



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.34-002-07

А.Г. ХАРИТОНОВ¹, О.Б. ЩУКИНА¹, В.Ю. СОБКО²¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41²Консультативно-диагностический центр с поликлиникой, 197110, г. Санкт-Петербург, Морской просп., д. 3

Трудности диагностики болезни Крона тонкой кишки (клинический случай)

Харитонов Андрей Геннадьевич — ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел. (812) 235-10-93, e-mail: scipion@pochta.ru¹**Щукина Оксана Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел. (812) 235-10-93, e-mail: burmao@gmail.com¹**Собко Виктор Юрьевич** — врач-рентгенолог, тел. (812) 325-00-03, e-mail: scipion@pochta.ru²

В статье представлен клинический случай больного болезнью Крона с поражением тонкой кишки. Сложность диагностики была обусловлена не только локализацией основного заболевания, но и сопутствующей патологией. Рассматриваются современные подходы визуализации тонкой кишки и скрининга целиакии в повседневной практике.

Ключевые слова: болезнь Крона, тонкая кишка, гидро-МРТ, целиакия.

A.G. KHARITONOV¹, O.B. SHCHUKINA¹, V.YU. SOBKO²¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015²Consultative and Diagnostic Centre with Polyclinic, 3 Morskoy prospect, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197110

Difficulties in diagnosing Crohn's disease of the small intestine involvement (clinical case)

Kharitonov A.G. — Assistant Professor of Gastroenterology and Dietology Department, tel. (812) 235-10-93, e-mail: scipion@pochta.ru¹**Shchukina O.B.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of Gastroenterology and Dietology Department, tel.: (812) 235-10-93, e-mail: burmao@gmail.com¹**Sobko V.Yu.** — Radiologist, tel. (812) 325-00-03, e-mail: scipion@pochta.ru²

The article presents a clinical case of patient with Crohn's disease of small intestine localization. The complexity of diagnosis was due not only to the localization of disease, but also comorbidities. The authors review current approaches of small intestine visualization and celiac disease screening in daily practice.

Key words: Crohn's disease, small intestine, MRI-enterography, celiac disease.

Пациент А., 27 лет, госпитализирован в январе 2011 г. в терапевтическое отделение Городской клинической больницы № 31 г. Санкт-Петербурга с жалобами на общую слабость, отрыжку воздухом, изжогу, умеренную тошноту и рвоту (самостоятельно вызывал для облегчения тошноты), периодические подъемы температуры тела до 37.5°C, снижение массы тела на 13 кг за полгода, разлитые боли в животе спастического характера (купировались

самостоятельно и усиливались на фоне приема слабительных средств), появление «выпячивания» справа от околопупочной области на высоте болей (исчезало самостоятельно в течение 10-15 минут). Стул обычно оформленный, малообъемный, без патологических примесей, нормальной окраски. Однако периодически пациент обращал внимание на задержку стула до одного раза в 4-5 дней с последующим его послаблением до 2 раз в сутки.

Из анамнеза заболевания известно, что с подросткового возраста отмечает склонность к запорам, стул регулировал диетой. С 2008 г. впервые отметил эпизоды тошноты и рвоты, снижение аппетита, похудел на 3 кг за 2 месяца. С этими жалобами пациент обратился к участковому терапевту по месту жительства. При обследовании в апреле 2008 г. в клиническом анализе крови (КАК) изменений не обнаружено: гемоглобин — 121 г/л, эритроциты — $5,42 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,2 \times 10^9$ /л (с нормальной лейкоцитарной формулой), тромбоциты — 396×10^9 /л (норма до 400), СОЭ — 3 мм/ч. Анализ кала на дисбиоз кишечника показал умеренное снижение бифидо- и лактобактерий. Были обнаружены антитела к глиадину класса IgG 319,9 Ед/мл (норма <25) и IgA 69,3 Ед/мл (норма <25).

Для уточнения диагноза и лечения пациент был в плановом порядке госпитализирован в один из стационаров г. Санкт-Петербурга, где находился с 25.06.08 по 27.06.08. В КАК выявлены анемия (Hb — 108 г/л), тромбоцитоз (538×10^9 /л), лейкоцитоз со сдвигом влево ($12,4 \times 10^9$ /л; п/я — 10%; с/я — 71%), СОЭ — 28 мм/ч. В биохимическом анализе крови (БАК) обращало внимание повышение уровня С-реактивного белка до 102 г/л (норма <5) и снижение уровня сывороточного железа до 1,7 мкмоль/л (норма для мужчин >11,6). В копрограмме отмечено высокое содержание внеклеточного (2+) и внутриклеточного крахмала (3+), слизь (2+). По данным фиброгастроэнтерографии (ФГДС): умеренный дуоденогастральный рефлюкс желчи. По результатам тотальной фиброколоноскопии (ФКС) без осмотра терминального отдела подвздошной кишки патологии слизистой оболочки не выявлено. Гистологическое заключение — поверхностный колит с минимальным воспалительным компонентом. Окраска с Конго-рот — признаков амилоидоза не выявлено.

При расширенном обследовании выявлено повышение уровня общего IgE общ — 106,1 Ед/мл (норма <52), повторно обнаружены антитела к глиадину класса IgG в высоком титре (121,4 Ед/мл). Антитела к описторхам, токсокарам, эхинококкам, трихинеллам были отрицательными.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, выявлена незначительная гепатомегалия (косой вертикальный размер правой доли печени 14,9 см), незначительное снижение эхогенности печени, а также свободная жидкость в брюшной полости объемом до 100 мл. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с контрастированием, компьютерная томография малого таза — патологических изменений не обнаружено. На фоне проводимого лечения антибиотиками (ципрофлоксацин 0,8 г/сутки №10), спазмолитиками тошнота и рвота купировались, пациент выписан на амбулаторное лечение без точного диагноза.

В течение лета 2008 года продолжал худеть, появились боли в околопупочной области, в связи с чем повторно обратился к гастроэнтерологу в поликлинику по месту жительства. Были исключены кишечные инфекции (РНГА с псевдотуберкулезным, комплексным сальмонеллезным и шигеллезным диагностикомом отрицательные), лямблиоз, вирусная инфекция (вирус герпеса 1-го, 2-го и 6-го типа, вирус Эпштейн – Барра, цитомегаловирус, вирус гепатита В и С). Иммунологическое исследование, заключающееся в определении циркулирующих иммунокомплексов, иммуноглобулинов классов IgA, IgG,

IgM отклонений от нормы не выявило. Повторно был выявлен повышенный титр антител к глиадину классов IgG и IgA при нормальном уровне антител к эндомизию класса IgG. HLA-типирование показало отсутствие ассоциированных с целиакией генетических маркеров DQ2 и DQ8. В октябре 2008 повторно была выполнена ФГДС для забора биоптатов из тонкой кишки с целью исключения целиакии.

Гистологическое исследование биоптата из залуковичного отдела: толщина слизистой оболочки 12-перстной кишки не изменена. Ворсинки высокие, узкие, листовидной формы. Крипты не углублены, не расширены. Количество клеток Панета обычное, они богаты гранулами. Энтероциты высокие цилиндрические. Количество бокаловидных клеток ворсинки крипт обычное. Количество внутриэпителиальных лимфоцитов не увеличено. В собственной пластинке умеренный отек, полнокровие сосудов, диффузная лимфоплазмозитарная инфильтрация с примесью преимущественно эозинофильных гранулоцитов, умеренный диффузный фиброз. Заключение: Хронический дуоденит II степени выраженности, умеренной степени активности.

На основании полученных данных гастроэнтерологом был выставлен диагноз: Целиакия; рекомендовано соблюдение аглютеновой диеты и прием препарата сульпирид (Эглонил), на фоне которых в течение следующего месяца пациент набрал 10 кг массы тела, уменьшилась интенсивность и снизилась частота приступов болей в животе. В течение 2009-2010 гг. на фоне соблюдения аглютеновой диеты пациент чувствовал себя неплохо, за медицинской помощью не обращался.

В ноябре 2010 года больной был дважды экстренно госпитализирован в хирургические отделения стационаров г. Санкт-Петербурга с клиникой динамической кишечной непроходимости. В одной из представленных выписок при нормальных показателях КАК и БАК (билирубин, трансаминазы, амилаза, креатинин) отмечались изменения, выявленные при проведении УЗИ органов брюшной полости: признаки нарушения пассажа кишечного содержимого в виде расширения петель кишечника по фланкам до 2 см с ослабленной перистальтикой, слева в гипогастрии фрагмент длиной 50 см с жидким содержанием. По данным ФГДС — изменения, обусловленные преимущественно моторными нарушениями (дистальный катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный рефлюкс-гастрит).

На фоне терапии спазмолитиками кишечная непроходимость разрешилась, пациент выписан на амбулаторное лечение. Однако уже в январе 2011 года почувствовал себя хуже, появился субфебрилитет, усилилась тошнота, и с описанными выше жалобами был госпитализирован в экстренном порядке в ГКБ № 31 г. Санкт-Петербурга 26.01.2011 г.

Из анамнеза жизни следует отметить отсутствие вредных привычек (пациент никогда не курил и практически не употреблял алкогольных напитков), профессия: врач-стоматолог, инвалидности нет.

При осмотре в стационаре обращало внимание астеническое телосложение, дефицит мышечной массы и скудность подкожно-жировой клетчатки (рост — 178 см, масса тела — 56,9 кг, индекс массы тела — 18 кг/м^2 , суточная энергоценность рациона — 6000 ккал). Периферические отеки не отмечались. Температура тела $36,8^\circ\text{C}$. Живот при

пальпации мягкий, вздутый, болезненный в проекции левых отделов толстой кишки и в околопупочной области справа. По остальным органам и системам — без особенностей.

В КАК от 26.01.2011: Hb — 131 г/л, Эр — $4,55 \times 10^{12}/л$, Лей — $11,1 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 4%, сегментоядерные — 72%, эозинофилы — 1%, лимфоциты — 19%, моноциты — 4%, токсогенная зернистость нейтрофилов (2+), Тр — $231 \times 10^9/л$, СОЭ — 15 мм/ч. В БАК обращали на себя внимание гипопропротеинемия (общий белок 58 г/л), гипоальбуминемия (альбумин 31,9 г/л), умеренное повышение уровня С-реактивного белка до 8 мг/л (норма <5).

Визуализация органов брюшной полости при проведении УЗИ была затруднена по всему животу из-за раздутых, заполненных жидким содержимым петель кишечника. Грубой патологии со стороны печени, желчного пузыря, почек, поджелудочной железы не выявлено. В связи с имеющимися нарушениями стула, учитывая признаки системного воспаления по данным лабораторного обследования 28.01.2011 г. была выполнена тотальная ФКС с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. По данным ФКС, перианальная кожа не изменена, осмотрены все отделы толстой и 15 см подвздошной кишки. Просвет толстой кишки на всем протяжении нормальный — гаустрация соответствует отделам (полулунной и треугольной формы), тонус кишки сохранен. Перистальтика ослаблена. В подвздошной кишке слизистая бархатистая, розовая, без дефектов (биопсия № 1). СО всех осмотренных отделов толстой кишки гладкая, не отечная, розовая, без дефектов и протрузий. Сосудистый рисунок хорошо выражен (биопсия № 2). Заключение: нормальная эндоскопическая картина толстой и терминального отдела подвздошной кишки.

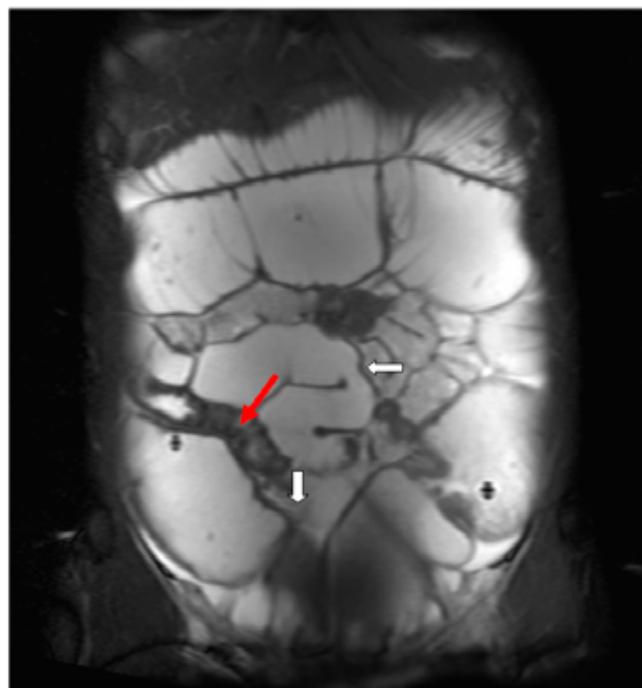
Поскольку у пациента имелись признаки нарушения пассажа по тонкой кишке, 29.01.2011 был выполнен пассаж бариевой взвеси: на обзорной рентгенограмме, выполненной через 5 часов после приема бариевой взвеси, контрастированы резко расширенные, выпрямленные, содержащие воздух и жидкое содержимое петли тонкой кишки. Через 16 часов после приема бариевой взвеси контрастирована толстая кишка. Восходящая ободочная, правая половина поперечно-ободочной кишки расширены до 8,0 см. Контраст в петлях тонкой кишки.

Для уточнения характера изменений в тонкой кишке была проведена МРТ-энтерография с раствором маннитола в качестве контраста (30.01.2011). Описание: тощая кишка расположена в левой половине брюшной полости, визуализируется на отдельных участках. Складки СО прослеживаются, утолщены. Участков патологического сужения и расширения по ходу контрастированных отделов тощей кишки отчетливо не выявляется. Стенка в контрастированных отделах не утолщена. Подвздошная кишка контрастируется на всем протяжении. Проксимальные петли подвздошной кишки не изменены. Средние и дистальные петли подвздошной кишки резко расширены до 7,5 см. В илеоцекальной области выявляется участок стеноза подвздошной кишки на протяжении около 4 см. Просвет кишки неравномерно сужен до 7 мм. Окружающая жировая клетчатка инфильтрирована, структура ее неоднородная. Вблизи зоны стеноза выявляются увеличенные до 2,5 см мезентериальные лимфоузлы, с гиперинтенсивным сигналом. По ходу брыжейки тонкой кишки выявляются множественные лимфоузлы до 1,0 см. После в/в введения контрастного вещества отмечается выраженное усиление интенсивности сигнала от стенки подвздошной кишки в зоне стеноза и

окружающей жировой клетчатки. Заключение: МРТ признаки наиболее характерны для стриктурирующей формы болезни Крона. Стеноз подвздошной кишки в стадии субкомпенсации. МРТ признаки частичной кишечной непроходимости (рис. 1).

Рисунок 1.

Участок сужения просвета подвздошной кишки (стриктура) в правой половине брюшной полости за счет циркулярного асимметричного утолщения стенки (красная стрелка). Выраженное престенотическое расширение выше расположенных петель тонкой кишки до 7 см (белые стрелки). Материалы В.Ю. Собко



После получения результатов всех обследований в распоряжении лечащего врача имелась противоречивая информация. С одной стороны, у пациента была диагностирована болезнь Крона с формированием стриктуры, которая и стала причиной эпизодов переходящей кишечной непроходимости. С другой, не было ясности с локализацией стеноза. МРТ-картина свидетельствовала о наличии стриктуры в терминальном отделе подвздошной кишки непосредственно за баугиниевой заслонкой, в то время как при ФКС данных за поражение этого отдела получено не было. В ходе обсуждения с колопроктологами, после пересмотра МРТ-снимков было высказано предположение (опираясь на данные ФКС) о более высокой локализации стриктуры.

Пациент был переведен в хирургическое отделение ГKB № 31, где 8 апреля ему была выполнена операция. Описание операции: под наркозом выполнена диагностическая лапароскопия. В брюшной полости, в малом тазу около 100 мл серозного выпота. В 40 см от илеоцекального угла тонкая кишка на протяжении 60 см рубцово изменена, резко сужена. Дистальнее тонкая кишка славшаяся, проксимальнее раздута до 11-12 см в диаметре. Признаки тонкокишечной непроходимости. Выполнена срединная лапаротомия. Мобилизация 1,5 м тонкой кишки вместе с рубцово-измененным участком. Магистральные сосуды лигированы, препарат удален. Сформирован тонко-тонкокишечный анастомоз «бок в бок». Макропрепарат: 1,5 м тонкой киш-

ки с рубцово-измененным участком протяженностью 60 см. Выше зоны стеноза стенки кишки резко истончены. На разрезе слизистая плотная, с изъязвлениями 0.2x0.3 см, просвет сужен до 0.3 см.

Гистологическое исследование не выявило характерных для БК эпителиоидно-клеточных гранулем (которые, по данным Heresbach D. и соавт. [1], встречаются в операционном материале в 37-82% случаев), однако были найдены другие патогномичные признаки: выраженный фиброз с вовлечением слизистой, подслизистой и мышечной оболочек кишки, трансмуральный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, трансмуральные лимфоидные агрегаты [2].

После операции проводилось энтеральное и парентеральное питание, были назначены системные стероиды (преднизолон в/в 180 мг в сутки с дальнейшим переходом на прием метилпреднизолона внутрь в дозе 48 мг в сутки), азатиоприн в стартовой дозе 50 мг в сутки с дальнейшей оценкой переносимости препарата и увеличением ее до 2,5 мг/кг/сут.

Окончательный диагноз при выписке из стационара:

Основной: Болезнь Крона, стриктурирующая форма, поражение верхнего отдела ЖКТ (подвздошная кишка проксимальнее терминального отдела), тяжелое течение, высокая активность.

Состояние после резекции 1,5 м подвздошной кишки от 08.02.11 по поводу стриктуры подвздошной кишки, осложненной динамической тонкокишечной непроходимостью.

Осложнение: Недостаточность питания средней степени.

Сопутствующий: Целиакия?

Оставался открытым вопрос о правомерности диагноза «целиакия». После выписки и улучшения самочувствия пациент обратился к специалисту Городского центра диагностики и лечения ВЗК (в котором наблюдался амбулаторно) с вопросом о дальнейшей целесообразности соблюдения аглютеновой диеты. Анализ предшествующих обследований показал, что, несмотря на выявление повышенного титра антител к глиадину обоих классов и эффект от аглютеновой диеты, у пациента не было ни одного признака, необходимого для верификации диагноза.

Европейское общество детской гастроэнтерологии, диетологии и питания (ESPGHAN) в своих рекомендациях дает четкие критерии диагноза целиакии [3].

Серологическая верификация заключается в выявлении повышенного титра антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA (или класса IgG при селективном дефиците иммуноглобулина А) и антител к эндомизию. Антитела к глиадину не являются специфичными для целиакии.

Морфологическое исследование позволяет верифицировать целиакию в случае обнаружения характерных признаков: атрофия ворсин (вплоть до их полного исчезновения), увеличение глубины крипт с явлениями гиперрегенерации, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов.

Генетическое исследование в меньшей степени позволяет верифицировать целиакию (около 40% людей в популяции имеет маркеры HLA-DQ2 или HLA-DQ8), однако отсутствие этих гаплотипов практически со 100%-ной вероятностью исключает диагноз заболевания. Кроме того, известно, что до 60% пациентов с синдромом раздраженного кишечника отмечают улучшение состояния на фоне соблюдения аглютеновой диеты [4], поэтому рассматривать эффект от соблюдения диеты в качестве критерия диагноза целиакия нельзя.

Повторное серологическое исследование: а/т к эндомизию не обнаружены; а/т к глиадину IgG/IgA и а/т к тканевой трансглутаминазе в норме. В то же время у пациента были выявлены антитела к пшенице класса IgG — 67.2 мг/л (0.00-1.00) и класса Ig4 — 16540 мкг/г (0-10000); антитела класса IgE в пределах нормы. Диагностирована *пищевая непереносимость белка пшеницы*, что и объяснило эффект от аглютеновой диеты.

Таким образом, с момента появления первых симптомов заболевания (2008 год) до установления диагноза (2011 год) у данного пациента прошло около 3 лет. Известно, что длительность периода без диагноза для болезни Крона (БК) может варьировать от нескольких недель до 1,5 года [5]. В России, по данным ряда авторов (Нижегородская область, Республика Татарстан), а также с учетом результатов неопубликованного исследования по эпидемиологической характеристике ВЗК в нашей стране (ESCAPE, 2010), эти значения еще выше — 30-48 месяцев [6, 7].

Поздняя диагностика заболевания сопряжена с развитием осложнений, нередко требующих оперативного лечения. Исследование тонкой кишки в рутинной практике представляется труднодоступной визуализацией. Однако изолированное поражение тонкой кишки проксимальнее терминального отдела встречается в 10-30% случаев [5, 8]. Практикующим врачам следует помнить о методах исследования тонкой кишки: пассаж бария, энтерография, МРТ-энтерография (гидро-МРТ), КТ-энтерография, энтероскопия, эндокапсула. Пассаж бария по тонкой кишке используется для выявления «грубой» патологии, поскольку отсутствует достаточное растяжение кишки. В отличие от пассажа бария при энтерографии обеспечивается достаточное растяжение кишки, поэтому достигается оптимальная визуализация проксимальных отделов тонкой кишки. Более точными методами диагностики являются КТ- и МРТ-энтерография, позволяющие с наиболее высокой диагностической точностью выявить протяженность и активность воспалительного поражения тонкой кишки при БК и осложнения, распространяющиеся за пределы кишечной стенки (свищи, стриктуры, инфильтраты). Эндовидеокапсула — метод резерва для пациентов с убедительными клиническими признаками БК и с их отсутствием по данным илеоколоноскопии и др. визуализирующих методов обследования. Исследование противопоказано при наличии признаков кишечной обструкции, стриктур, свищей.

ЛИТЕРАТУРА

- Heresbach D., Alexandre J.L., Branger B., Bretagne J.F. et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease // Gut. — 2005. — Vol. 54, N 2. — P. 215-222.
- Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease // J. Crohns Colitis. — 2013. — Vol. 7, N 10. — P. 827-851.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease // JPGN. — 2012. — Vol. 54, N 1. — P. 136-160.
- Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabo I.R. et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1746-1753.
- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
- Алексеева О.П., Колодей Е.Н., Миронов Н.Н. Динамика клинического течения, диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника в Нижегородской области в 2005-2010 годы // Медицинский альманах. — 2013. — Т. 25, № 1. — С. 71-73.
- Бодрягина Е.С., Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан // Лечащий врач. — 2013. — № 7. — С. 21-26.
- Dignass A., Assche G., Lindsay J.O. et al. The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // J. Crohns Colitis. — 2010. — Vol. 4. — P. 28-62.