

Overlap-синдром при болезни Крона

Д.И. Садыкова^{1, 2}, З.Р. Хабибрахманова¹, А.А. Камалова^{1, 2}, Р.Р. Шакирова¹, А.И. Садриева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Overlap syndrome in Crohn's disease

D.I. Sadykova^{1, 2}, Z.R. Khabibrakhmanova¹, A.A. Kamalova^{1, 2}, R.R. Shakirova¹, A.I. Sadrieva¹

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

²Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника у детей в практике педиатра может вызывать трудности. Разнообразие внекишечных проявлений этих заболеваний также осложняет диагностику. Гепатобилиарная патология часто служит внекишечным проявлением воспалительных заболеваний кишечника. У пациентов с сочетанной патологией печени (аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом) и воспалительными заболеваниями кишечника выше риск резистентности к лечению, необходимости трансплантации печени и худший прогноз цирроза печени, чем у пациентов с изолированными заболеваниями печени. В статье представлен клинический случай развития overlap-синдрома (сочетание аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита) при болезни Крона у пациента 7 лет.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, overlap-синдром.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Камалова А.А., Шакирова Р.Р., Садриева А.И. Overlap-синдром при болезни Крона. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 115–118. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–115–118

The diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) in children can be challenging for pediatricians. Extra-intestinal manifestations, such as hepatobiliary pathology, often complicate the diagnosis of these conditions. Hepatobiliary pathology is often an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Patients with combined liver pathology (autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis) and inflammatory bowel disease have a higher risk of resistance to treatment, the need for liver transplantation, and a worse prognosis for liver cirrhosis compared to those with isolated liver disease. The article presents a clinical case of the development of overlap syndrome (a combination of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis) in Crohn's disease in a 7-year-old patient.

Key words: children, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome.

For citation: Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Kamalova A.A., Shakirova R.R., Sadrieva A.I. Overlap syndrome in Crohn's disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 115–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–115–118

Классические варианты воспалительных заболеваний кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой хронические заболевания с рецидивирующим и ремиттирующим клиническим течением [1]. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника у детей представляет собой непростую задачу для педиатра, особенно при наличии внекишечных проявлений

этой патологии. Фенотип воспалительных заболеваний кишечника неоднороден. В числе разнообразных внекишечных проявлений особую роль занимает поражение печени и желчевыводящих путей. Несмотря на то что описание манифестации воспалительных заболеваний кишечника с гепатобилиарных проявлений у взрослых пациентов встречается в литературе, данных о подобном начале воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте недостаточно [2].

Гепатобилиарная патология как частая группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника способна влиять на прогноз основного заболевания в связи с прогрессирующим течением, повышением риска развития осложнений и малигнизации. Известно, что риск развития холангиокарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом в 160 раз выше, чем в популяции [3]. Некоторые гепатобилиарные осложнения воспалительных заболеваний кишечника могут длительно протекать бессимптомно либо иметь неспецифические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику [3–5].

По данным исследований, при воспалительных заболеваниях кишечника часто обнаруживаются

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548

Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета; врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–2957–680X

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2709–1079

Шакирова Руфиля Рустямовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0006–9066–790X

Садриева Альбина Ильшатовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–5272–8374

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

проявления первичного склерозирующего холангита. Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзированием внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, при котором формируются мультифокальные билиарные стриктуры и развиваются вторичный билиарный цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность [6–8].

В клинической практике также встречаются синдромы аутоиммунного перекреста [9]. Overlap-синдром представляет собой сочетание аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита, или первичного билиарного холангита у одного пациента [10].

Аутоиммунный гепатит — прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [11]. Важно отметить, что цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита имеет весьма неблагоприятный прогноз [9]. С целью демонстрации приводим описание клинического случая пациента 7 лет с overlap-синдромом при болезни Крона.

Клинический случай. Мальчик 7 лет, наблюдается в детской поликлинике с жалобами на периодические боли в животе, нарушения стула (слизь в кале, периодические прожилки крови в каловых массах, ахолия), слабость и вялость, снижение аппетита. По данным анамнеза, впервые боли в животе в околопупочной области, слабость и вялость, непостоянная ахолия стула на фоне полного здоровья у ребенка появились в возрасте 2 лет, по этому поводу обратились к педиатру. При обследовании уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) 221–374 ед/л, ребенок направлен в инфекционную больницу с диагнозом: «острая вирус-Эпштейна–Барр инфекция (гепатит, полилимфоаденопатия), период ранней реконвалесценции». После выписки наблюдался у инфекциониста, через 2 мес повторно было выявлено повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы.

В возрасте 2,5 года пациент находился на стационарном лечении с диагнозом: «гепатит, неverified, умеренной степени активности. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом». По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, имелись гепатомегалия с единичными периваскулярными уплотнениями, в области ворот печени 2 лимфатических узла диаметром 8 и 11,6 мм соответственно.

В возрасте 3 лет консультирован онкологом, убедительных данных, подтверждающих онкопатологию, не выявлено. В течение нескольких месяцев регистрировался цитоллиз минимальной степени активности, маркеры холестаза в норме на фоне постоянного

приема урсодезоксихолевой кислоты. Через 3 мес появились прожилки крови в кале, неоформленный стул. Обнаружена скрытая кровь в кале. Осмотрен хирургом, поставлен диагноз: «трещина заднего прохода, слизистой оболочки ануса», назначено лечение ректальными суппозиториями с облепихой. В биохимическом анализе крови уровень АлАТ составил 147 ед/л, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) 123 ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 133 ед/л. В общем анализе крови моноцитоз до 16,3%, СОЭ 35 мм/ч. Кал на кальпротектин (+), токсин *Clostridium difficile* в кале не обнаружены. Антитела к гельминтам не выявлены. По данным ультразвукового обследования отмечались гепатомегалия, повышение эхогенности печени, перерастянутый желчный пузырь, его деформация в виде перегиба тела; реактивные изменения внутрипеченочных протоков и поджелудочной железы; полилимфоаденопатия. Ребенок повторно госпитализирован в стационар с диагнозом: «гепатит умеренной степени активности, недифференцированный. Перекрестный синдром (аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит) (?). Воспалительное заболевание кишечника с ранним началом (?)». Обнаружены высокий уровень трансаминаз, глутамилтранспептидазы, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (2,7), кал на скрытую кровь (+), кал на кальпротектин (+).

Ребенок направлен на обследование в клинику федерального уровня. Проведено комплексное обследование, в ходе которого были исключены вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезни накопления и аутоиммунный гепатит. Выставлен диагноз: «хронический криптогенный гепатит с холестатическим компонентом умеренной степени активности».

В межгоспитальный период отмечались периодические боли в животе, сопровождающиеся примесями крови в стуле с периодичностью до 2 раз в месяц. При контроле анализов уровень кальпротектина 600 мкг/г, цитоллиз умеренной степени активности, однократное повышение СОЭ до 30 мм/ч. Объективно в динамике наблюдалось увеличение печени до +5 см по среднеключичной линии, мягкоэластической консистенции. Стул 2 раза в день, с примесью крови и неперевавшими остатками пищи. При повторной госпитализации проведена колоноскопия с лестничной биопсией, обнаружен геморрагический энтероколит с эрозиями, лимфофолликулярная гиперплазия подвздошной кишки. Картина характерна для воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона). Выставлен диагноз: «хронический криптогенный гепатит умеренной степени активности. Болезнь Крона, тотальное поражение восходящей, слепой, терминального отдела подвздошной кишки средней степени тяжести, впервые выявленная. Дисфункция билиарного тракта. Вторичные изменения в поджелудочной железе.

Дисметаболическая нефропатия. Дисплазия соединительной ткани». Начата патогенетическая терапия болезни Крона месалазином в дозе 1,5 г/сут. На фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования болей в животе, отсутствия примесей крови и слизи в стуле. В биохимических анализах крови снижение активности трансаминаз, маркеры холестаза в норме. В дальнейшем периодически возникали жалобы на боли в животе, появление крови в стуле. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии убедительных данных, подтверждающих первичный склерозирующий холангит, не получено. Проведена пункционная биопсия печени, получены данные в пользу первичного склерозирующего холангита с умеренной степенью активностью воспаления, преобладанием склеротических изменений с формированием порто-портальных септ и полусепт (METAVIR A2F3). Морфологические изменения не позволили исключить аутоиммунную холангиопатию или Overlap-синдром — аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит.

Таким образом, выставлен диагноз: «аутоиммунный гепатит высокой степени активности. Overlap-синдром: первичный склерозирующий холангит. Фиброз печени (F1 МЕТАВИР). Болезнь Крона, тотальное поражение восходящей, слепой, терминального отдела подвздошной кишки, стадия клинической и эндоскопической ремиссии (индекс PCDAI <10 баллов)». Диагноз «аутоиммунный гепатит» установлен на основании цитолиза высокой степени активности (АлАТ 568 ед/л, АсАТ 361 ед/л), иммунологической активности и данных пункционной биопсии.

В возрасте 5 лет пациенту назначена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 30 мг/сут, на фоне которой наблюдалось снижение активности трансаминаз (АлАТ до 196 ед/л, АсАТ до 129 ед/л), в даль-

нейшем доза преднизолона снижена до 20 мг/сут. По данным эластографии печени, проведенной в возрасте 6 лет, отмечалось прогрессирование фиброза (по METAVIR: F2 — значительный фиброз). По данным биохимического анализа крови выявлено дальнейшее снижение активности трансаминаз (АлАТ до 158 ед/л, АсАТ до 67,7 ед/л). В дальнейшем рекомендованы продолжение терапии месалазином, постепенное снижение дозы преднизолона при нормализации активности печеночных трансаминаз, контроль уровня АлАТ, АсАТ, глутамилтранспептидазы, общего белка, глобулинов, протеинограммы по рекомендации федерального центра, гепатопротекторы.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют, что гепатобилиарная патология — распространенная группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Дифференциальная диагностика первичного склерозирующего холангита может представлять трудности в связи со скудной и неспецифичной клинической картиной. К сожалению, пациенты с сочетанной патологией печени (аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит) и воспалительными заболеваниями кишечника могут иметь худший прогноз цирроза печени, чем больные с изолированными заболеваниями печени. Это обуславливает необходимость совершенствования ранней диагностики с проведением скрининга в целях выявления патологии гепатобилиарной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на регулярной основе. Амбулаторное наблюдение пациентов с сочетанием нескольких заболеваний печени требует от педиатра настороженности по возникновению рецидивов и появлению новых заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chang Sh., Shen B. Chapter 2 — Classification and Reclassification of Inflammatory Bowel Diseases. From Clinical Perspective, Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications. Academic Press, 2018: 17–34. ISBN 9780128113882. DOI: 10.1016/B978-0-12-811388-2.00002-6
2. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Średzińska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P. et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. Clin Exper Hepatol 2019; 5(3): 203–209. DOI: 10.5114/ceh.2019.87632
3. Камалова А.А., Гайфутдинова А.Р., Малов А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Басанова Л.И. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 150–156. [Kamalova A.A., Gajfudinova A.R., Malov A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Basanova L.I. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Ros vestn perinatol i pediatri 2021; 66(5): 150–156. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-150-156
4. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(10): 1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
5. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потанов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии 2022; 21(2): 105–112. [Usol'tseva O.V., Surkov A.N., Movsisjan G.B., Potanov A.S., Kulebina E.A., Kulikov K.A., Chernikov V.V. The relationship of inflammatory bowel diseases with the severity of liver damage in autoimmune hepatobiliary pathology: a cross-sectional study. Voprosy sovremennoi pediatrii 2022; 21(2): 105–112. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v19i2.2407

6. Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. Consilium Medicum 2017; 19(8): 121–130. [Rajhel'son K.L., Pazenko E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of the disease. Consilium Medicum 2017; 19(8): 121–130. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075–1753_19.8.121–130
7. Navaneethan U., Parasa S., Venkatesh P.G. Impact of inflammatory bowel disease on postcholecystectomy complications and hospitalization costs: a Nationwide Inpatient Sample study. J Crohns Colitis 2013; 7(5): 164–170. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.07.032
8. Ngu J.H., Gearry R.B., Wright A.J., Stedman C.A. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(12): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.027
9. Праскурничий Е.А., Теунова М.Х., Балашова О.А., Куличенко С.В. Перекрестные синдромы при аутоиммунных заболеваниях печени. Обзор данных литературы и описание клинического случая. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2021; 4: 97–102. [Praskurnichij E.A., Teunova M.H., Balashova O.A., Kulichenko S.V. Cross syndromes in autoimmune liver diseases. Review of literature data and description of a clinical case. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik 2021; 4: 97–102. (in Russ.)]
10. Guifarro D.A., De Oliveira-Gomes D., Beas R., Yibirin-Wakim M.J., Montalvan-Sanchez E.E. Primary Sclerosing Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Significant Barriers in Liver Disease Diagnosis and Treatment Experienced by the Latino Community. Cureus 2023; 15(3): e36126. DOI: 10.7759/cureus.36126
11. Клинические рекомендации «Аутоиммунный гепатит у детей». Союз педиатров России, 2016; 6. [Clinical guidelines “Autoimmune hepatitis in children”, the Union of Pediatricians of Russia, 2016; 6. (in Russ.)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%90%D0%98%D0%93%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1.pdf> / Ссылка активна на 13.09.2024.

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.