

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.344-002-031.84-02:616.36-002.2-085::615.375
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-54-56

Г. И. Синенченко, С. С. Гайдук, М. И. Громов, А. В. Косачев, Л. П. Пивоварова

ТЯЖЁЛАЯ ФОРМА БОЛЕЗНИ КРОНА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Представлены убедительные данные об опасности использования у больных болезнью Крона препаратов из группы моноклональных антител к ФНО-альфа, а также способы коррекции выявленных расстройств гомеостаза.

Ключевые слова: болезнь Крона, анемия, гемотрансфузия, моноклональные антитела

G. I. Sinenchenko, S. S. Gaiduk, M. I. Gromov, A. V. Kosachev, L. P. Pivovarov

Severe form of Crohn's disease in combination with autoimmune liver disease

Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine», St. Petersburg, Russia

The proven data on the dangerous using of drugs from the group of monoclonal antibodies to TNF-alpha in patients with Crohn's disease, as well as methods of correction of the revealed homeostasis disorders are presented.

Key words: Crohn's disease, anemia, hemotransfusion, monoclonal antibodies

Болезнь Крона – редкая хроническая патология, затрагивающая в основном лиц молодого возраста и проявляющаяся в виде рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта аутоиммунного происхождения с сегментарными поражениями слизистой оболочки различных отделов кишечника, развитием трансмурального гранулематозного воспаления и формированием стриктур, стеноза, свищей, а также поражением других органов.

Необходимость использования хирургических методов при лечении болезни Крона возникает в случаях развития осложнений. В течение 20 лет от начала болезни Крона хирургическому лечению подвергаются до 90 % пациентов [1, 2]. Сопутствующие поражения печени при болезни Крона встречаются редко (менее 3 %). Из них чаще всего (до половины всех случаев) отмечаются жировая инфильтрация печени и перихолангит. Крайне редко развивается хронический активный (аутоиммунный) гепатит (1–3 % всех случаев) [2, 3].

Приводим опыт наблюдения и 2-летнего лечения пациента с тяжелой формой болезни Крона на фоне выраженного аутоиммунного гепатита.

У пациента А. в 13-летнем возрасте была выявлена болезнь Крона. Основные проявления заболевания включали частый жидкий стул, колющие боли в животе, иногда рвоту. Отмечались дефицит массы тела, мышечная атрофия, задержка физического развития.

В возрасте 19 лет, после периода улучшения, к имеющимся энтеральным расстройствам присоединились отеки нижних конечностей и далее асцит. Был диагностирован аутоиммунный гепатит с формирующимся циррозом. Проведенное гепатотропное и противовоспалительное лечение, а впослед-

ствии длительная терапия Месаколом, пре- и пробиотиками, ферментными препаратами способствовали улучшению состояния пациента, увеличению массы тела с 38 кг до 55 кг (при росте 188 см), нормализации стула.

После 3 лет относительного благополучия возникло обострение болезни Крона (боли в животе, частый неоформленный стул). В схему постоянного лечения добавлен Преднизолон (60 мг/сут. с постепенным убыванием до 40 мг/сут.). Улучшение оказалось кратковременным. Боли, тошнота, поносы, рвота стали нарастать. Использование цитостатиков (Азатиоприн) и специального энтерального питания не улучшило положения. При эндоскопическом исследовании толстой кишки выявлена отечная и гиперемированная слизистая оболочка в виде «бульжной мостовой» с множественными псевдополипами, рубцами и язвенными дефектами щелевидной формы. При лабораторном обследовании выявлены признаки повышенной воспалительной и цитолитической активности крови (увеличение С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы) в сочетании с гипопротеемией и анемией. Корректирующее гомеостаз интенсивное лечение в условиях реанимационного отделения с использованием внутривенного парентерального питания, инфузий альбумина и т. д. способствовало стабилизации общего состояния на фоне нормализации уровня общего белка крови. Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на проведение избранного лечения. В схему патогенетического лечения была добавлена терапия моноклональными антителами к ФНО-альфа (Ремикейд по 0,3 г через 0–2–6 недель) в сочетании с сульфаниламидами (Буденофальк или Салофальк) и Преднизолоном. После каждого введения Ремикейда состояние больного ухудшалось. Падала масса тела, снижался общий белок и количество эритроцитов. В результате, при критическом снижении уровней гемоглобина и общего белка, потребовалось выполнение трансфузий эритроцитной массы и свежезамороженной плазмы (СЗП). В последующем препарат Ремикейд был заменен на аналогичный по сути препарат

Хумира (0,04 г раз в 2 месяца), однако общая тенденция ухудшения состояния от этого не изменилась. Масса тела продолжала уменьшаться. Улучшенные после гемотрансфузий показатели гемоглобина крови, общего белка и альбумина снижались. В крови выявились признаки нарушения коагуляционного потенциала. Снова потребовалось стационарное лечение с выполнением гемо- и плазмотрансфузий для поддержания жизнедеятельности. Анализ состояния гуморального иммунитета выявил повышение уровней иммуноглобулинов G, A и, особенно, секреторного иммуноглобулина A (sIgA) в 7 раз, что характерно для выраженного местного воспаления слизистой оболочки кишечника.

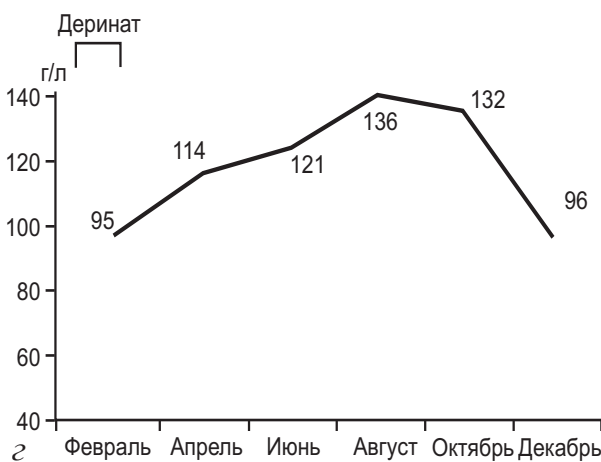
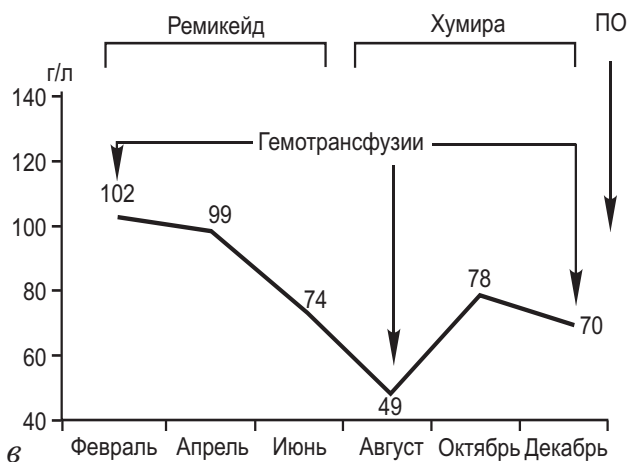
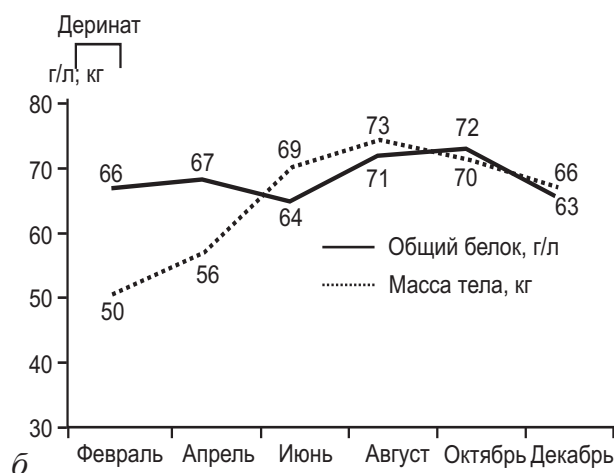
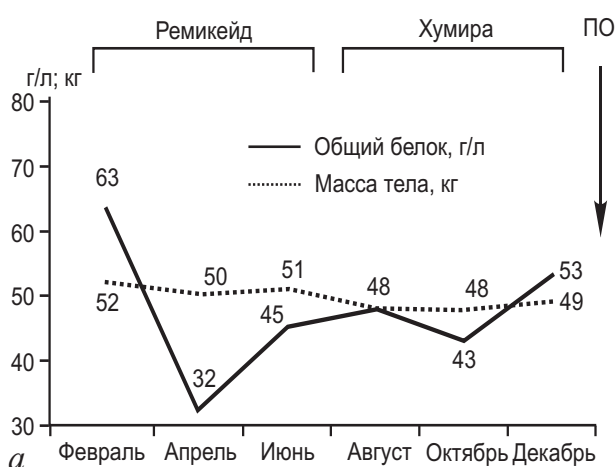
Изменение патогенетического лечения заключалось в отказе от введения препаратов моноклональных антител к ФНО-альфа, сохранении терапии глюкокортикостероидами, сульфаниламидами в сочетании с коррекцией дисбиоза и добавлением процедур экстракорпоральной гемокоррекции (плазмообмена), направленных на удаление аутоиммунных антител, в комбинации с введением препарата Деринат, содержащего фрагменты нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты, с целью активации репарации и иммуномодуляции [4]. Все это привело к благоприятному изменению течения болезни.

На фоне продолженной терапии Преднизолоном (60 мг/сут. первые 2 недели с последующим снижением дозировки до 40 мг/сут.), Салофальком (3 г/сут.), Пентазой (1 г/сут.) пациенту

выполнен плазмообмен с удалением 80 % объема циркулирующей плазмы и замещением ее на СЗП. Препарат Деринат, накопительный эффект которого длится до полугода, вводился в течение 3 недель внутримышечно N 10 по 5,0.

Динамика состояния пациента в течение года, предшествующего этому лечению, и последующего показана на *рисунке*.

Представленные на *рисунке, а, в* графики дефицита массы тела, уровня общего белка и гемоглобина крови отражают общую тяжесть расстройств гомеостаза, нарастающую на фоне использования антител к ФНО-альфа при лечении болезни Крона в сочетании с аутоиммунным гепатитом. И если развитие анемии входит в перечень присущих этой группе препаратов нежелательных эффектов, то снижение общего белка до критических уровней на фоне аутоиммунного гепатита в сочетании с гипотрофией свидетельствует о выраженном нарушении процессов анаболизма. На *рисунке, б, г* графики отражают драматический рост показателей, как минимум, до усредненных данных нормы. Произведенное на столь благоприятном фоне в середине 2016 г. уменьшение количества принимаемых пациентом глюкокортикостероидов и сульфаниламидов оказалось нецелесообразным – преобладание анаболизма постепенно сменилось тенденцией преобладания катаболизма. В последующем пришлось вернуться к используемым ранее дозировкам этих препаратов.



Динамика показателей гомеостаза пациента: а (2015 г.), б (2016 г.) – уровень общего белка крови и масса тела; в (2015 г.), г (2016 г.) – уровень гемоглобина крови

Подводя итог рассмотрению данного случая, можно прийти к следующему заключению. Использование препаратов антител к ФНО-альфа при лечении пациентов с болезнью Крона, сопровождающейся выраженной гипотрофией и аутоиммунным поражением печени, связано с риском развития угрожающих жизни расстройств гомеостаза. Благоприятное действие в лечении таких пациентов могут оказывать процедуры экстракорпорального удаления из крови патогенетически значимых аутоантител в сочетании с введением активаторов репарации и иммуномодуляторов, например, Дерината.

Конфликт интересов/Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов./Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 500 с. [Adler G. Bolezn Krona i yazvennyi kolit / per. s nem. M.: GEOTAR-MED, 2001. 500 p.]
2. Синенченко Г. И., Перегудов С. И., Тулупов А. Н. Эндолимфатическая лекарственная терапия острых воспалительных заболеваний в неотложной абдоминальной хирургии. СПб.: Дмитрий Буланин, 2014. 192 с [Sinchenko G. I., Peregudov S. I., Tulupov A. N. Ehndolimfaticeskaya lekarstvennaya terapiya ostryh vospalitelnyh zabolevanij v neotlozhnoj abdominalnoj hirurgii. SPb.: DMITRIJ BULANIN, 2014. 192 p.]
3. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. М.: Триада, 2002. 128 с. [Belousova E. A. Yazvennyj kolit i bolezni Krona. M.: Triada, 2002. 128 p.]
4. Громов М. И., Пивоварова Л. П. Применение иммуномодулятора деринат в лечении хирургических больных с тяжелым сепсисом // Фундамент. исслед. 2012. № 7 (2). С. 289–295. [Gromov M. I., Pivovarova L. P. Primenenie immunomodulyatora derinat v lechenii hirurgicheskikh bolnyh s tyazhelym sepsisom // Fundamentalnye issledovaniya. 2012. № 7 (2). P. 289–295].

Поступила в редакцию 27.12.2017 г.

Сведения об авторах:

Синенченко Георгий Иванович (e-mail: sinenchenko@emergency.spb.ru), руководитель отдела неотложной гастроэнтерологии; Гайдук Сергей Семёнович (e-mail: Ssgaiduk@ Rambler.ru), старший научный сотрудник отдела неотложной гастроэнтерологии; Громов Михаил Иванович (e-mail: gromov@emergency.spb.ru), руководитель отдела эфферентной терапии; Косачев Алексей Викторович (e-mail: avkos1@mail.ru), врач 1-го хирургического отделения; Пивоварова Людмила Павловна (e-mail: pivovaroval@yandex.ru), руководитель отдела лабораторной диагностики; Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.