И.А. Гришечкина*¹, Т.Н. Поломошнова²

¹ — ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии, Омск, Россия

² — БУЗОО «ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова», дневной стационар терапевтического профиля, Омск, Россия

СОЧЕТАНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

I.A. Grishechkina*¹, T.V. Polomoshnova²

¹ — Omsk State Medical University, Department of Internal Medicine and Ambulance Therapy, Omsk, Russia

² — Hospital № 1 of A.N. Kabanov, Outpatient therapeutic profile, Omsk, Russia

COMBINATION OF THE ULCERATIVE COLITIS AND VON WILLEBRAND DISEASE (A CASE REPORT)

Резюме

В статье рассмотрено клиническое наблюдение редкого сочетания язвенного колита с болезнью Виллебранда у 33-летней больной. Наличие сопутствующего заболевания требовало определения типа заболевания, учёта особенностей его течения, мониторинга основных гематологических показателей для профилактики массивной кровопотери во время терапии язвенного колита, чему способствовало повреждение слизистой толстой кишки (активность II по Schroeder) и возможность спонтанных желудочно-кишечных кровотечений. В статье продемонстрированы особенности лечебно-диагностического процесса, описана диагностика, оценка степени тяжести основного и сопутствующего заболевания, а также динамика состояния пациентки в процессе лечения. Выбор лечебной тактики был сложен из-за разнонаправленного влияния обоих заболеваний на систему гемостаза, однако определение основных гематологических параметров позволило прогнозировать стабильное течение и не применять медикаментозную терапию болезни Виллебранда. При организации лечебного процесса при язвенном колите, ассоциированном с болезнью Виллебранда, был использован комплексный подход, включающий стандартные схемы лечения язвенного колита среднетяжёлого течения: системные глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (перорально и местно), а также другие препараты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Тесное сотрудничество двух специалистов (гастроэнтеролога и гематолога) в ведении одной больной позволило достигнуть клинической и лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Виллебранда, диагностика, лечение

Для цитирования: Гришечкина И.А., Поломошнова Т.Н. СОЧЕТАНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 313 - 317. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

Abstract

In the article the clinical observation of a rare combination of ulcerative colitis with von Willebrand's disease in 33-year-old patient. Comorbidity require specific types of the disease, taking into account the peculiarities of its course, monitoring the main hematological parameters for the prevention of massive blood loss during the treatment of ulcerative colitis, helped damage colonic mucosa (Activity II by Schroeder) and the possibility of spontaneous gastrointestinal bleeding. The article demonstrated features of the diagnostic and treatment process, described diagnosis, assessment of severity of main and concomitant diseases, as well as the dynamics of the patient's condition during treatment. The choice of treatment tactics was complicated because of the multi-directional impact of both diseases on hemostasis, but the definition of the main hematological parameters allowed to forecast a stable course and not to use drug therapy of von Willebrand disease. The organization of the medical process in ulcerative colitis, associated with von Willebrand's disease, a comprehensive approach that includes Standard treatment for ulcerative colitis srednetyazhëlogo flow was used: systemic glucocorticosteroids mesalazine sulfosalazin locally and orally, as well as other products in accordance with current clinical guidelines. Close cooperation between two specialists (gastroenterologist and hematologist) in charge of one patient allowed to achieve clinical and laboratory remission.

Keywords: Ulcerative colitis, von Willebrand disease, diagnosis and treatment

*Контакты/Contacts. E-mail: irina.grishechkina.omsk@gmail.com

For citation: Grishechkina I.A., Polomoshnova T.V. COMBINATION OF THE ULCERATIVE COLITIS AND VON WILLEBRAND DISEASE (A CASE REPORT). Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 313 - 317. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

БВ — болезнь Виллебранда, ФВ — фактор Виллебранда, ЯК — язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание воспалительной природы с язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, характеризуется прогрессирующим течением и осложнениями (сужением, перфорацией, кровотечением, сепсисом и др.) [4]. Распространённость ЯК не велика (от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения), его социальную значимость определяет преобладание среди лиц молодого трудоспособного возраста, ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и частого стационарного лечения [1, 5-7]. Болезнь Виллебранда (БВ) — заболевание системы крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, причиной которых является нарушение свёртываемости крови из-за недостаточности активности фактора Виллебранда (ФВ) [2, 3, 8]. БВ является одной из наиболее часто встречающихся наследственных патологий человека [3].

Сочетание данных заболеваний редкое, в доступной нам литературе мы не нашли подобных клинических наблюдений. Особый интерес представляет лечение больного из-за разнонаправленного влияния заболеваний, учитывая сложное влияние обоих заболеваний на систему гемостаза. С одной стороны, при ЯК отмечена склонность пациентов к тромбозам, осложнениям, за счёт повышения концентрации в крови содержания факторов свёртываемости, повреждения сосудистой стенки, побочных эффектов применения лекарственных препаратов [1], с другой стороны, дефицит ФВ является причиной спонтанных желудочно-кишечных кровотечений [2, 3, 8]. Ведение пациентов осуществляется 2-мя специалистами — гастроэнтерологом и гематологом, при составлении лечебно-диагностического плана учитывается влияние сопутствующей патологии.

Клиническое наблюдение

В дневной стационар поликлиники в декабре 2016 года была направлена пациентка Б., 33 лет, предъявлявшая жалобы на: императивные позывы на дефекацию с выделением крови и слизи до 20 раз в сутки, боль в левой паховой области, левом подреберье, распространяющаяся по левому фланку живота, повышение температуры тела до 37,0 — 37,4° С, вздутие живота, выраженную слабость, голово-

кружение, боли в области голеностопных, локтевых суставов мигрирующего характера, связанные с переменной погодой, купирующиеся самостоятельно.

Anamnesis morbi: Считает себя больной с 2010 года, когда в возрасте 27 лет на фоне первой беременности, закончившейся самопроизвольным абортom, появилось выраженное головокружение, слабость, носовые кровотечения, сопровождающиеся синкопальными состояниями. При обследовании диагностирована БВ, лёгкая форма. Медикаментозная терапия не назначалась, пациентка придерживалась диеты и исключила приём аспирина. В 2011 году вторая беременность, от прерывания которой отказалась. В послеродовом периоде беспокоили редкие носовые кровотечения, которые купировала самостоятельно тампонированием носовых ходов. В 2013 году стала отмечать редкие боли в левом подреберье и по левому фланку живота, эпизодическое выделение крови при дефекации, самостоятельно принимала энтeрофурил и ибупрофен, без эффекта.

Ухудшение в 2016 году, когда стала отмечать частые катаральные явления, длительно сохраняющийся субфебрилитет, слабость, повышенную утомляемость и несколько эпизодов диареи с примесью крови.

В ноябре 2016 года отметила диарею до 20 раз в сутки, с примесью крови, тенезмы. При обращении к гастроэнтерологу после исключения острой кишечной инфекции (отрицательные результаты исследования кала на кишечную группу), проведена ректороманоскопия — выявлен язвенный колит, активность II по Schroeder, геморрой I степени; проведена колоноскопия — эндоскопическая картина язвенного колита (проктосигмоидит), степень эндоскопической активности умеренная. При исследовании биоптата слизистой оболочки прямой кишки обнаружены гистологические признаки язвенного колита. В общем анализе крови: гемоглобин — 115 г/л, СОЭ — 12 мм/час. Выставлен предварительный диагноз: «Язвенный колит, лёгкая атака» и назначено лечение месалазином 3,0 г/сутки, свечами с месалазином 2,0 г/сутки, энтeролом 1,0 г/сутки, бифиформом 6 капс./сутки. На фоне лечения пациентка отметила уменьшение частоты дефекаций до 8-9 раз в сутки, однако, сохранилась ночная дефекация, субфебрилитет, боли в животе и обильное выделение крови и слизи при дефекации.

Anamnesis vitae: Наследственность по материнской линииотягощена: у матери в 32 года диагностирован рак молочной железы, у бабушки в возрасте 50 лет — опухоль щитовидной железы, сестра матери страдает неизвестным заболеванием крови, сопровождающимся кровотечениями. Гинекологический анамнез: 2 беременности, 1 самостоятельные роды в 2011 году, не осложнённые, 1 самопроизвольный аборт в 2010 году. Менструальный цикл регулярный, через 28 дней, выделение крови обильное. В остальном — без особенностей.

Status praesens: Состояние удовлетворительное. Тип конституции гиперстенический. Рост 166, вес 77 кг, ИМТ = 28. Температура тела 37,2°. Кожный покров бледный, единичные пустулёзного характера высыпания на коже груди и туловища, диаметром 1-2 мм. Тоны сердца ритмичные. АД = 110/70 мм рт.ст. Пульс 82 удовлетворительных свойств. Язык влажный, обложен белым налётом диффузно. Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, болезненный в левой паховой области и левом подреберье, а также левом фланке. Пальпируется болезненная плотная сигмовидная кишка в виде цилиндра диаметром 3 см, пальпируется болезненность в области селезёночного угла и левого отрезка поперечной ободочной кишки. В остальном — без отклонений от нормы.

Выставлен клинический диагноз: «Язвенный колит, острое течение, среднетяжёлая атака, левосторонний колит (индекс Мейо — 7 баллов (табл. 1)). Хронический геморрой 1 степени, обострение. Болезнь Виллебранда, лёгкой степени тяжести. Хроническая железодефицитная анемия, лёгкой степени, компенсация».

В стационаре были проведены обследования. Общий анализ крови: гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — 11,9 * 10⁹/л, гематокрит — 333 /л, MCV — 76,1 fL, MCH — 26,8 pg, MCHC — 353 г/л, тромбоциты — 351 * 10⁹/л, СОЭ — 10 мм/час. Отмечено время свёртывания — 3'15"-3'45" мин., время кровотечения — 30" мин. В биохимическом исследовании — сывороточное железо — 6,8 ммоль/л, остальные показатели — без патологии. Коагулограмма — нормальное содержание фактора VIII, остальные параметры — без отклонений. Агрегатограмма — уменьшены размеры агрегатов тромбоцитов при спонтанной агрегации. Агрегация тромбоцитов с адреналином и АДФ не изменена. Копрологическое исследование: кал неоформленный, консистенция мягкая, большое количество эритроцитов, единичные лейкоциты, остальные показатели в пределах нормы. Рентгенологическое исследование брюшной полости — без патологии.

В соответствии с клиническими рекомендациями [5-7], при лечении левостороннего колита среднетяжёлой степени атаки при отсутствии эффекта от системного и местного применения препаратов 5-АСК помимо местного лечения сульфасалазином 2 г/сутки в течение 5 дней, свечами с месалазином 3г/сутки было начато лечение преднизолоном в дозе 90 мг внутривенно. Также был проведён курс ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в день, метронидазолом 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Учитывая, высокий риск желудочно-кишечного кровотечения из-за применения преднизолона, назначен омепразол 20 мг 2 раза в день (ЭГДС до начала терапии выявило эндоскопические признаки хронического гастрита).

На 2-ой день от начала терапии была отмечена положительная динамика в виде нормализации тем-

Таблица 1. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо) [5]
Table 1. The severity of the attacks according to UC activity index (index Mayo) [5]

Показатель / Index	Значение индекса / Index value			
	0	1	2	3
Частота стула / Frequency of stool	Обычная / Usual	На 1-2-й день больше обычной / On the 1-2 day more than usual	На 3-4-й день больше обычной / On the 3-4th day, more than usual	На 5-й день больше обычной / On the 5th day more than usual
Примесь крови / Blood admixture	Нет / No	Прожилки / Habits	Видимая кровь / Visible blood	Преимущественно кровь / Primarily blood
Состояние слизистой оболочки / Condition of the mucosa	Норма / Norm	Лёгкая ранимость (1 балл по Schroeder) / Slightly vulnerable (1 point by Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по Schroeder) / Moderate vulnerability (2 points by Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по Schroeder) / Severe vulnerability (3 points by Schroeder)
Общая оценка состояния врачом / General assessment of the condition of a doctor	Норма / Norm	Удовлетворительное / Satisfactory	Средней тяжести / Moderate Gravity	Тяжёлое / Heavy

Примечание. Среднетяжёлая и тяжёлая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по четырём параметрам) от 6 и выше.
Note. Medium and heavy attacks are established at the value of the index (the sum of the estimates for the four parameters) from 6 and above.

пературы тела, исчезновения диареи, выделения крови с калом, артралгий, однако сохранялись боли в животе, анемия, ускорение СОЭ в анализе крови.

На 7-й день лечения при контрольных исследованиях, выполненных по рекомендации гематолога, в общем анализе крови отмечалась анемия лёгкой степени (гемоглобин — 118 г/л). При исследовании агрегации тромбоцитов на фоне терапии ЯК была выявлены нормальные показатели спонтанной агрегации и агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином (96 %), адреналином (93%), АДФ (1,25 мкмоль — 97 %, 5 мкмоль — 90%), коллагеном (98 %), содержание ФВ — 50 % (норма 70,0-150,0). В коагулограмме, ОАМ, копрологическое исследование — без значимых отклонений. Учитывая положительную динамику состояния больной, нормальные показатели коагулограммы, не критическое снижение содержания ФВ было решено воздержаться от назначения медикаментозной терапии БВ.

При контрольной фиброгастродуоденоскопии выявлен поверхностный гастрит, дуоденит, *Helicobacter pylori* (++) . В микробиологическом исследовании кала отмечено снижение содержания бифидобактерий, энтеробактерий, *E. coli* до 10⁶, отсутствие патогенной флоры; при ультразвуковом исследовании брюшной полости — спленомегалия.

С 8-го дня терапии было произведено постепенное уменьшение дозы преднизолона до 30 мг/сутки с последующей полной отменой в течении 3 месяцев, сохранена терапия месалазином до 2,0 в сутки и местное лечение свечами с месалазином 1 г/сутки, проведено курсовое лечение пробиотическими препаратами, препаратами кальция, железа, жирорастворимыми витаминами и витамином Д в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [5-7].

Однако на 2-4 неделе лечения у пациентки были отмечены дважды пики повышения температуры до 37,2° С и спонтанного выделения крови при дефекации, при отсутствии других признаков активности процесса. В целях исключения осложнений и для дифференциальной диагностики с колитами другой этиологии проведена мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и иммунологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу, вирусам герпеса 1 и 2 типа, вирусу Эпштейн-Барр, токсоплазмозу, рентгенологическое исследование грудной полости, диаскин-тест, которые патологии не выявили.

На 2-ой и 3-ий месяц лечения у пациентки была купирована абдоминальная боль, восстановлен уровень гемоглобина, сохранялся нормальный ритм (1 раз за 1-2 суток) дефекации без примесей крови, слизи, отсутствовал субфебрилитет и отклонения в анализах крови.

Обсуждение

В зависимости от нарушения механизмов синтеза плазменного ФВ различают 3 основных типа (табл. 2) БВ. Течение заболевания характеризуется периодичностью: после периодов выраженной кровоточивости наблюдаются длительные ремиссии. Исчезновение клинических и лабораторных признаков БВ наблюдается во время беременности, преимущественно у пациентов с типом I БВ, после родов все симптомы возобновляются [2, 8]. Подобная динамика заболевания была отмечена и у нашей больной.

Поскольку некоторые диагностические тесты, позволяющие точно определить тип БВ, во многих региональных лабораториях не доступны [3], на основании имеющихся данных, мы отнесли нашу пациентку к I типу БВ. Лечение таких пациентов

Таблица 2. Классификация болезни Виллебранда [8]
Table 2. Classification of VWD [8]

Подтип / Type	Описание / Description
I	Частичный количественный дефицит (около 75% пациентов) / Partial quantitative deficiency of VWD
II — A	Отсутствие в плазме крови больных высокомолекулярных мультимеров ФВ / Decreased VWD-dependent platelet adhesion with selective deficiency of high-molecular-weight multimers
II — B	Повышенная аффинность к тромбоцитарному рецептору GPIIb / Increased affinity for platelet GPIIb
II — M	Снижение функциональной активности тромбоцитов без нарушения мультимерной структуры / Decreased VWD-dependent platelet adhesion without selective deficiency of high-molecular-weight multimers
II — N	Сниженная аффинность к фактору VIII / Markedly decreased binding affinity for FVIII
III	Полный количественный дефицит (редко встречающийся тип) / Virtually complete deficiency of VWD

предполагает использование 3 основных стратегий: десмопрессина, повышающего уровень эндогенного ФВ; замещение ФВ; использование гемостатических лекарственных средств для местной терапии. Терапевтический выбор зависит от степени тяжести БВ, места локализации, характера и степени тяжести уже развившегося или потенциального кровотечения. При желудочно-кишечных кровотечениях часто назначаются локальные гемостатические процедуры (электрокоагуляция, склеротерапия, лазерная фотокоагуляция), только при значительной кровопотере или перед планированием хирургических вмешательств, применяется десмопрессин и/или концентраты фактора VIII, сбалансированного по фактору Виллебранда (препараты крови, содержащей фактор VIII/Виллебранда) [2, 3, 8]. По этой причине у нашей пациентки медикаментозная терапия не проводилась.

На продукцию ФВ влияют гормональные колебания: он повышается во время беременности и варьирует в течение менструального цикла, системное воспаление и стресс также повышают его активность [3, 8], в связи с этим мы предположили возможность спонтанной стабилизации состояния во время острой атаки ЯК. Умеренное снижение плазменного содержания ФВ и нормальные показатели агрегатограммы при снижении активности ЯК на 7-ой день лечения также позволили не проводить медикаментозное лечение.

Нами не было найдено руководств или отдельных сообщений, посвященных ведению пациентов с ЯК и БВ, поэтому при построении лечебно-диагностического плана был использован комплексный подход, сочетающий рекомендации национальных и зарубежных руководств [5-8]. Была использована стандартная схема лечения ЯК, включающая системные глюкокортикостероиды, стандартную дозу ингибиторов протонной помпы, назначены препараты 5-АСК местно и перорально, медикаментозная терапия БВ не проводилась. Во время лечения проводился мониторинг основных показателей: уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ, содержания в плазме крови фактора VIII, ФВ и агрегатограммы. Эта стратегия привела к стабилизации состояния больной, позволила избежать осложнений и добиться полной клинической и лабораторной ремиссии ЯК.

Заключение

Наличие двух заболеваний — болезни Виллебранда и язвенного колита — ведёт к сложности ведения пациента из-за необходимости учёта особенностей течения сопутствующего гематологи-

ческого заболевания. Тесное сотрудничество двух специалистов — гастроэнтеролога и гематолога, продуманный план мониторинга состояния системы гемостаза ведёт к успешному лечению пациентки, у которой через 3 месяца терапии была достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001; 527 с.
Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Trans. With him. A.A. Sheptulina. M.: GEOTAR-MED. 2001; 527 p. [in Russian].
2. Змачинский В.А. Диагностика и лечение болезни Виллебранда. Здоровоохранение. 2012; 11: 66-68.
Zmachinsky V.A. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Health care. 2012; 11: 66-68 [in Russian].
3. Лихачёва Е.А. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Международный опыт диагностики и лечения болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология. 2013; 58(4): 45-49.
Likhacheva E.A. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. International experience in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Hematology and transfusiology. 2013; 58 (4): 45-49
4. Парфёнов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002; 744 с.
Parfyonov A.I. Enterology. M.: Triada-X, 2002; 744 p. [in Russian].
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015; 1: 48-65.
Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. and all. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for diagnosis and treatment of adults with ulcerative colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2015; 1: 48-65 [in Russian].
6. Dignass A., Preiss J.C., Aust D.E. et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa 2011 — der Ergebnisse einer Evidenz basierten Konsensuskonferenz. Z. Gastroenterol. 2011; 49: 1276-1341.
7. Dignass A., Eliakim R., Magro F. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J.Crohn's Colitis. 2012; 10(6):965-90.
8. Nichols W.L., Hulton M.B., James A.H. et al. The Diagnosis, Evolution, and Management of von Willebrand Disease. 2007. URL: <https://WWW.Neli.nah.gor/heilt-pro/guidelines/current/von-willebrand-guidelines>.

A

Статья получена/Article received 20.02.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
26.06.2017 г.