

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

**М.В.Фомина, Л.Р.Абсальямова, И.А.Гималетдинова,
Е.Ф.Садыкова, Ю.Ф.Прохорова,
Сайяр Рустемович Абдулхаков**

*ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,
кафедра общей врачебной практики
Клинический госпиталь МСЧ МВД по РТ, Казань*

Реферат. Представлен клинический случай сочетанного течения неспецифического язвенного колита с тотальным поражением кишечника и первичного склерозирующего холангита. Частота первичного склерозирующего холангита у больных язвенным колитом составляет в среднем 2—6%. Необходимость тщательного наблюдения и активного лечения пациентов с сочетанием данных нозологий определяется повышенным риском развития колоректального рака. На сегодняшний день доказана эффективность препаратов 5-аминосалициловой кислоты и урсодеоксихолевой кислоты в профилактике колоректального рака у больных с сочетанием язвенного колита и первичного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, первичный склерозирующий холангит, лечение.

COMBINED COURSE OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

**M.V.Fomina, L.R.Absalyamova, I.A.Gimaletdinova,
E.F.Sadykova, Yu.F.Prokhorova, S.R.Abdoulkhakov**

*Kazan State Medical University, Department of General Medical Practice
Clinical Hospital of Medico-Sanitary Unit of Ministry of Internal Affairs of Republic of Tatarstan, Kazan*

Abstract. A clinical case of a combined course of nonspecific ulcerative colitis with a total injury of bowels and primary sclerosing cholangitis is presented. The incidence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis makes 2—6% on the average. The necessity of thorough observation and active treatment of patients with combination of the nosologies under discussion depends on the higher risk of colorectal cancer development. At present 5-aminosalicylic acid and ursodeoxycholic acid are proved to be effective in prevention of colorectal cancer in patients with combined ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, treatment.

В настоящее время доказанной является связь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и аутоиммунными поражениями печени. Показано, что сопутствующие изменения печени встречаются приблизительно у 5—16% пациентов с ВЗК. Так, частота первичного склерозирующего холангита (ПСХ) у больных язвенным колитом составляет в среднем 2—6%, достигая, по данным ряда авторов, 26% [1, 3]. Причем наличие сопутствующего поражения печени зависит от протяженности воспалительного процесса в кишечнике: если при дистальных формах язвенного колита ПСХ встречается у 0,5% пациентов, то в случае распространенного поражения кишечника сочетание с ПСХ достигает 5%. Среди больных с сочетанием ПСХ и язвенного колита преобладают мужчины, чаще всего диагноз устанавливается в возрасте 30—40 лет. Что касается клинической картины, то течение ПСХ в сочетании с ВЗК не отличается от такового у пациентов с изолированным течением ПСХ; течение же язвенного колита при сочетании с ПСХ носит, как правило, более мягкий характер [1, 3].

Необходимость тщательного наблюдения и активного лечения пациентов с сочетанным течением ПСХ и язвенного колита определяется, в первую очередь, повы-

шенным риском развития колоректального рака у таких пациентов. Риск дисплазии эпителия слизистой оболочки и злокачественных опухолей кишечника у больных язвенным колитом, ассоциированным с ПСХ, достигает через 10, 20 и 25 лет течения заболевания соответственно 9, 31 и 50%, тогда как у пациентов с язвенным колитом без ПСХ составляет лишь 2, 5 и 10% [3]. В связи с этим всем пациентам с ПСХ рекомендуется проведение тотальной колоноскопии со ступенчатой биопсией, даже при наличии макроскопически неизменной слизистой оболочки. В случае гистологического подтверждения язвенного колита больные подлежат наблюдению с целью профилактики и раннего выявления колоректального рака.

Клинический случай

Пациентка *М.*, 1959 г.р., с 2004 г. ежегодно проходила стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении МСЧ МВД по РТ с диагнозом: неспецифический язвенный колит, тотальное поражение кишечника, хроническая рецидивирующая форма, средней степени тяжести, стадия обострения.

В феврале 2009 г. в связи с настоящим обострением госпитализирована в вышеуказанное отделение. Жалобы при поступлении на:

- приступообразные, тупые, ноющие боли по ходу толстого кишечника, усиливающиеся перед актом дефекации, уменьшающиеся после опорожнения кишечника;

- вздутие кишечника;
- урчание, бурление по ходу кишечника;
- нарушение стула (жидкий до 5—6 раз в день, периодически со слизью, кровью);
- тяжесть, чувство распирания в нижних отделах живота;
- тупые, ноющие боли в правом подреберье после еды, купирующиеся самостоятельно через 2—3 ч;
- общая слабость;
- недомогание;
- повышенная утомляемость;
- снижение работоспособности.

Из анамнеза настоящего заболевания установлено, что женщина больна с 2003 г. Заболевание началось остро с диспепсических явлений в виде жидкого стула (до 10—12 раз в день) с примесью слизи, крови. Обследовалась в РКБ № 1, где был выставлен диагноз: неспецифический язвенный колит. С этого же времени периодически определялись антитела к ВГС, однако методом ПЦР РНК вируса гепатита С не обнаруживалась. С 2004 г. наблюдается в гастроэнтерологическом отделении клинического госпиталя № 1 МСЧ МВД по РТ.

При объективном осмотре: общее состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы бледные, сухие. Отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. ЧД — 16 в мин; перкуторный звук над легкими — легочной, дыхания везикулярное; тоны ритмичные, ясные; пульс — 88 уд/мин, ЧСС — 88 уд/мин, АД — 107/60 мм рт. ст. Язык сухой, у корня обложен белым налетом. При осмотре живота видимых изменений не выявлено. Определяется пальпаторная болезненность в правом

подреберье, по ходу толстого кишечника. Размеры печени по Курлову — 11×10×9 см. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Вредных привычек не имеет, алкоголем не злоупотребляет.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

На протяжении 6 лет (с 2004 по 2009 г.), наблюдая за динамикой лабораторных показателей общего анализа крови (ОАК), постоянно прослеживается сниженный уровень гемоглобина, колеблющийся от 107 до 117 г/л (что соответствует анемии легкой степени), сниженный уровень ЦП и периодически ускоренная СОЭ (табл. 1).

В динамике биохимических показателей необходимо отметить постепенное нарастание уровней ЩФ (в 2009 г. превышение до двух норм) и ГГТП, а также АСТ (в 2009 г. превышение до семи норм) и АЛТ (в 2009 г. превышение до шести норм), что свидетельствует о прогрессировании синдрома холестаза и синдрома цитолиза соответственно (табл. 2).

По данным УЗИ желчевыводящих путей, видно, что на протяжении 6 лет каких-либо патологических изменений в печеночных протоках не отмечалось: диаметр и стенки общего желчного протока оставались в пределах нормы. Однако к моменту последней госпитализации диаметр холедоха увеличился до 6,4 мм, стенки стали слоистыми, расширенными, гиперэхогенными, неравномерно утолщенными до 3,3 мм. Таким образом, вышеперечисленные изменения в сочетании с изменениями биохимических показателей дают возможность предположить наличие у пациентки первичного склерозирующего холангита (табл. 3).

По данным колоноскопии за 6 лет наблюдения не отмечено отрицательной динамики (табл. 4).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей (ОАК)

Показатели	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Hb, г/л	111 (↓)	123	117 (↓)	111 (↓)	114 (↓)	107 (↓)
Eg, ×10 ¹² /л	4,01	4,67	4,19	3,69 (↓)	4,29	3,9
ЦП	0,83 (↓)	0,79 (↓)	0,84 (↓)	0,90	0,80 (↓)	0,82 (↓)
СОЭ, мм/ч	40 (↑)	8	30 (↑)	34 (↑)	4	10

Таблица 2

Динамика биохимических показателей

Показатели	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Альбумин, г/л	—	43,3	44,9	40,5	—	36,9
АСТ, МЕ/л	40	50,4 (↑)	56,8 (↑)	—	0,14 мккат	278 (↑, до 7N)
АЛТ, МЕ/л	100 (↑)	62,5 (↑)	98 (↑)	77,4 (↑)	0,56 (↑) мккат	246 (↑, до 6N)
Общ. билирутин, мкмоль/л	12,0	13,1	9,8	23,0 (↑)	16,0	9,2
Прям. билирутин, мкмоль/л	1,0	2,1	2,5	10,3 (↑)	2,0	7,1 (↑)
ЩФ, МЕ/л	726 (↑)	294 (↑)	190 (↑)	110	88	487 (↑, до 2N)
ГГТП, МЕ/л	161 (↑)	225 (↑)	186 (↑)	212 (↑)	—	353 (↑)
ЛДГ, МЕ/л	—	232 (↑)	209	117	—	221

Таблица 3

Динамика данных УЗИ желчевыводящих путей

		2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Холедох	Диаметр	5	3	4	5	5,3	6,4
	Стенка	N	N	N	N	N	Слоистые, расширены, гиперэхогенны, неравномерно утолщены до 3,3 мм

Динамика данных колоноскопии

	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Эрозии слизистой толстого кишечника	Данных нет	Множественные поверхностные изъязвления полигональной формы, преимущественно в левых отделах с кровоточивостью	Множественные поверхностные изъязвления полигональной формы, преимущественно в левых отделах с кровоточивостью	Данных нет	На всем протяжении, единичные участки	На всем протяжении, единичные участки

Таблица 5

Оценка тяжести НЯК

Признаки	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	<4 раз в сут	≥4 раз в сут	≥6 раз в сут
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выражено
Температура	Нормальная	≤37,8°С	>37,8°С в течение 2 дней из 4
Частота пульса	Нормальная	≤90 уд/мин	Более 90 уд/мин
Гемоглобин	Более 111 г/л	105—111 г/л	Менее 105 г/л
СОЭ	Менее 20 мм/ч	20—30 мм/ч	Более 30 мм/ч

Таблица 6

Динамика биохимических показателей через 2 нед лечения (исходные данные/данные через 2 нед лечения)

Альбумин, г/л	АСТ, МЕ/л	АЛТ, МЕ/л	Общ.Ві, мкмоль/л	Прям.Ві, мкмоль/л	ЩФ, МЕ/л	ГГТП, МЕ/л	ЛДГ, МЕ/л
36,8	278/65 (↑)	246/54 (↑)	7,7	5,3	487/332 (↑)	353/149 (↑)	221/137

На основании жалоб пациентки, данных объективного обследования и анализа динамики лабораторных и инструментальных данных выставлен клинический диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальное поражение кишечника, хроническая рецидивирующая форма, средняя степень тяжести, стадия обострения. Первичный склерозирующий холангит. Реактивный панкреатит. Хронический гастродуоденит в стадии ремиссии.

При постановке диагноза были использованы критерии оценки тяжести неспецифического язвенного колита, предложенные Truelove & Witts' (табл. 5).

В соответствии с клиническим диагнозом пациентке было проведено следующее лечение: урсосан 750 мг/сут, салофальк 3,5 г/сут, креон 25000 ЕД 3 раза/сут, дюспаталин 200 мг 2 раза/сут, гептрал 400 мг/сут в/в № 5.

На фоне проведенного лечения через 2 нед наблюдалась положительная динамика в результатах лабораторных показателей по сравнению с исходными данными (табл. 6).

Показатели АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП оставались выше нормы, однако их уровень существенно снизился.

Наиболее эффективным способом профилактики развития колоректального рака у пациентов с язвенным колитом является постоянный прием препаратов 5-АСК [1, 2, 4]. Максимальный профилактический эффект со снижением риска развития рака на 81% (по сравнению с пациентами, не принимавшими 5-АСК) наблюдался при приеме не менее 1,2 г 5-АСК в сут (ОШ=0,19, 95% ДИ 0,06—0,61). При меньших дозах (менее 1,2 г 5-АСК в сут), а также при приеме 2 г сульфасалазина в сут (ОШ=0,85, 95%ДИ 0,32—2,26) эффект был существенно меньше. Другим эффективным подходом, предупреждающим раз-

витие колоректального рака и снижающим риск его развития, является регулярное посещение врача — чаще, чем 2 раза в год (ОШ=0,16, 95%ДИ 0,04-0,60) [4].

Что касается пациентов с сочетанным течением язвенного колита и ПСХ, то на сегодняшний день проведено небольшое количество исследований, в которых показано, что применение УДХК у такой категории пациентов уменьшает частоту развития опухолей и дисплазии эпителия слизистой оболочки толстой кишки [5, 6].

В связи с этим пациентке рекомендован длительный (пожизненный) прием препаратов УДХК (урсофальк, урсосан) в дозе 15—20 мг/кг/сут; 5-АСК (салофальк) 2,0 г внутрь + 1,5 г (местно в свечах), длительно с постепенным снижением дозы до поддерживающей (1,5 г/сут).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. А.А.Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — 500 с.
2. Белоусова, Е.А. Применение аminosалицилатов при язвенном колите / Е.А. Белоусова, Н.В. Никитина // Клиницист. — 2008. — № 3. — С. 22—26.
3. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / У. Лейшнер; пер. с нем. А. Шептулина. — М.: Анахарсис, 2005. — 176 с.
4. Eaden, J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study / J. Eaden, K. Abrams, A. Ekobom // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 145—153.
5. Pardi, D.S. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis / D.S. Pardi, E.V. Loftus, W.K. Kremers // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 889—893.
6. Tung, B.Y. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis / B.Y. Tung, M.J. Emond, R.C. Haggitt // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 89—95.

ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НЕ ВСЕ ТАК ПРОСТО, КАК ХОТЕЛОСЬ БЫ...

(письмо в редакцию)

Александр Андреевич Визель, Ирина Юрьевна Визель

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

FROM CLINICAL STUDIES TO CLINICAL PRACTICE NOT ALL SO IS SIMPLE, AS IT WOULD BE DESIRABLE...

(letter to the editorial board)

A.A. Vizel, I.Yu. Vizel

Kazan State Medical University

Уважаемые члены редколлегии!
Путь от вещества к лекарству лежит через многие тернии доклинических, клинических и постклинических исследований. Цель этих этапов — получить доказательную базу эффективности препарата, его отличий от «плацебо» (пустышки) или эталонного препарата сравнения, а также убедиться в безопасности лекарственного препарата. Однако иногда усердие в достижении высокоточного математического результата способно увести нас от реальной клинической практики.

Со студенческой скамьи ученых-медиков среди других азгов статистики приучают к значению « $p < 0,05$ », иначе говоря, что вероятность события более 95% пригодна для медицины. Все что меньше — недостоверно. Разработаны протоколы исследований, закономерности, позволяющие исключать «выскакивающие» значения... Нет предела совершенству. Это как в модельном бизнесе. Мы хотели видеть наших девушек все стройней и стройней и... достигли уровня какексии... В стремлении к идеалу доказательной медицины созданы критерии включения и исключения, шкалы, стадии, методы контроля, строгие статистические подходы, но...

Недавно в одном из центральных британских журналов «*Thogax*» опубликована статья новозеландских ученых с интригующим названием «Внешняя валидность рандомизированных контролируемых клинических испытаний при астме: для кого пригодны результаты исследований?». Авторы отметили, что бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием с широкой вариацией клинических фенотипов, не все из которых могут присутствовать в группах больных, включаемых в рандомизированные клинические испытания (РКИ). Это создает трудности для клиницистов, поскольку неясно насколько доказательность РКИ применима к конкретным пациентам. Целью исследования был расчет доли больных БА в общей популяции пациентов, включенных в рандомизированный опрос, соответствующих критериям включения в большинство РКИ больных БА. Был проведен почтовый опрос 3500 случайно выбранных пациентов в возрасте от 25 до 75 лет. Отвечавших пригласили к заполнению детализированного респираторного вопросника и исследованию

функции дыхания. Больных, у которых была подтверждена БА оценивали на соответствие критериям включения 17 главных РКИ по БА, процитированных в глобальной инициативе по БА-документе GINA. 749 респондентов заполнили вопросник, у 179 была подтверждена БА. Медиана больных, соответствовавших критериям включения в 17 главных РКИ, цитированных в GINA, составила 4% (от 0 до 43%). Эта работа показала, что большинство РКИ, на которых строится GINA, имеют ограниченную «внешнюю» значимость, поскольку они были проведены на строго отобранной популяции пациентов. Большинство больных, страдающих БА, проходящих лечение в реальных условиях не пригодны для таких РКИ (Travers J. et al., 2007). В том же номере эту статью прокомментировал соредатор журнала (Town G.I., 2007), который отметил, что вопрос о валидности результатов РКИ для широкой клинической практики был поднят Peter Rothwell в 2005 г. Он суммировал несколько факторов, которые следовало бы принимать во внимание, когда мы подразумеваем соответствие генеральной совокупности, таких как постановка исследования, отбор пациентов, характеристика рандомизированных пациентов, применявшиеся методы оценки исходов, способ и длительность наблюдения, полнота регистрации нежелательных явлений. Автор редакционной статьи подчеркнул, что в настоящее время наивысшим уровнем доказательности при подготовке клинических рекомендаций считаются РКИ. Для бронхиальной астмы таким руководством, признанным во всем мире, является GINA. И именно работа J. Travers и соавт. ставит вопрос о возможности применения рекомендаций по лечению к реальному больному БА. Редактор отметил, что низкий процент соответствия больных в реальной практике больным, отбираемым для исследований, не удивителен (в большинстве исследований менее 10%). Наиболее значимыми факторами несоответствия оказались отсутствие обратимости при пробе с бронхолитиком, исходные значения ОФВ₁ слишком низки или высоки, отсутствие симптомов и/или применения бронхолитиков, отсутствие потребности в настоящий момент в ИГКС и стаж курения более 10 лет. Два положения этой