

Э.И. Алиева¹, И.В. Поддубный^{1, 2}

¹ Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет

Сочетание неспецифического язвенного колита с тяжелой формой гемофилии А у детей

Контактная информация:

Алиева Эльмира Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детской хирургии Государственной классической академии им. Маймонида МНИО РФ на базе Измайловской ДГКБ

Адрес: 105077, Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 48/15, тел.: (495) 465-63-50

Статья поступила: 24.01.10 г., принята к печати: 01.03.2010 г.

110

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — это воспалительное заболевание, характеризующееся язвенно-деструктивным поражением слизистой оболочки толстой кишки, имеющее хроническое рецидивирующее течение, нередко сопровождающееся развитием опасных для жизни осложнений. Эти осложнения обычно делятся на внекишечные, или системные проявления (афтозный стоматит, узловатая эритема, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный артрит, увеит и т.д. — их генез не известен, они могут сопутствовать НЯК, предшествовать НЯК, появиться на фоне лечения) и кишечные (перфорация стенки кишки, токсическая дилатация толстой кишки, стриктуры толстой кишки, кишечное кровотечение, дисплазия и рак толстой кишки), нередко требующие хирургического лечения.

Причиной одного из самых частых и тяжелых осложнений НЯК — кишечного кровотечения — может явиться дисфункция системы гемостаза. Резкий дефицит факторов свертывания (XIII фактора), гиперфибринолиз и дисфункция тромбоцитарного гемостаза являются важнейшими причинами высокой частоты кишечных кровотечений при НЯК.

Гемофилия А — это наиболее часто встречающаяся наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом фактора VIII (антигемофильного глобулина), являющаяся наследственным заболеванием с рецессивным X-сцепленным типом наследования.

Тяжесть геморрагических проявлений при гемофилии строго коррелирует с уровнем фактора VIII в плазме

крови (от 0 до 1% обуславливает крайне тяжелую форму заболевания, от 1 до 2% — тяжелую, от 2 до 5% — среднетяжелую, выше 5% — легкую форму). Для клинической картины характерны гемартрозы, остеоартрозы, различного вида, в том числе спонтанные желудочно-кишечные, кровотечения. Единственным патогенетически обоснованным методом лечения гемофилии является пожизненная заместительная терапия, что может, в свою очередь, стать причиной инфицирования вирусами гепатитов, развитием резистентности к вводимым факторам, а также источником постоянной антигенной нагрузки.

В Измайловской ДКБ мы наблюдали 2 случая очень редкого сочетания тяжелого язвенного колита и тяжелой гемофилии А у детей. Подобные случаи в доступной литературе нам не встретились.

Пациент 3., 14 лет

Мальчик от первой беременности, своевременных родов. Вес при рождении — 3600 г, рост — 55 см. Наследственность отягощена: гемофилия по линии матери — у бабушки, а также у сына двоюродной бабушки; по отцовской линии у бабушки был «неуточненный» колит. Есть брат — здоров.

С первых месяцев жизни после незначительных порезов и травм отмечались длительные кровотечения. В возрасте 1 года был установлен диагноз — гемофилия А, тяжелая форма — уровень VIII фактора — 1,19% (при норме от 50 до 150%).

E.I. Alieva¹, I.V. Poddubny^{1, 2}

¹ Izmajlovsky Children's City Clinical Hospital, Moscow

² Moscow State University of Medicine and Dentistry

Nonspecific ulcerative colitis and severe hemophilia A combination in children



В связи с частыми геморрагиями различной локализации многократно получал гемостатические препараты: до 1998 г. — криопреципитат, в последующем — концентрат VIII фактора свертывания крови. В среднем, частота инфузий составляла до 25 раз в год.

В 1998 г. у ребенка был выявлен вирусный гепатит С. При проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) был обнаружен высокий титр репликации вируса HCV (1:10000 копий), генотип 3а. Ребенку назначена терапия интерфероном альфа-2а (Роферон А). Была достигнута элиминация вируса, что подтверждено 4-кратным отрицательным результатом ПЦР-анализа на протяжении всего срока наблюдения.

С октября 2001 г. стали беспокоить боли в животе, затем присоединился диарейный синдром, появилась примесь крови в стуле. Проведена колоноскопия: слизистая оболочка прямой, сигмовидной, нисходящей, поперечной, ободочной, восходящей, слепой кишки — розовая. Сосудистый рисунок смазан, складки обычной формы. На всем протяжении множественные свежие геморрагии от 2 до 10 см.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки: на части срезов видны поверхностные эрозии, покрытые фибрином с примесью гранулоцитов. На других срезах на эпителиальной выстилке заметны нежные фибриновые наложения. В собственной пластинке слизистой оболочки имеются кровоизлияния и выраженная лимфогистицитарная инфильтрация со значительной примесью гранулоцитов и плазматических клеток. Гистиоциты образуют небольшие скопления. Гранулоциты проникают в просвет крипт. В одном из срезов видно, что инфильтрат доходит до мышечного слоя.

В результате проведенного обследования ребенку был поставлен диагноз: язвенный колит, тотальный, тяжелая форма.

Лечение: инфузионная терапия — частичное парентеральное и энтеральное питание: внутривенное введение электролитов, витаминных препаратов; месалазин (без эффекта), пульс-терапия преднизолоном (в течение 5 дней), далее преднизолон внутривенно и перорально; заместительная терапия «отмытыми» эритроцитами; антибактериальная терапия; аминокaproновая кислота в/в капельно, затем внутрь; этамзилат натрия; VIII фактор по 2000 ЕД ежедневно, затем через день; местное лечение — клизмы с гидрокортизоном.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось и до апреля 2002 г. оставалось удовлетворительным. Но при снижении дозы системных стероидов до 20 мг в сут отмечалось обострение болезни — боли в животе, жидкий стул с обильной темной кровью. В связи с ухудшением состояния была увеличена доза преднизолона (40 мг в сут) и в лечение добавлен азатиоприн (100 мг в сут). Получена клиническая ремиссия.

Спустя 3 месяца, на фоне ухудшения состояния, при обследовании были выявлены просветные и цистные формы *Entamoeba histolytica*. После отмены азатиоприна и преднизолона была проведена патогенетическая терапия амебиаза. Состояние ребенка улучшилось, и в течение полугода оставалось удовлетворительным.

С февраля 2003 г. вновь отмечалось ухудшение состояния, при эндоскопическом обследовании выявлена выраженная активность воспалительного процесса. Была возобновлена терапия преднизолоном с положительным эффектом, однако, при снижении его дозы до 35 мг в сут вновь развилось обострение болезни.

На фоне проводимой терапии отмечались выраженные осложнения: кушингоидный синдром, гипергликемия,

депрессивный синдром с попытками суицида, некроз большого сальника с развитием перитонита (выполнена операция — срединная лапаротомия, резекция сальника, санация и дренирование брюшной полости).

Ребенку рекомендовано медленное снижение дозы преднизолона и возобновление приема азатиоприна в дозе 100 мг в сут, затем 150 мг в сут.

Колоноскопия (май, 2003): слизистая оболочка прямой кишки на всем протяжении алого цвета с множественными старыми геморрагиями, отечная, видны сосуды первого порядка. Слизистая оболочка сигмовидной кишки отечная, с множественными псевдополипами до 3–4 мм (рис. 1), между которыми видны фибрин и множественные старые геморрагии. Отмечается повышенная контактная кровоточивость, сосудистый рисунок отсутствует. Заключение: язвенный колит, выраженная степень активности.

Лечение: преднизолон в дозе 60 мг в сутки; азатиоприн 150 мг в сут в 3 приема в течение 14 дней; трихопол по 1 таб. × 4 раза (1,5 мг в сут в течение 14 дней); микроклизмы с фталозолом; VIII фактор 1100×2 ЕД через день, затем 1100×4 ЕД.

Колоноскопия (11.12.2003): слизистая оболочка толстой кишки, начиная от ануса и до подвздошной кишки, алого цвета, сосудистый рисунок отсутствует, видны множественные микроабсцессы до 4 мм и язвы до 3–4 мм в диаметре с фибрином на дне (рис. 2). В просвете большое количество темной крови и гнойного содержимого. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий. Заключение: язвенный колит, выраженная степень активности.

Таким образом, у больного 3. на фоне проводимой терапии достигнуть клинко-эндоскопической ремиссии не удавалось, имела место гормонозависимость, отмечались также серьезные осложнения кортикостероидной терапии; болезнь приобрела непрерывное течение, тяжелая постгеморрагическая анемия требовала постоянной инфузионной и гемостатической терапии.

По поводу продолжающегося тяжелого кишечного кровотечения ребенок был прооперирован практически в экстренном порядке. Выполнена лапароскопическая тотальная проктоколектотомия с формированием илеоанального анастомоза (рис. 3–5). Послеоперационный период протекал тяжело на фоне активной стадии основного заболевания. Ребенок был выписан домой на 18-е сут после операции.

В настоящее время пациенту 22 года. Получает постоянную гемостатическую терапию (VIII фактор). Кишечное кровотечение не рецидивировало, какая-либо противовоспалительная терапия за весь период наблюдения не проводилась. Частота стула — от 5 до 15 раз в сутки, имеет место периодическое ночное недержание жидкого кишечного содержимого.

Рис. 1. Псевдополипоз у больного 3.



Рис. 2. Микроабсцессы у больного 3.





Рис. 3. Лапароскопическая проктоколэктомия — больной 3.



Рис. 4. Вид передней брюшной стенки — больной 3.



Рис. 5. Удаленная кишка — больной 3.



112

Пациент К., 10 лет

Признаки кровоточивости отмечались с 6-месячного возраста, в виде множественных экхимозов на конечностях. Диагноз — гемофилия А, тяжелая форма — был установлен в 9 мес, когда у ребенка развился гемартроз правого голеностопного сустава. В 7 лет была диагностирована хроническая гемофильная артропатия правого коленного сустава. В дальнейшем гемостатическая терапия криопреципитатом и концентратом антигемофильного фактора VIII проводилась в среднем 45 раз в год, в связи с рецидивирующими гемартрозами и гематомами различной локализации. Уровень фактора VIII у ребенка — 1,5% (при норме от 50 до 150%).

Поступил в Измайловскую ДКБ в апреле 2001 г. в тяжелом состоянии. За 2 недели до поступления на фоне «погрешности» в диете появились интенсивные боли в животе, жидкий стул до 8 раз в сут, вначале со слизью, затем — с кровью.

При колонофиброскопии выявлены множественные эритематозные очаги в слизистой оболочке и петехии в подслизистом слое ободочной кишки. В дистальных отделах толстой кишки отмечена резкая пятнистость слизистой оболочки, ее отечность, выявлены множественные афтоподобные изъязвления с налетом фибрина, множественными подслизистыми фолликулами и элементами по типу «просянных зерен». Выражена контактная и спонтанная кровоточивость. В прямой кишке эрозии и язвы приобретали сливной характер, с фибринозно-некротическим налетом в центре.

Результаты гистологического исследования: во всех отделах толстой кишки резкое изменение формы крипт, их деформация, расширение, продуктивное воспаление с умеренно выраженным склерозом собственной пластинки, мелкие эрозии, покрытые фибрином. В каждом препарате определялись крипт-абсцессы.

Выставлен диагноз: неспецифический язвенный колит, тотальное поражение, тяжелая форма, выраженная активность.

Терапевтический эффект получен от месалазина (Салофальк в дозе 1,5 г в сут). Проводилась гемостатическая (VIII фактор 100 ЕД), симптоматическая (антациды, ферменты) терапия.

В 2004 г. отмечалось кишечное кровотечение на фоне постоянного приема месалазина в дозе 1,5 мг в сут. С заместительной целью получал VIII фактор в дозе 2500 ЕД внутривенно струйно в течение 7 дней, далее в дозе 1500 ЕД через день. Доза месалазина была увеличена до 2 мг в сут. Получен терапевтический эффект.

На фоне проводимой терапии 10.12.2004 отмечалось обострение заболевания, тяжелое кишечное кровотечение. Колоноскопия от 13.01.05 г.: язвенный колит, выраженная активность.

Лечение: преднизолон в дозе 60 мг/сут, месалазин 500 мг×2 раза в сут местно per rectum, симптоматическая терапия (антациды, ферменты, энтеросорбенты, препараты кальция), гемостатическая терапия (VIII фактор по 2000 ЕД), внутривенно препарат железа Венофер в дозе 100 мг в сут № 5, препараты фолиевой кислоты. На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой. В качестве поддерживающей терапии продолжен прием месалазина в дозе 1,5 мг/сут.

В июле 2006 г. вновь отмечалось тяжелое кишечное кровотечение.

Ректороманоскопия: слизистая оболочка прямой, сигмовидной кишки гиперемированная, отечная, сосудистый рисунок резко усилен, видны единичные эрозии до 2 мм, с выраженной гиперемией множественные старые геморрагии до 4 мм. Просвет деформирован, сохранен. Заключение: язвенный колит в стадии выраженной активности.

С 2006 г. была констатирована «гормонозависимость». Ребенку был назначен азатиоприн, но препарат отменен в связи с угнетением функции костного мозга. Тяжелое обострение на фоне стресса отмечалось в сентябре 2006 г. Решался вопрос о необходимости планового хирургического лечения.

В качестве альтернативы плановой проктоколэктомии решено начать курс биологической терапии — был назначен инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 5 мг/кг по индукционной схеме. Значительное улучшение (клиническое и эндоскопическое) состояния отмечено после третьей инфузии инфликсимаба. Больной К. получал поддерживающую терапию инфликсимабом в течение 2 лет.

В 2007 и 2008 гг. ребенку неоднократно амбулаторно выполнялась ректороманоскопия. По данным обследования, слизистая оболочка прямой, сигмовидной кишки розовая, сосудистый рисунок четкий до второго порядка, складки не изменены. Просвет сохранен. Заключение: язвенный колит в стадии ремиссии.

Динамика состояния больного К. до и после лечения лечения инфликсимабом отражена в табл.

После окончания терапии инфликсимабом отмечается отчетливая и значительная положительная динамика по всем показателям. Динамика эндоскопической картины до и на фоне лечения инфликсимабом представлена на рис. 6, 7.

В настоящее время ребенок, на фоне удовлетворительного общего состояния, получает поддерживающую терапию — месалазин (Салофальк) внутрь в дозе 2,0 г в сут, а также плановую заместительную терапию концентратом фактора VIII.



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД®
Международное непатентованное название (МНН): инфликсимаб. **Состав:** Активное вещество: инфликсимаб. Вспомогательные вещества: сахароза, полисорбат 80, натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат.
Фармакотерапевтическая группа. Селективные иммунодепрессанты. Код АТХ: L04AA12. **Биологические свойства.** Ремикейд является химерным соединением на основе гибридных мышиных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд обладает высоким сродством к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. **Показания к применению в педиатрии: болезнь Крона у детей и подростков.** Лечение больных детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, страдающих болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты. Лечение Ремикейдом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни больных. **Противопоказания.** Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышиные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. **Способ применения и дозы.** Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белоксвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. **Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно.** Первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. У некоторых пациентов для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение Ремикейдом следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов – 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение Ремикейда не рекомендуется. **Повторное назначение Ремикейда при ревматоидном артрите и болезни Крона.** В случае рецидива заболевания Ремикейд может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. Повторное применение препарата через 2-4 года после введения последней дозы у значительного процента пациентов сопровождается развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале 16 недель – 2 года не известен. Поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 16 недель не рекомендуется. **Побочное действие.** Наиболее частые побочные явления (частота $<1:10$ – $>1:100$): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Полную информацию, о побочном действии и взаимодействии с другими лекарственными средствами см. в инструкции по медицинскому применению. **Форма выпуска.** По 100 мг активного вещества в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками и защищенными пластиковыми крышками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения и транспортирования.** В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25 °C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. **Производитель:** Сентокор Б.В., Эйндховен 101, 2333 CB, Лейден, Нидерланды. **Примечание:** По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д.41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау, часть MSD» по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр.2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Ремикейд зарегистрирован в Российской Федерации: РУ П N 012948/01-251209. **Внимание!** Полную информацию о препарате Ремикейд, включая данные по приготовлению инфузионного раствора, особые указания, а также более подробную информацию о побочном действии смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку. Введение Ремикейда может осуществляться только под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориазом, псориатическим артритом или воспалительными заболеваниями кишечника.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-Rem - 07-01-10





Таблица. Индекс Мейо у больного К. до и после завершения курса лечения инфликсимабом длительностью 2 года

Проявления болезни	До лечения	После лечения
Частота стула	До 8 дефекаций в день (3 балла)	1–2 раза в день (1балл)
Ректальное кровотечение	Видимая кровь в большинстве дефекаций (2 балла)	Нет (0 баллов)
Эндоскопическая картина	Тяжелая степень (3 балла)	Легкая степень (1 балл)
Общая клиническая картина	Тяжелая форма (3 балла)	Ремиссия (0 баллов)
Индекс Мейо	11 баллов	2 балла

Рис. 6. Слизистая оболочка толстой кишки больного К. до лечения инфликсимабом

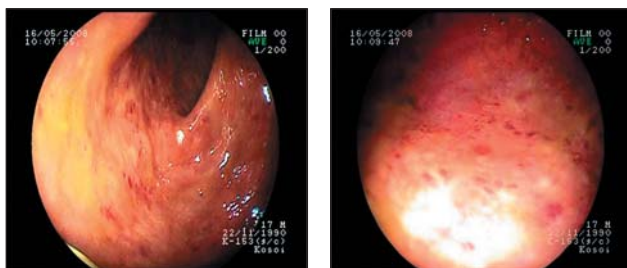
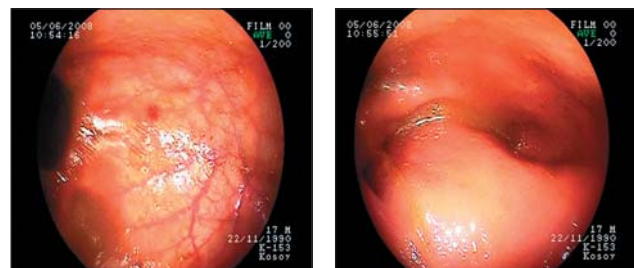


Рис. 7. Слизистая оболочка толстой кишки больного К. на фоне лечения инфликсимабом



114

Заключение

Анализ течения болезни, а также тактики и результатов лечения двух описанных случаев, позволяет сделать некоторые заключения и предположения:

- сочетание язвенного колита с тяжелой формой гемофилии А встречается очень редко;
- НЯК и его терапия не осложняют в значительной степени течения основного гематологического заболевания;
- дефицит антигемофильного глобулина, напротив, обуславливает тяжелое течение язвенного колита, сопровождающегося серьезными, жизнеугрожающими кишечными кровотечениями;
- можно предположить, что развитие НЯК на фоне тяжелой гемофилии может быть следствием, в том числе, нарушения иммунных процессов при заместительной терапии гемостатическими препаратами из-за постоянной, массивной и длительной «бомбардировки» ими иммунной системы ребенка. Не исключена патогенетическая роль гемостатических препаратов (прежде всего криопреципитата) в развитии язвенного колита;
- у больного З. можно предположить связь между развившимся гепатитом С и возникшим через 2 года после его лечения тяжелым НЯК. Имеются данные

о том, что при хроническом гепатите С достоверно повышается уровень $\text{TNF } \alpha$, что свидетельствует о важной роли этого цитокина в реализации механизмов противовирусной защиты. Однако, этот цитокин в то же время играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника;

- применение биологических агентов при лечении НЯК у детей являются несомненной альтернативой хирургическому вмешательству, в том числе и в подобных редких и крайне тяжелых клинических ситуациях;
- больной З., которому проводился практически полный комплекс доступной в тот период времени консервативной терапии, за исключением применения биологической терапии, был оперирован по жизненным показаниям, в связи с тяжелым кишечным кровотечением и невозможностью добиться клинико-эндоскопической ремиссии. Ремикейд оказался очень эффективным у больного К. с язвенным колитом, гемофилией А и тяжелыми кишечными кровотечениями, угрожавшими жизни пациента. Проведение курса терапии биологическим агентом Ремикейдом позволило добиться стойкой клинической и эндоскопической ремиссии болезни и, таким образом, избежать операции — проктоколэктомии.