

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ

С. Ш. Керимова



Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь

Введение. Язвенный колит (ЯК) – воспалительное заболевание кишечника с вариабельной эволюцией, при котором трудно установить исход заболевания. Гистология – важная часть диагностики ЯК, играет все возрастающую роль в ведении пациентов, поскольку выявляется и подтверждается все больше гистологических признаков, имеющих прогностическую ценность.

Цель исследования – описать клинический случай смерти пациента с ЯК с развитием внутрипеченочного холестаза и летального исхода.

Материал и методы. В статье приведены результаты аутопсии и изменения, выявленные при патоморфологическом исследовании при ЯК.

Результаты. У пациента, госпитализированного с диагнозом неуточненный острый гепатит, неспецифический ЯК, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, непосредственной причиной смерти оказался ЯК с внекишечным проявлением в виде склерозирующего холангита. Течение ЯК осложнилось кровотечением из изъязвленных участков; склерозирующий холангит привел к внутри- и внепеченочному холестазу, некрозу гепатоцитов, развитию гепаторенального синдрома и сепсиса, что привело к летальному исходу.

Выводы. Множественность тяжелых повреждений в патогенезе ЯК вызывает феномен их взаимного отягощения, заключающийся во взаимодействии патофизиологических процессов с утяжелением состояния пациента, увеличением риска развития осложнений и летального исхода.

Ключевые слова: язвенный колит, склерозирующий холангит, холестаз.

ULCERATIVE COLITIS AND INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

S. Sh. Kerimova

Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Grodno, Belarus

Background. Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease with unpredicted clinical course and outcomes. Histology is an important part of UC diagnosis and plays an increasing role in management of patients, since more and more histological signs with prognostic value are being identified and confirmed.

Objective. To describe a clinical case of death of a UC patient with intrahepatic cholestasis.

Material and methods. The article presents autopsy and pathology findings in UC.

Results. A patient admitted to the hospital for unspecified acute hepatitis, nonspecific ulcerative colitis and gastrointestinal bleeding died because of ulcerative colitis complicated by sclerosing cholangitis. The course of ulcerative colitis was complicated by bleeding from ulcerated areas; by intrahepatic and extrahepatic cholestasis as well as necrosis of hepatocytes associated with sclerosing cholangitis; by the development of hepatorenal syndrome and sepsis, that resulted in fatal outcome.

Conclusions. Multiple severe disturbances occurring in UC pathogenesis result in mutual aggravation syndrome involving interaction of pathophysiological processes with subsequent patient's condition deterioration as well as increased risk of complications and death.

Keywords: ulcerative colitis, sclerosing cholangitis, cholestasis.

Автор, ответственный за переписку:

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by

Corresponding author:

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by

Для цитирования: Керимова, С. Ш. Язвенный колит и внутрипеченочный холестаз / С. Ш. Керимова // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 2. С. 146-150. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-146-150>

For citation: Kerimova SSh. Ulcerative colitis and intrahepatic cholestasis. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(2): 146-150. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-146-150>

Введение

Язвенный колит (ЯК), представляет собой идиопатическое хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки, которое начинается в прямой кишке и обычно непрерывно распространяется проксимально через часть или всю толстую кишку. Клиническое течение непредсказуемо, характеризуется чере-

дованием периодов обострения и ремиссии. ЯК имеет бимодальную структуру заболеваемости с основным пиком начала заболевания в возрасте от 15 до 30 лет, вторым меньшим пиком в возрасте от 50 до 70 лет [1]. Эпизоды предшествующей острой кишечной инфекции удваивают риск последующего развития ЯК. Эпителиальный

барьер, синтезирующий антимикробные пептиды, является защитой первой линии иммунной системы слизистой оболочки, поскольку он обеспечивает физиологическое разделение между иммунными клетками хозяина и люминальными микробами. При ЯК повышается проницаемость кишечного эпителия, что позволяет бактериальным токсинам проникать через его собственную пластинку, попадать в систему воротной вены, а затем и в печень. Эти токсины могут быть причиной развития перихолангита. Повреждение эпителия внутри- и/или внепеченочных желчных протоков и нарушение экскреции желчи приводит к холестазу печени, фиброзу, циррозу, печеночной недостаточности и летальному исходу при отсутствии необходимой терапии.

Цель исследования – описать клинический случай смерти пациента с ЯК с развитием внутрипеченочного холестаза и летального исхода.

Материал и методы

Проанализированы результаты аутопсии пациента, погибшего от осложнений, связанных с ЯК. Объектом для гистологического исследования были кусочки внутренних органов умершего, которые фиксировались 10% раствором формалина, после проводки заливались в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Массону для оценки фиброза.

Результаты и обсуждение

Пациент С. 80 лет, поступил на аутопсию с диагнозом неуточненный острый гепатит, ЯК?, состоявшееся желудочно-кишечное кровоте-

чение. При визуальном осмотре кожа, склеры и слизистые полости рта желто-зеленого цвета.

При аутопсии слизистая пищевода, желудка и тонкого кишечника без особенностей, умеренно складчатая, серого цвета. Слизистая слепой кишки, восходящей и поперечно-ободочной кишки сглажена, стенка нерегулярно истончена до 0,2 см, серо-розового цвета, стенка нисходящей ободочной кишки и часть сигмы резко утолщена, уплотнена до 0,8 см, с участками серо-зеленых наложений, плотно спаянных со стенкой, при отделении от стенки образуют глубокие дефекты, данные участки чередуются с резко истонченной слизистой с мелкоточечными эрозиями и более крупными язвенными дефектами, диаметром от 0,8 см до 2,4 см, глубиной 0,2-0,3 см (рис. 1В).

Сигмовидная кишка и верхний отдел прямой кишки с наличием множественных дивертикулов (>10), в этой зоне клетчатка резко уплотнена. При патогистологическом исследовании толстой кишки определяются множественные эрозии и язвы разной глубины, местами занимающие только слизистую, местами распространяющиеся в мышечный слой. Сосуды подслизистой оболочки резко полнокровны, другие с разрывом и геморрагическим пропитыванием окружающей ткани, в просвете отдельных из них фибриновые тромбы. Язвенные дефекты на большем протяжении покрыты компактным лимфоидным инфильтратом и с тонкими нитями фибрина, присутствуют сегментоядерные нейтрофилы в большом количестве с распространенной деструкцией крипт (криптит; крипт-абсцессы), было задействовано >85% крипт (рис. 2А).



Рисунок 1. – Печень на разрезе, землисто-зеленого цвета с зернистым рисунком. В стенке нисходящей ободочной кишки чередуются участки утолщения и истончения, с мелкоточечными эрозиями и более крупными язвенными дефектами (розовые стрелки), с участками серо-зеленых наложений, плотно спаянных со стенкой, при отделении от стенки образуют глубокие дефекты (красный кружок)
Figure 1. – liver on the incision, earthy-green in color with a grainy pattern. B is the wall of the descending colon, areas of thickening and thinning alternate, these areas with small-point erosions and larger ulcerative defects (pink arrows), with areas of gray-green overlays tightly soldered to the wall, when separated from the wall form deep defects (red circle)

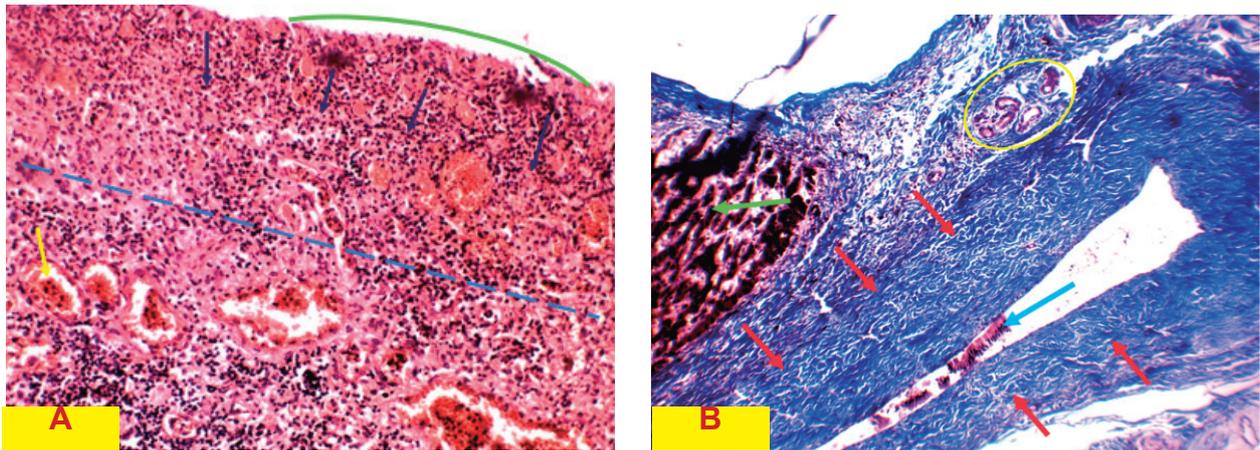


Рисунок 2. – Нисходящая ободочная кишка: трансмукозальная (голубая пунктирная линия) полиморфноклеточная (лимфоциты, плазмоциты, эозинофилы, макрофаги) воспалительная инфильтрация с обилием в собственной пластинке сегментарных нейтрофилов (синие стрелки), поверхностный слой эрозирован. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$. В – Ткань печени (зеленая стрелка) с классическим перидуктулярным склерозом в стенке внутрипеченочного протока, синдром «луковичной шелухи» (красные стрелки), пролиферация мелких желчных протоков (желтый овал). Окр.: трихром Массона $\times 100$
Figure 2. – Descending colon: transmucosal (blue dotted line) polymorphocellular (lymphocytes, plasmocytes, eosinophils, macrophages) inflammatory infiltration with an abundance of segmented neutrophils in its own plate (blue arrows), the surface layer is eroded. Ocd: hematoxylin and eosin. $\times 200$. B – liver tissue (green arrow) with classical periductular sclerosis in the wall of the intrahepatic duct, bulbous husk syndrome (red arrows), proliferation of small bile ducts (yellow oval). Coloring: Masson's trichrome $\times 100$

При аутопсии печень массой 1450 г, дряблая. Капсула ее гладкая, блестящая. На разрезе землисто-зеленого цвета с зернистым рисунком. Желчный пузырь 8,0×3,5×2,5 см, толщина стенки 0,3 см, в просвете темно-зеленая густая желчь и мелкие конкременты диаметром 0,3-0,4 см. Общий желчный проток проходим, холедох проходим, общий печеночный проток с чередующимися участками стриктур и расширения по периметру от 0,4 до 0,8 см, стенка утолщена и уплотнена, с более выраженными изменениями ближе к внутрипеченочным протокам. Патогистологическое исследование печени: центральные вены, синусоиды и вены портальных трак-

тов в состоянии умеренного кровенаполнения. Балочно-радиарное строение печеночных долек прослеживается. Во всех полях зрения определяются участки с внутри- и внеклеточным холестазом, в центре долек гепатоциты в состоянии некробиоза и некроза. Скучная лимфоидная инфильтрация портальных трактов, в просвете отдельных внутрипеченочных протоков желчные пробки (рис. 3А). Общий печеночный проток: стенка с резко выраженным склерозом и со скудной лимфоцитарной инфильтрацией, при окраске по Массону выявляется соединительная ткань в большом количестве с образованием «луковичных структур» (рис. 2В).

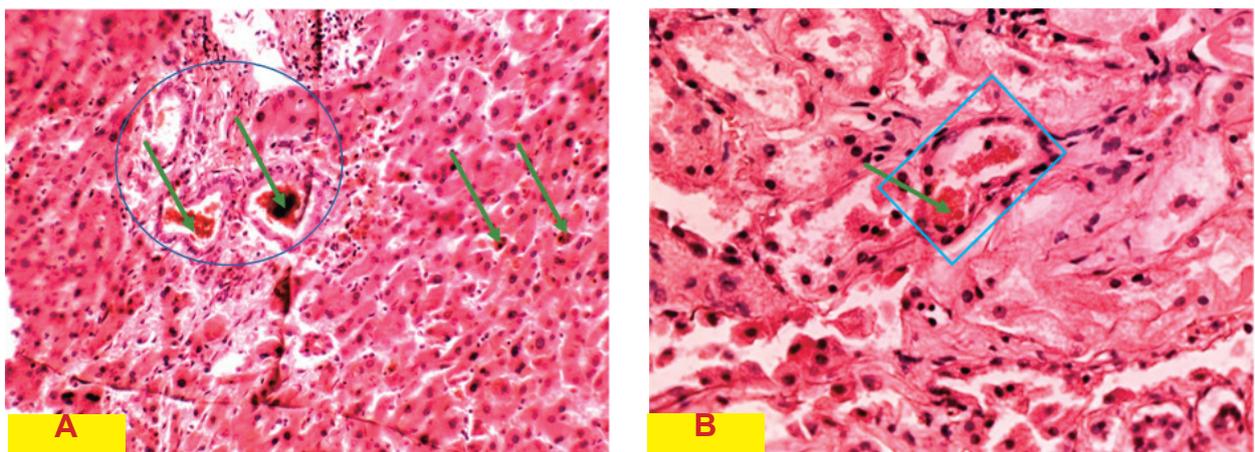


Рисунок 3. – печень, желчные протоки (синий кружок) с наличием желчных пробок, вне- и внутриклеточный холестааз. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$. В – Ткань почки, проксимальный каналец (голубой прямоугольник) с наличием в просвете желчного пигмента. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$
Figure 3. – liver, bile ducts (blue circle) with the presence of bile plugs, extracellular and intracellular cholestasis. Coloring: hematoxylin and eosin. $\times 200$. B – Kidney tissue, proximal tubule (blue rectangle) with the presence of bile pigment in the lumen. Coloring: hematoxylin and eosin. $\times 400$

При макроскопическом исследовании почек мозговое и корковое вещество без четких границ, микроскопически в просвете проксимальных канальцев выявлено наличие желчного пигмента с коагуляционным некрозом отдельных канальцев.

Выставлен основной патологоанатомический диагноз: непрерывный диффузный крипт-деструктивный ЯК (левостороннее поражение: нисходящая ободочная, сигмовидная кишка) с внекишечным проявлением в виде первичного склерозирующего холангита. По Gebous Score – 18 баллов. Nancy score – grade 4. Высокая активность. Осложнение основного заболевания: сепсис; гепаторенальный синдром (вне- и внутриклеточный холестаза, фокальные (пятнистые)/центролобулярные некрозы гепатоцитов; желчный пигмент в просвете проксимальных канальцев, некротический нефроз); вторичная коагулопатия; гипербилирубинемия; тромботическая микроангиопатия; состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – внекишечное проявление ЯК. Оба заболевания рассматриваются как аутоиммунная патология [5]. Поврежденные желчные протоки обычно не выявляются при чрескожной биопсии печени, что связано со скудностью биоптата и с характером вовлеченности поврежденных протоков определенного калибра. Первичное повреждение при ПСХ – крупные желчные протоки, которые не доступны при биопсии и выявляются при аутопсии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Развивающийся в портальных трактах фиброз приводит к формированию вокруг мелких желчных протоков циркулярно-расположенных соединительнотканых пучков, обозначаемых в патоморфологии как симптом «луковичной шелухи» (рис. 2В). В результате склероза происходит постепенная облитерация протоков, которые постепенно исчезают (дуктопения), подвергаются дегенерации, что приводит к вне- и/или внутриклеточному холестазу.

Желчь представляет собой сложную среду на водной основе, содержащую неорганические ионы и амфифильные молекулы, образование которых включает множество механизмов и уровней регуляции с помощью специфических переносчиков, создающих химический и осмотический градиент [2]. Обструкция или недостаточность мелких внутрипеченочных желчных протоков может привести к функциональной обструкции всей желчевыводящей системы, с повреждением клеточных мембран, посредством диффузии или везикулярного экзоцитоза и выходом желчных кислот в синусоидное пространство, с дальнейшим попаданием в кровоток [2]. Альтернативный путь выведения – главным

образом почечная экскреция, что объясняет наличие желчного пигмента в канальцах при запущенном холестазе.

В нашем случае у пациента течение заболевания осложнилось сепсисом с выделением из крови энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*). В дистальных отделах толстой кишки располагается преимущественно грамотрицательная микрофлора, выделяющая эндотоксины. В норме, благодаря барьерной функции кишечника, в кровоток проникает небольшое количество эндотоксина, которое в печени связывается с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, а также липопротеидами и белками плазмы крови с последующей детоксикацией его в гепатоцитах [3]. В нашем примере центролобулярные некрозы, вероятно, были связаны с повышенным поступлением эндотоксинов, липополисахаридов (ЛПС), находящихся на поверхности мембран микробных клеток. Кроме того, следует упомянуть, что ЛПС не только прямо или косвенно вызывают некроз печени за счет химических медиаторов, высвобождаемых из активированных клеток Купфера, но также являются фактором, стимулирующим действие других гепатотоксикантов вызывать некроз печени [3].

Следует упомянуть то обстоятельство, что снижение содержания желчных кислот в кишечнике при холестазе приводит к нарушению целостности кишечного барьера. Желчные кислоты ингибируют рост бактерий *in vitro*, а также избыточный рост и транслокацию бактерий *in vivo* и наоборот, отсутствие желчи приводит к избыточному бактериальному росту, повреждению слизистой оболочки, бактериальной транслокации и эндотоксинемии [4]. При ЯК повышается проницаемость кишечного эпителия, что позволяет бактериальным токсинам проникать через его собственную пластинку, попадать в систему воротной вены, а затем и в печень. Эти токсины могут быть причиной перихолангита.

Выводы

Таким образом, множественность тяжелых повреждений при ЯК вызывает феномен их взаимного отягощения, заключающийся во взаимодействии патофизиологических процессов с утяжелением состояния пациента, увеличением риска развития осложнений и летального исхода. Взаимное влияние повреждений необходимо учитывать при прогнозировании и профилактике осложнений, разработке патогенетических методов терапии и оптимизации тактики ведения пациентов с подобными проявлениями. Не следует забывать о редко встречающихся внекишечных проявлениях ЯК, которые становятся смертельными при отсутствии своевременной постановки диагноза и адекватного лечения.

References

1. Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol.* 2022;14(2):319-337. doi: 10.4254/wjh.v14.i2.319.
2. Guzzo GL, Andrews JM, Weyrich LS. The Neglected Gut Microbiome: Fungi, Protozoa, and Bacteriophages in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):1112-1122. doi: 10.1093/ibd/izab343.
3. Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol.* 2002;8(6):961-965. doi: 10.3748/wjg.v8.i6.961.
4. Armstrong LE, Lee EC, Armstrong EM. Interactions of Gut Microbiota, Endotoxemia, Immune Function, and Diet in Exertional Heatstroke. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp).* 2018;2018:5724575. doi: 10.1155/2018/5724575.
5. Gaillard F, Qureshi P, Rasuli B, Wright LB, Yap J, Su S, Niknejad M, Saber M, Bell DJ, Rasuli B, Worsley C, Aggarwal A, Muzio D, Morgan MA, Deng F, Knipe H, Rohit S, Valdés M, St-Amant M, Adams M, Czarniecki M, Ortega D, Grieve J, Weerakkody Y, Goel A, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Radiopaedia* [Internet]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/primary-sclerosing-cholangitis>. <https://doi.org/10.53347/rld-7007>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторе:

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Поступила: 20.10.2023

Принята к печати: 27.10.2023

Received: 20.10.2023

Accepted: 27.10.2023

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей : руководство для врачей / В. П. Новикова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 360 с.

В книге представлены современные данные об этиологии и патогенезе функциональных заболеваний ЖКТ у детей, алгоритмы диагностики и лечения этих заболеваний, подготовленные опытными педиатрами, гастроэнтерологами и психиатрами на основе национальных и международных клинических рекомендаций.

Клинические рекомендации, достоверно характеризующие эффективность и безопасность лечебно-диагностических мероприятий, являются международным стандартом медицинской помощи. Однако больницы и поликлиники имеют разный уровень технического, финансового и кадрового обеспечения, что иногда затрудняет следование ряду современных рекомендаций в условиях конкретного медицинского учреждения. Международный опыт показывает, что в такой ситуации целесообразно для каждого учреждения разрабатывать типовые планы ведения больных с установленным клиническим диагнозом. План должен определять оптимальные объемы и последовательность лечебно-диагностических мероприятий с учетом имеющихся технических, финансовых и кадровых возможностей, пути взаимодействия с другими организациями, опираться на клинические рекомендации, учитывать государственные требования к порядку оказания медицинской помощи. Доказано, что внедрение в клиническую практику планов ведения больных улучшает результаты медицинской помощи, уменьшает число осложнений, позволяет оптимизировать расходы.

Издание предназначено практикующим врачам-педиатрам, гастроэнтерологам, психотерапевтам, руководителям лечебных учреждений и студентам старших курсов медицинских вузов.

