandler¹, Nadezhda A. Savenkova¹, Galina V. Lukina¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

³Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to clinical case of concomitant immune-inflammatory diseases: Crohn disease, ankylosing spondylitis, primary sclerosing cholangitis. Chronic immunoinflammatory diseases (CID) caused disability, characterized by similar genetic and immunological factors. The emergence of genetically engineered biological drugs has changed the prognosis for both musculo-skeletal diseases and inflammatory bowel disease (IBD). The intersection of the therapeutic spectrum in CID is a very important point in choosing the tactics of management of patients with these pathologies. This clinical case demonstrates the importance of early diagnosis of immunoinflammatory diseases and application of genetically engineered biological drugs, that contributes to prevention disability and enhancement of quality of life of IBD patients. It is concluded that treatment of immunoinflammatory diseases should be carried out taking into account the course of the IBD and the multidisciplinary approach, which requires close cooperation of doctors of various specialties.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, extraintestinal manifestations

For citation: Kagramanova AV, Knyazev OV, Kulakov DS, Vinnitskaya EV, Sandler IuG, Savenkova NA, Lukina GV, Parfenov AI. Interdisciplinary approach is a key of efficient treatment in patients with immunoinflammatory diseases. Case report. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 440–443. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200821

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Каграманова Анна Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ГБУ НИИОЗММ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

✉ **Anna V. Kagramanova** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: a.kagramanova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3818-6205

Oleg V. Knyazev – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology. E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к хроническим иммуновоспалительным заболеваниям (ИВЗ), этиология которых неизвестна, частота встречаемости в популяции составляет около 10%. Для ИВЗ характерны общие триггерные факторы (курение, инфекция и др.), общие факторы генетической предрасположенности, высокая коморбидность, частое развитие нескольких ИВЗ у одного больного. Примерно у 1/2 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (БК) в разные периоды болезни можно наблюдать клинические симптомы, свидетельствующие о поражении других органов и систем [1]. Большинство внекишечных проявлений (ВКП) носит системный характер и оказывает влияние на качество жизни больного, течение болезни и прогноз. У части больных ВКП протекают параллельно с обострением ВЗК, но некоторые, например анкилозирующий спондилит, увеит и другие, приобретают самостоятельное течение и влияют на прогноз [2, 3]. ВЗК могут дебютировать не только симптоматикой со стороны желудочно-кишечного тракта, но и ВКП, затрудняя диагностику, отодвигая начало адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания. Поэтому адекватная оценка системных манифестаций является важным аспектом стратегии ведения пациентов с ВЗК, так как помогает выбрать оптимальную терапию, влияющую на инвалидность и прогноз [4–6].

Клиническое наблюдение

В ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» обратилась пациентка Н., 35 лет, проживающая в г. Новосибирске. В апреле 1999 г. впервые отметила ухудшение самочувствия, обратилась за медицинской помощью с жалобами на боли в суставах, общую слабость, снижение аппетита. Лабораторно отмечался выраженный цитоллиз (аспартатаминотрансфераза – 576 ед/л, аланинаминотрансфераза – 417 ед/л), антитела иммуноглобулина (Ig) G к двуцепочечной ДНК положительные, циркулирующий иммунный комплекс – резко положительный, криоглобулины – резко положительные, LE-клетки – положительные.

На основании полученных данных высказано предположение о наличии у пациентки аутоиммунного гепатита (АИГ). Начата терапия преднизолоном с положительным эффектом, однако после отмены препарата наступало обострение заболевания, в связи с чем с 2000 г. постоянно принимала 12 мг метипреда. В 2014 г. проходила обследование в частной клинике г. Москвы, где установлен диагноз: реактивный неспецифический гепатит низкой степени активности; серонегативный ревматоидный артрит, поздняя стадия. Выполнена биопсия печени – высказано предположение о наличии АИГ, однако ввиду длительного приема системных глюкокортикостероидов достоверно диагноз

подтвердить не удалось. Выполнена фиброэластометрия – METAVIR A0 F1–2. Специфическая терапия на данном этапе не назначалась.

В 2016 г. пациентка обследована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Лабораторно отмечался цитоллиз в 2–3 нормы, антинуклеарные антитела – положительные, антитела к митохондриям (АМА) – отрицательные, антитела к гладким мышцам – отрицательные, антитела к растворимому антигену печени – отрицательные, антитела к ДНК – отрицательные, антитела к цитруллинированному виментину – отрицательные. Уровень С-реактивного белка составил 11,4 мг/л.

Повторно выполнена биопсия печени, по данным которой впервые установлен диагноз АИГ, также подтвержден диагноз: первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

В последующем пациентка консультирована ревматологом, и на основании полученных данных диагноз ревматоидного артрита отвергнут. К терапии добавлен азатиоприн в дозировке 150 мг, на фоне терапии трансминазы нормализовались, однако попытки снизить дозу метипреда привели к обострению суставного синдрома.

В октябре 2016 г. – очередное стационарное лечение в клинике г. Москвы. По данным проведенного обследования лабораторно выявлены следующие изменения: IgA, M, G в норме. Аспартатаминотрансфераза – 48 ед/л, аланинаминотрансфераза – 46 ед/л, γ -глутамилтрансфераза – 342 ед/л, щелочная фосфатаза – 554 ед/л. По данным магнитно-резонансной холангиографии признаки изменений внутрипеченочных протоков соответствуют ПСХ. Магнитно-резонансная картина цирротической трансформации печени. Портальная гипертензия. Фиброэластометрия – F3–4 по шкале METAVIR.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: цирроз печени в исходе вариантной формы АИГ/ПСХ с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков, умеренной степени активности, с синдромом портальной гипертензии. Продолжена терапия метилпреднизолоном в дозировке 12 мг/сут, азатиоприном 75 мг/сут, урсодезоксихолевой кислотой 750 мг/сут.

В конце 2018 г. у пациентки впервые возникли жалобы на жидкий стул до 3–4 раз в сутки, амбулаторно выполнена колоноскопия, выявлена язва илеоцекального клапана. Инфекционный генез выявленных изменений в кишке исключен, однако никакой трактовки язвенного дефекта дано не было. Рекомендован прием энтеросорбентов, на фоне терапии которыми отмечался положительный эффект, стул нормализовался.

В июне 2019 г. госпитализирована в клинику г. Москвы с жалобами на ноющие боли в крупных суставах, жидкий

Кулаков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова», ГБУ НИИОЗММ, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих». E-mail: dm.kulakov77@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0855-5217

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, рук. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-0344-8375

Сандлер Юлия Григорьевна – ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Савенкова Надежда Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: n.savenkova@mknc.ru

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: g.lukina@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Dmitrii S. Kulakov – Research Assistant, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Research Institute of Health Organization and Medical Management, Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology. E-mail: dm.kulakov77@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0855-5217

Elena V. Vinnitskaya – D. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-0344-8375

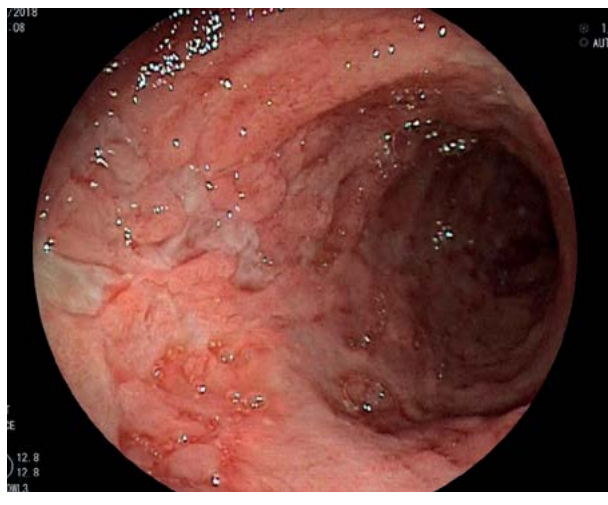
Iuliia G. Sandler – Senior Research Officer, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: y.sandler@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-4291-812X

Nadezhda A. Savenkova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: n.savenkova@mknc.ru

Galina V. Lukina – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: g.lukina@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-7958-5926

Asfold I. Parfenov – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Рис. 1. Больная Н., 35 лет. Колоноскопия от августа 2019 г. Просвет подвздошной кишки сужен за счет отека, отмечается рыхлость, выраженная гиперемия слизистой. Определяются множественные ветвящиеся язвы, покрытые фибрином (предоставили С.В. Белоусов, М.В. Орлова).



стул до 7 раз без патологических примесей, боли спастического характера в правой подвздошной области. Лабораторно отмечались ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч, снижение уровня гемоглобина до 98 г/л. Фекальный кальпротектин – 2800 мкг/г. Выполнена колоноскопия – язвы баугиновой заслонки. Впервые высказано предположение о БК.

По данным рентгенографии тазобедренного сустава – признаки сакроилиита.

Коррекция иммуносупрессивной терапии с учетом установленного диагноза БК не проводилась. Пациентка продолжала прием метипреда в дозе 10–12 мг/сут.

В августе 2019 г. пациентка госпитализирована в отделение лечения ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». При поступлении она предъявляла жалобы на жидкий стул до 6–7 раз в сутки без патологических примесей, боли в правой подвздошной области, вздутие и урчание в животе, боли в тазобедренных суставах.

Объективно: состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 17,96 кг/м². Лунообразное лицо. При поверхностной пальпации живот мягкий, болезненный в правой подвздошной области. Перитонеальные симптомы отрицательные. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Лабораторно отмечались ускорение СОЭ, анемия легкой степени, а также умеренный тромбоцитоз и лабораторные признаки холестаза. По данным инструментальных методов исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 02.08.2019 – выраженные диффузные изменения печени. Мультиспиральная компьютерная томография – энтерография от 06.08.2019: картина терминального илеита, без признаков активного воспаления.

Колоноскопия от 07.08.2019: эндоскоп проведен на 20 см в подвздошную кишку. Слизистая оболочка кишки отечна, гиперемирована, просвет подвздошной кишки сужен за счет отека, отмечается рыхлость, выраженная гиперемия слизистой. Определяются множественные ветвящиеся язвы, покрытые фибрином. Заключение: БК, фаза язв (рис. 1).

Учитывая сложность ведения данной пациентки, наличие сопутствующей патологии гепатобилиарной и скелетно-мышечной систем, проведен мультидисциплинарный консилиум в составе гепатологов, ревматологов, гастроэнтерологов с целью определения дальнейшей тактики обследования. Назначен план дообследования. Выполнены рентгенография костей таза, кистей и стоп (рис. 2, 3), а также ультразвуковое исследование тазобедренных суставов (рис. 4).

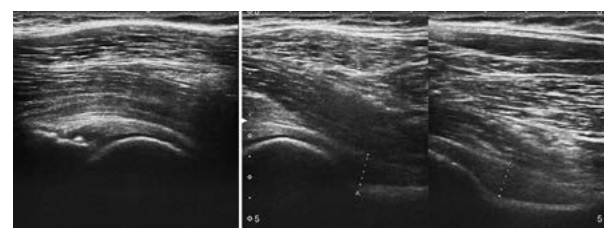
Рис. 2. Рентгенография костей таза. Картина двустороннего сакроилиита II стадии справа, I стадии слева по Келлгрону, двустороннего артрита тазобедренных суставов, вторичного артроза II стадии по Келлгрону.



Рис. 3. Рентгенография кистей и стоп. Картина соответствует эрозивному артриту суставов кистей и правой стопы. Деформация левой кисти.



Рис. 4. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов. Эхопризнаки начальных дегенеративных изменений тазобедренных суставов, синовита левого тазобедренного сустава.

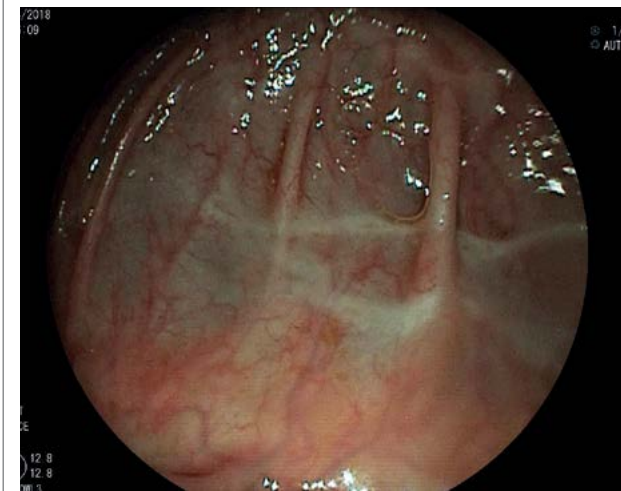


Получены следующие результаты лабораторных исследований. Ревмо-иммунологическое исследование: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (high sensitive), антитела к кардиолипину IgM, антитела к кардиолипину IgG, антитела группы антиядерных антител, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (RO), антитела к цитоплазматическому антигену SS-B (La), антинуклеарные антитела, IgG (анти-Scl-70), антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RNP/Sm, антисклеродермальные антитела с молекулярной массой 70 кДа, антитела к β_2 -гликопротеину 1 IgM, антитела к β_2 -гликопротеину 1 IgG, антинуклеарный фактор (HEr-2), антитела к центромерному белку В, ревматоидный фактор – отрицательные. AMA-M2 – 1,3 ед/мл (референсные значения AMA-M2: результат – отрицательный). Электрофоретическое разделение белков сыворотки крови – без клинически значимых изменений.

Фиброэластометрия печени – эластичность ткани печени 5,4 кПа, F0 по METAVIR, IqR 0,9 кПа, с высокой степенью достоверности, что соответствует норме.

По результатам проведенного лабораторного и инструментального обследования, анализа предоставленной ме-

Рис. 5. Больная Н., 35 лет. Колоноскопия от ноября 2019 г. Слизистая очагово гиперемирована. Продольные белесые рубцы в поперечно-ободочной кишке (предоставили М.В. Орлова, С.В. Белоусов).



дицинской документации убедительных данных за цирроз печени на момент обследования получено не было. Однако диагноз ПСХ в стадии биохимической, иммунологической, гистологической ремиссии, а также БК не вызывал сомнений.

Таким образом, установлен диагноз: БК в форме илеоколитита, впервые выявленная, средней степени тяжести, умеренной активности. ПСХ с признаками АИГ. Серонегативный спондилоартрит, HLA-B27 негативный с внеаксиальными проявлениями (периферический артрит), умеренной активности, функциональный класс III.

Учитывая наличие сочетанных ИВЗ, пациентке назначена терапия генно-инженерным биологическим препаратом – ингибитором фактора некроза опухоли α адалимумабом по схеме индукции и далее 40 мг подкожно каждые 2 нед.

На фоне проводимой терапии препаратом адалимумаб в течение 2 мес от ее начала состояние и самочувствие пациентки значительно улучшились: стул регулярный 1–2 раза в сутки без крови и слизи, боли в суставах не беспокоили. В анализах крови – нормализация уровня гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ, С-реактивного белка. Уровень фекального кальпротектина составил 200 мкг/г.

В ноябре 2019 г. выполнена контрольная колоноскопия: слизистая слепой, восходящей, поперечно-ободочной и дистального отдела сигмовидной кишки очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Местами сосудистый рисунок усилен, перестроен. Имеются продольные белесые рубцы на фоне неизменной слизистой в поперечно-ободочной кишке. Заключение: БК, ремиссия (рис. 5).

Таким образом, на фоне проводимой терапии генно-инженерным биологическим препаратом достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия БК, купирован суставной синдром, произошла нормализация уровня маркеров воспаления.

Заключение

При ВЗК в патологический процесс может вовлекаться практически любой орган, поэтому спектр заболеваний, связанных с БК, достаточно разнообразен. Врачам разных специальностей (дерматологам, ревматологам, окулистам, инфекционистам, гепатологам, хирургам и пр.) приходится сталкиваться с больными, страдающими ВЗК, чаще всего именно тогда, когда неспецифические ВКП возникают в дебюте ВЗК, предшествуя классическим кишечным симптомам БК [7, 8].

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с несколькими ИВЗ, проявляющимися многообразием симптомов со стороны как кишечника, так и других органов и систем. Несмотря на прогрессивное развитие инструментальных методов диагностики, длительный анамнез пациентки, неоднократное обследование в ведущих клиниках, проблема своевременной постановки диагноза остается актуальной [9].

Многогранность клинической картины, сложность диагностики, отсутствие настороженности врачей общей практики относительно данных заболеваний приводят к большому числу диагностических ошибок и, следовательно, к потере драгоценного времени для назначения адекватного лечения. Тем не менее в данном случае – с прогрессирующим и трудноконтролируемым течением заболеваний печени, скелетно-мышечной системы, а также диагностированной впервые БК – назначение биологической терапии продемонстрировало высокую эффективность и позволило добиться клинико-инструментальной ремиссии в соответствии с современной концепцией лечения БК и сочетанных ИВЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(5):541-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjy191
- Парфенов А.И. Эндерология: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009 [Parfenov AI. Enterology: a guide for doctors. Moscow: Medical news agency, 2009 (in Russian)].
- Geng X, Biancone L, Dai HH, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1998;114:912-22. DOI:10.1016/S0016-5085(98)70310-5
- Biancone L, Mandal A, Yang H, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995;109:3-12. DOI:10.1016/0016-5085(95)90263-5
- Van Sommeren S, Jansen M, Karjalainen J, et al. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: From shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:987-94. DOI:10.1097/MIB.0000000000000032
- Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:7227-36. DOI:10.3748/wjg.v11.i46.7227
- Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:307-27. DOI:10.1016/S0889-8553(01)00019-x
- Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:344-50. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x
- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания в практике терапевта и хирурга. М., 2017; с. 70–2 [Khatkov IE, Parfenov AI, Kniyazev OV, et al. Inflammatory diseases in the practice of a therapist and surgeon. Moscow, 2017; p. 70–2 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU