



ЦЕЛИАКИЯ У 33-ЛЕТНЕГО МУЖЧИНЫ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Крумс Л. М., Голованова Е. В., Хомерики С. Г., Варламичева А. А., Дорофеев А. С.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Крумс Лариса Михайловна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
Тел.: 8 (495) 304-30-78
E-mail: gastroenter@rambler.ru*

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай больного К. 33 лет, армянина, у которого диагностированы два редко встречающихся заболевания: периодическая болезнь и глютенчувствительная целиакия. Диагноз периодической болезни абдоминально-лихорадочной формы подтвержден наличием генетических маркеров, глютенчувствительной целиакии — морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: периодическая болезнь; глютенчувствительная целиакия.

SUMMARY

The article presents a clinical case of a 33-year-old Armenian man, who suffered from two rare diseases: Familial Mediterranean fever and celiac.

The diagnosis of Familial Mediterranean fever: abdominal-feverish form, is confirmed by genetic markers. The morphological study of duodenal mucosa's specimens confirms the celiac.

Keywords: Familial Mediterranean fever; celiac.

В последние годы в медицинскую практику внедрено понятие «системные аутовоспалительные заболевания», к которым относится и периодическая болезнь [5]. Симптомы периодической болезни описаны давно. Многими авторами наблюдались необычные «пароксизмальные синдромы» в виде лихорадки и выраженных абдоминальных болей. Siegal [1] подробно описал «доброкачественный абдоминальный перитонит», придав ведущее значение болевому синдрому, а не лихорадке. Он же впервые выделил абдоминальный, торакальный и суставной синдром, соответствующие клиническим картинам перитонита, плеврита и артрита. Была подчеркнута неэффективность любой терапии, а также этнический характер заболевания — у евреев и армян.

В работах описана наследственная форма заболевания, признанная самостоятельной нозологической единицей. В монографии О. М. Виноградовой [2] приводятся различные концепции патогенеза периодической болезни. Автор считает наиболее обоснованной генетическую концепцию. Отмечена

также частая связь периодической болезни с амилоидозом. По определению О. М. Виноградовой, периодическая болезнь, а также ее осложнение — амилоидоз являются наследственным заболеванием, относящимся к ферментопатиям. Болезнь поражает преимущественно молодых людей, чаще мужчин, нередко болезнь развивается в детском возрасте [4], характеризуется клиническими проявлениями в виде абдоминальных, торакальных, суставных болей и лихорадки, отсутствием эффекта от любой терапии и доброкачественностью течения на протяжении всей жизни.

В период болевого приступа у больных наблюдается вздутие живота, задержка стула. После приступа в течение нескольких дней — поносы. Доброкачественное течение заболевания часто осложняется амилоидозом, прежде всего почек (реже печени и сердца), что и определяет прогноз заболевания [2; 3].

При абдоминальной форме болезни у некоторых больных отмечается увеличение печени

или селезенки, сохраняющиеся и в период ремиссии. Иногда во время приступа наблюдается проходящая гипербилирубинемия без ферментемии. Предполагается, что гепатомегалия в острый период может быть связана с гемодинамическими сдвигами. В межприступный период увеличение печени может быть обусловлено жировой дистрофией печени. Роль амилоидоза в увеличении печени при периодической болезни минимальна [2]. Многолетнее динамическое наблюдение (от 1,5 до 11 лет) показало, что у больных, неукоснительно выполнявших основные принципы лечения (непрерывный прием колхицина в дозе 1,8–2,0 мг в сутки), колхицин не только препятствовал прогрессированию амилоидоза, но и вызывал уменьшение протеинурии, вплоть до полного ее исчезновения, ремиссию нефротического синдрома и синдрома нарушенного всасывания, а у больных с начальными признаками ХПН (хронической почечной недостаточности) — улучшение и даже восстановление функции почек. Изучение выживаемости подтвердило, что колхицин активно подавляет амилоидогенез при периодической болезни на всех стадиях его проявления. План лечения и ведения больных включает многолетнюю диспансеризацию, своевременную санацию возможных очагов инфекции, коррекцию лечения под контролем функциональных и морфологических (биопсия) показателей почечной и иной органной патологии.

Целиакия, или глютенчувствительная энтеропатия, относится к аутоиммунным заболеваниям, основным этиологическим фактором которой является белок глютен, у лиц с генетической предрасположенностью к ГЦ (глютенчувствительной целиакии). Генетическая предрасположенность подразумевает наличие аллели DQ2 или DQ8 HLA класса II. Глиадиновый пептид, состоящий из 33 аминокислот, поступает неповрежденным в тонкую кишку, где подвергается дезаминированию ТТГ. Дезаминированный комплекс внедряется в макрофаги, экспрессирующие HLA-DQ2, HLA-DQ8. Комплекс взаимодействуя с альфа/бета-рецепторами CD4⁺ Т-хелперов. Эти клетки активируют другие лимфоциты, которые вырабатывают ИФН-гамма, ИЛ-4 и ФНО-альфа, вызывающие повреждение кишечного эпителия. Основным клиническим проявлением ГЦ является диарея с полифекалией и стеатореей, анемией, нарушением обмена на употребление в пищу продуктов, содержащих глютен [6].

В литературе нам не удалось найти описания случаев сочетания целиакии и периодической болезни, в связи с чем демонстрируемый случай представляет несомненный интерес.

Больной К., 33 лет, армянин (история болезни № 3092, 2011 г.) поступил в гепатологическое отделение ЦНИИГ 20.04.2011 с жалобами на приступообразные боли в животе с периодичностью 1 раз в 30–35 дней. Приступ начинается с тянущих болей в надлобковой области, затем боль распространяется

на правую подвздошную область и по всему животу, приобретает интенсивный характер, становится нестерпимой, острой, иногда носит схваткообразный характер. Начало приступа сопровождается подъемом температуры до 37,5°, в дальнейшем лихорадка нарастает до 39,5°. Приступ длится 1–2 дня. Больной пытается купировать боли инъекциями анальгетиков, спазмолитиков (без эффекта). Во время приступа отмечает выраженное скопление и затруднение отхождения газов. В этот период больной не принимает пищу. Также во время приступов отмечает колющие боли в области сердца, купирующиеся приемом препаратов валерианы. После улучшения самочувствия отмечает жидкий стул до 3–4 раз в сутки. Затем стул нормализуется. Через 2–3 суток боли полностью исчезают. Однако отмечает поносы и в межприступный период после употребления макарон, перловки и т. д., приступы также могут провоцироваться приемом больших доз алкоголя и /или переохлаждением. За время болезни отметил выпадение волос на груди, руках и ногах. Больной поступил в отделение через 4 дня после последнего приступа.

Из анамнеза заболевания известно, что приступы болей в животе, сопровождающиеся лихорадкой, появились с 2004 года. С 2010 года во время болевых приступов стал отмечать тянущие боли в правом подреберье. Появились чувство жжения в области эпигастрия, изжога после употребления жирной, жареной пищи. С 2011 года больной стал отмечать слабость, вялость, снижение работоспособности. При обследовании в 2010 году в клиническом анализе крови отмечалось повышение уровня гемоглобина до 178 г/л, лейкоцитоз до $9,2 \cdot 10^3/\text{мм}^3$.

В биохимическом анализе крови появился выраженный цитолитический синдром, проявляющийся в виде повышения АЛТ (аланинаминотрансфераза) до 282 Ед/л, АСТ (аспатаминотрансфераза) до 176 Ед/л, отмечалось также повышение уровня ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза) до 192 Ед/л. По данным УЗИ выявлены признаки умеренного увеличения и диффузных изменений печени, умеренной спленомегалии, портальной гипертензии, хронического панкреатита. При колоноскопии выявлены комбинированный геморрой и очаговый колит. Направлен для обследования и уточнения диагноза в гепатологическое отделение ЦНИИ гастроэнтерологии.

Из анамнеза жизни известно, что больной с 22 лет регулярно употребляет крепкие алкогольные напитки, курит по 1–1,5 пачки сигарет в день. Сестра больного страдает периодической болезнью последние 8–9 лет, частота и длительность приступов у нее аналогичны таковым у больного, обследуется и лечится в Армении.



При поступлении состояние больного удовлетворительное, положение активное, телосложение нормостеническое, индекс массы тела (ИМТ) 27 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, инъекция сосудов склер. Отмечается редкость волосяного покрова симметрично на обеих конечностях. Со слов больного, данная картина развилась в течение 2 лет, чему предшествовала локальная алопеция области затылка, с последующим полным восстановлением густоты волосяного покрова кожи головы без специального лечения. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Мышечная система развита нормально. Движения в конечностях не затруднены. Симптом мышечного валика отрицательный. Суставы не изменены. Движения в суставах в полном объеме. Грудная клетка конической формы. Правая и левая половины грудной клетки симметричны. Частота дыханий 18 в 1 мин. При сравнительной перкуссии звук легочный, притупления не отмечается. Границы легких в пределах нормы. При аускультации над легкими выслушивается жесткое дыхание и множественные сухие хрипы над всей поверхностью обоих легких.

При осмотре сосудов шеи отмечается слабая пульсация сонных артерий. Верхушечный толчок сердца пальпируется в пятом межреберье на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Границы относительной тупости сердца: правая на 1 см кнаружи от правого края грудины, левая — совпадает с верхушечным толчком, верхняя — на уровне 3-го ребра. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс — одинаковый на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений 75 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. столба. Appetit сохранен. Глотание свободное, безболезненное. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот правильной формы, активно участвует в акте дыхания. В правой подвздошной области — рубец после аппендэктомии. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Отчетливо пальпируется сигмовидная кишка в виде плотного, легко смещаемого валика, пальпация безболезненна. Печень выступает на 2–2,5 см из-под края реберной дуги, край печени заострен, поверхность печени ровная.

Размеры печени по Курлову: 14–9–10 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Больной правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Восприятие не нарушено. Сон спокойный.

На основании анамнеза, жалоб, данных физического осмотра, ранее выполненных лабораторных и инструментальных исследований выставлен предварительный диагноз: Хронический гепатит неуточненной этиологии, активный. Периодическая болезнь? Комбинированный геморрой.

При лабораторном обследовании выявлен незначительный тромбоцитоз до 430 10⁹/мм³ и повышение СОЭ — 36 мм/час. В биохимическом анализе

крови обратило на себя внимание наличие цитолитического синдрома трансаминаземия АЛТ до 78 Ед/л, АСТ до 30,2 Ед/л, а также повышение уровня ГГТП до 55,3 Ед/л и ЩФ (щелочная фосфатаза) до 106,7 Ед/л, показатели свертывающей системы крови не изменены, в клиническом анализе мочи без отклонений от нормы. В суточном анализе мочи наличие белка составило 0,2 г/л (следы) RW — отрицательная, анализ на ВИЧ — отрицательный. HBsAg, aHCV не обнаружены.

Обнаружено повышение иммуноглобулинов IgM до 170 (норма 50–130 mg%) и IgG до 1300 (N 750–1300 mg%), IgA в норме 160 (N 90–230 mg%).

ЭКГ: Нормальное положение электрической оси, ритм синусовый, правильный, ЧСС 80. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При ультразвуковом исследовании органов пищеварения выявлена гепатомегалия (КВП правой доли 168 мм, толщина левой доли — 74 мм), гипертрофия хвостатой доли печени (6121 мм), диффузные изменения печени (структура паренхимы однородная, эхогенность повышена). Данных, свидетельствующих о наличии портальной гипертензии, не выявлено (воротная вена 13 мм, селезеночная вена диаметром 7,2 мм), размеры селезенки не увеличены: 11556 мм, площадь = 47 см². В полости желчного пузыря выявлено неоднородное содержимое (взвесь) без конкрементов. Также выявлены УЗ-признаки умеренно диффузных изменений поджелудочной железы. При УЗИ мочевого пузыря и предстательной железы патологии не выявлено. Выполнена ультразвуковая доплерография, по данным которой показатели портального кровотока в пределах нормы.

При непрямой фиброэластометрии определена эластичность печени, которая составила 6,1 кПа, что соответствует пограничному значению F0 — F1 по METAVIR и расценивается как минимальное проявление фиброза.

Эндоскопическое исследование выявило грыжу пищеводного отверстия диафрагмы.

За период нахождения больного К. в стационаре отмечалось значительное повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ до 280 Ед/л, АСТ до 160 Ед/л) с последующим быстрым снижением (АЛТ до 109,4 Ед/л, АСТ до 35 Ед/л.)

С целью уточнения этиологии и морфологической активности заболевания печени выполнена диагностическая пункционная биопсия печени, на основании изучения морфологической картины сделано заключение о наличии липофуциноза печени (портальные тракты не расширены, содержат по 1–2 мелких желчных протока. Клетки эпителия желчных протоков без изменений. Крупнокапельная жировая инфильтрация отдельных периферических гепатоцитов. Умеренно выраженный липофуциноз центролобулярных гепатоцитов) (рис. 1, на цветной вклейке).

Диагноз периодической болезни был подтвержден генетическим исследованием в Генетическом центре РАМН: проведено изучение образца ДНК

с целью поиска мутаций, регистрируемых при «периодической болезни». В результате секвенирования всего 10-го экзона гена MEFV, в котором локализовано более 90% мутаций, регистрируемых при «периодической болезни», обнаружены мутации M6801 (с) и V 726A в компаунд-гетерозиготном состоянии, таким образом, диагноз «периодическая болезнь» молекулярно-генетическими методами подтвержден.

С целью определения осложнения периодической болезни — амилоидоза выполнены морфологические исследования (окрашивание Конго-красным) биоптатов тонкой, толстой кишок, печени. Отложения амилоида в органах не выявлено.

Наличие у больного периодической диареи (провоцируемой употреблением в пищу макаронных, мучных изделий), выпадения волос на груди, конечностях, голове послужило основанием для предположения наличия второго заболевания целиакии. Больному проведено дообследование в виде биопсии из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, которое выявило следующие изменения: в подслизистом слое большое количество бrunnerовских желез. Высота кишечных ворсин уменьшена, большинство из них деформированы, количество межэпителиальных лимфоцитов увеличено. Крипты глубокие, соотношение ворсина/крипта 1/1. В эпителии дна крипт панетовские клетки отсутствуют. Собственная пластинка сильно отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами (рис. 2, на цв. вклейке). При окраске Конго-красным отложения амилоида в ткани двенадцатиперстной кишки не выявлено. Гистологическая картина соответствует клиническому диагнозу глютенковой энтеропатии на стадии Марш 3а.

При исследовании антитела к ТТГ (тканевая трансглутаминаза) IgG 0,3 (N < 1,0), АГА (антиглиадиновые антитела) IgA 5,32 (N 0–12), IgG 3,9 (N 0–12),

антител DGP (диадемированный пептид глиадина) IgA 8,5, IgG 3,8 (N 0–12), т. е. отклонений показателей не выявлено. Изменений в фосфорно-кальциевом составе крови также не выявлено (кальций — 2,57, фосфор — 1,18). Отмечается снижение сывороточного железа до 4,6 мкмоль/л. Денситометрия выявила остеопению поясничных позвонков (Т поясничных позвонков L2 — L4 = -1,2 (Z = -1,5), Т шейки бедра = 0,7).

Окончательный диагноз заболевания печени был сформулирован как стеатогепатит. Несмотря на отрицательное значение иммунологических тестов, наличие типичных морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки позволило поставить диагноз глютенчувствительной целиакии.

Проведенные обследования дали основания для постановки заключительного диагноза: Периодическая болезнь (подтвержденная генетически). Глютенчувствительная целиакия, стертая форма. Стеатогепатит. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Больному рекомендовано строгое соблюдение аглютеновой диеты, полное исключение алкогольных напитков, прием гепатопротекторов (эссенциальных фосфолипидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты) курсами по 3 месяца, 2 раза в год, периодический прием ферментных препаратов. Соблюдение аглютеновой диеты, строго и пожизненно.

Таким образом, тщательное обследование больного и взвешиваемый анализ полученных результатов позволили выявить у больного сочетание двух редких болезней: периодической болезни и глютенчувствительной целиакии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis // Ann Intern Med. — 1945. — Vol. 23. — P. 1–21.
2. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. — М.: Медицина, 1973. — С. 197.
3. Кочубей Л. Н., Виноградова О. М., Васильева Н. А. Сравнительная оценка течения периодической болезни без амилоидоза и с амилоидозом // Тер. арх. — 1987. — С. 61–68.
4. Аствацарян В. А., Торосян Е. Х., Енисконосян Л. М. и др. Периодическая болезнь у детей в Армении (этиопатогенетические аспекты,

классификация, клиника, перспективы лечения) // Мед. наука Армении. — 1995. — № 1–2. — С. 30–40.

5. Рамеев В. В., Симонян А. Х., Саркисова И. А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания // Клиницист. — 2008. — № 2. — С. 6–15.

6. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических представлений и значимости этиотропной терапии. — М., 2007. — 375 с.



ЦЕЛИАКИЯ У 33-ЛЕТНЕГО МУЖЧИНЫ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

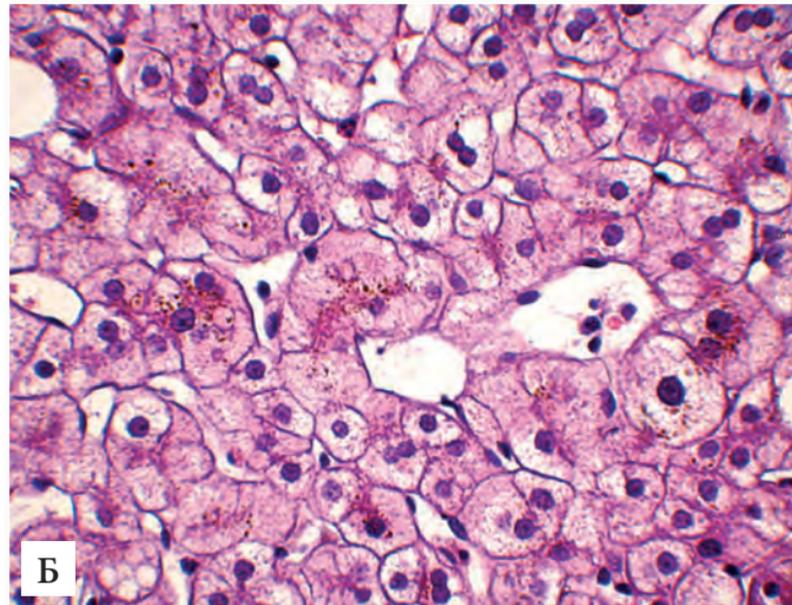
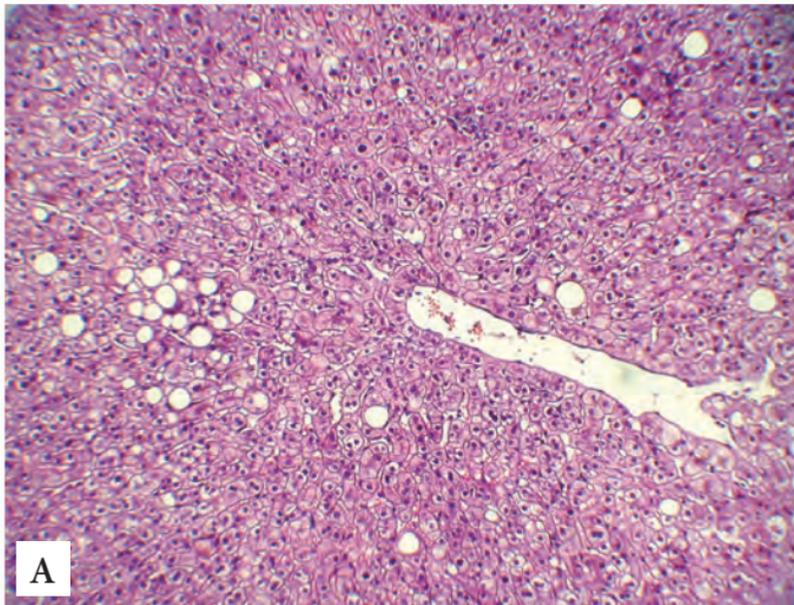


Рис. 1. Гистологическая картина печени: а — центральные вены расширены. Крупнокапельная жировая инфильтрация единичных гепатоцитов. Ув. 120; б — липофуциноз центролобулярных гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500

ИЛЛЮСТРАЦИИ К СТАТЬЕ

ЦЕЛИАКИЯ У 33-ЛЕТНЕГО МУЖЧИНЫ С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

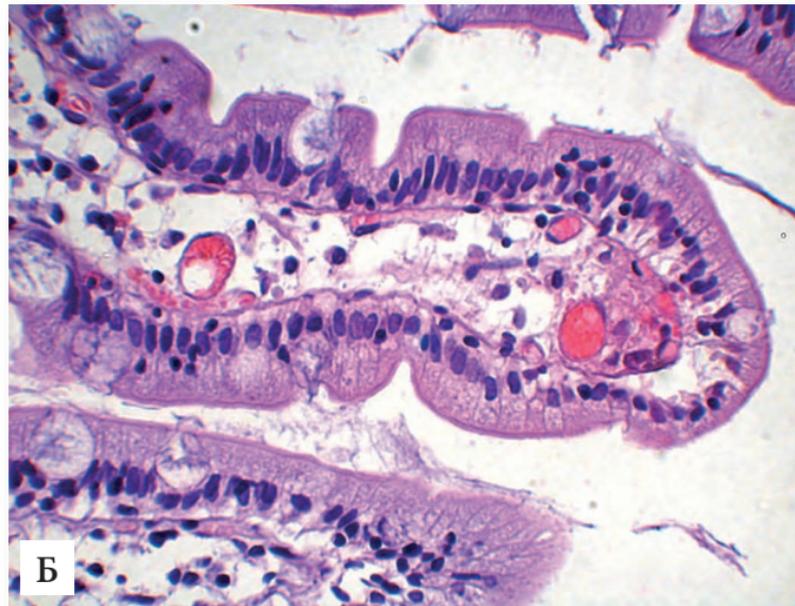


Рис. 2. Гистологическая картина проксимального участка двенадцатиперстной кишки: а — высота кишечных ворсин уменьшена, многие из них деформированы. Глубина крипт увеличена. Собственная пластинка отечна и умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами. Ув. 120; б — количество межэпителиальных лимфоцитов увеличено. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500