



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Клинический случай: Болезнь Крона с внекишечными аутоиммунными проявлениями

Подготовили: Газизова Юлия Алексеевна 5 курс ИКМ
Бакирханов Дониёр Сарварович 5 курс

ИКМ

- Пациент М., 45 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова 13.10.2021 с жалобами на:
- Боли в нижних отделах живота
- Диарею
- Слабость, быструю утомляемость

Анамнез жизни:

- Год и место рождения: 1976г., Москва
- Служба в армии, участие в войне: не служил
- Профессиональная деятельность в течение жизни: образование – высшее. По специальности геолог. Выезжал в Краснодарский край, Гвинею, Индонезию, Малайзию, страны Европы. В настоящее время не работает
- Семейное положение: холост, есть сын 3х лет.
- Семейный анамнез: отец – 80 лет, СД 1 типа. Мать – 72 года, хроническая анемия. Сестра – хроническая анемия. Сын – здоров.

Анамнез заболевания:

- Считает себя больным с 2009 года, когда впервые отметил:

Жалобы	Июль 2009	2010	2014-2016	Март – Июнь	Февраль
--------	-----------	------	-----------	-------------	---------

Слабос

Стинциграфия пе
выраженные дифф

Ректроскопия от
февраля 2019г.:

ОАК: Анемия

БАК: синдром холестаза при нормальных показателях АСТ, АЛТ, АМА отр. АГМ 1:80 Антиядерные АТ отрц.

еском от
копи

2017г.
Консультация профессора Маевской М.В. – состояние расценено как НЯК с внекишечными проявлениями

кая задняя
я трещина.

тарную и
зойную
кцию не
учено.

201
 обследо
 амбулат

2009г.
Обследование в НИИ СП им. Склифосовског
о

нный кол
ооидзави

Терапия:
урсофальк 750 мг/сут
Препараты железа

Диагноз:
Первичный склерозирующий холангит. Анемия

а терапия: предни
лохой переносимост
препарат был отменен. Терапия
препаратами 5-АСК (мезовант)

В

Обследов
В НИИ
паразитологи
и
тропической
медицины

инфекции не
обнаружено

уровень средних, малых,
суммарных
ANCA 1:40

- **Цель:** обследование пациента, верификация диагноза, выбор адекватной терапии
- **Объективный статус:**
- Состояние средней степени тяжести. Положение активное, в сознании, астенического телосложения.
- Кожные покровы чистые, нормальной влажности.
- Периферические л/у не увеличены
- Отеков нет
- Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипов нет
- Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 уд./мин. АД 120/70мм рт. ст.

Объективный статус

- Язык влажный, не обложен. Живот обычной формы, симметричный активно участвует в акте дыхания. Мягкий, не вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии, в правом подреберье, в нижних отделах живота, чувствительный вокруг пупка.
- Печень не выступает из под края реберной дуги; край печени мягкий, безболезненный при пальпации. Селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется. Пальпация в точке желчного пузыря безболезненна.
- Стул нерегулярный, жидкий, с примесью крови и слизи. Дизурических явлений нет. Почти не пальпируются. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики на момент осмотра не выявлено.

Данные лабораторных методов обследования в динамике

- Группа крови А (IV), резус-фактор положительный
- **ОАК**

	Нь (г/л, 117-1 80)	RBC (3,8-6, 1 млн)	Ht 27-38 пг	MCV 80-99 фл	MCH 27-38 пг	MCHC 300-3 80г/д л	PLT 150-4 50 тыс	WBC 4-11Т ыс.	ЦП	Нейт 45-72 %	Лим ф 18-44 %	Мон 2-12%	Эоз 0-0,4 %	СОЭ, 1-20м м/ч
26.03 .19	66	4,12	25,50	61,8	15,9	257	909	14,3	0,48	80,7	10,1	6,7	0,9	45
02.04	80	4,12	27,7	67,2	19,4	28,9	909	16,2	0,58	83,5	8,5	6,4	1,4	48
09.04	92	4,64	32,6	70,3	19,8	28,2	1010	10,32	0,59	81,8	13,8	4,30	0,1	18
16.04	108	5,22	38,3	73,2	20,6	282	475	8,7	0,62	69,7	23,4	5,1	0,6	3

Иммунологическое исследование от 26.03.19

Антитела к двухспиральной ДНК 6,35 МЕ/мл (0-20)



	Об щ. белок (57-82г/л)	Глк (4,1-5,9 ммоль/л)	Креатинин (44-115 мкмоль/л)	Альбумин (32,0-48 г/л),	Азот мочевины (3,2-8,2 ммоль/л)	Бил. Об. (3-21 мкмоль/л)	Бил. пр. (0-5 мкмоль/л)	АС Т	АЛ Т	Железо (9,0-30,4 мкмоль/л)	ГГТ (0-73)	Na (132-150 ммоль/л)	К (3,5-5,5 ммоль/л)	ЩФ(70-360)	ЛДГ (24-480)	Амил аза (28-100)	СРБ (<5мг /л)
26.03	67,2	6,2	99	32	2,6	5,7	2,9	15	13	0,8	79	142	4,6	308	211	36,4	99
02.04	67,8	5,3	91,8	31,1		5,9	2,9	12	9	1,3	72	139	4,7	266	201	55	71
09.04	68,5	5,9	94,1	33,2		4,5	1,7	13	10	6,3	147	142	4,9	204		55,7	
16.04	61,5	4,5	82,8	35		7,4	2,8	19	28	5,4	264	143	4,2	234			2

Иммунологическое исследование от 25.03.19

ИФА ВИЧ 1,2 антиген/антитела отрицательные, HBsAg отрицательный, HCV антитела (сумм.) отрицательные, КСР сифилис (ИФА) отрицательно

Коагулограмма

	Протромбин по Квику (70-130%)	АЧТВ (0,75-1,25)	МНО(0,90-1,16)	Фибриноген (1,8-4,0 г/л)
26.03.19	67	0,91	1,31	6,49
02.04.19				7,07
09.04.19				3,51
16.04.19				2,1



	Бактерии	белок	Бил. в моче	глк	грибы	кетон	Клетки почечного эпителия	лейкоциты	нитриты	Переходный эпителий	Плоский эпителий	прозрачность	ph	Уд.вес 1010-1020г/л	уробилиноген	эритроциты	Цвет:
26.03	-	0,04	-	-	-	-	-	6-7-8	-	немного	немного	мутная	7	1003	+3	3-4-6	Соломенно-желтый
02.04	-	-	-	-	-	-	-	0-1-3	-	-	немного	прозрачная	7	1003	+3		Соломенно-желтый
09.04	-	-	-	-	-	-	-	0-1-2	-	-	немного	прозрачная	7	1003	+3	-	Соломенно-желтый

Общий анализ кала:

	Жир нейт	ЖК	Запах	Иод офи льная фло ра	конс исте нци я	Крахмал		крис талл ы	лейк оцит ы	мыл а	Мышечные волокна		при мес и	Реак ция на скр ыту ю кров ь	Р. На стер коби лин	слиз ь	фор ма	цвет	Эле мент ы гриб ы
						внут риклет очный	внек леточный				Без исче рч	С исче рчен							
26.03	Нем.	много	кало вый	Пат ол. нем н.	Каш ицеобр.	немного		-	-	немн ого	немн ого	Умер.	-	+	+	немн ого	нео фор млен ный	кори чнев ый	спор ы
02.04	немн ого	немн ого	Кало вый	Пат олог нем ного	Каш ицеобраз.	немного		-	-	немн ого	немн ого	умер енно	-	+	+	немн ого	Нем ного нео фор млен ный	кори чнев ый	спор
09.04	немн ого	-	кало вый	Пат олог нем ного	плот ная	немного		-	-	немн ого	немного		-	+	+	немн ого	офо рмле нный	кори чнев ый	спор ы

Иммуногистохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи от 28.03.19

- Поликлональная гипергаммаглобулинемия с **повышение уровня циркулирующих комплексов**. Электрофоретические признаки воспалительной диспротеинемии. Моноклональной секреции не выявлено.

Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ от 22.09.19:

Синусовый ритм с ЧСС 112/мин. Синусовая тахикардия

- Нормальное положение ЭОС
- QT = 0,33с
- QTc = 0,44с

- **УЗИ ОБП от 25.03.19: заключение** – УЗ-признаки деформации желчного пузыря
- **ЭГДС от 27.03.19: заключение** – Терминальный эрозивный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Гастроэзофагальный рефлюкс. Хронический поверхностный гастрит. Бульбит. Дуоденит с признаками нарушения лимфооттока – косвенные признаки заболевания панкреато-билиарной системы
- **Гистологическое исследование биоптата тонкой кишки от 28.03.19:** Биоптат слизистой оболочки ДПК без структурных и воспалительных изменений. Морфологических признаков болезни Уиппла, болезни Крона, целиакии в исследованном биоптате **не обнаружено.**
- **Колоноскопия от 27.03.19: заключение** – признаки язвенного колита, тотальное поражение. Выраженное обострение. Гистологическая верификация
- **Гистологическое исследование биоптата толстой кишки от 28.03.19: заключение:** морфологические изменения носят диффузный распространенный характер с высокой гистологической активностью и обнаруживаются во всех взятых биоптатах. **Поражение подвздошной кишки и сохранение большого числа бокаловидных клеток (гиперкриния) крайне подозрительны в отношении болезни Крона.**

- **МСКТ ОБП, малого таза 25.03.19: заключение** – КТ-картина не позволяет исключить болезнь Крона. Кисты почек. Дольчатые почки.
- **Исследования пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке от 29.03.19: заключение** – рентгенологическая картина может соответствовать болезни Крона с поражением толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки.

По результатам проведенного обследования у больного выявлено воспалительное заболевание кишечника, вероятнее всего, **болезнь Крона с поражением толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, структурирующая форма.**

Для исключения холестатической патологии печени:

- **МР-холангиография от 02.04.19: заключение** – Мр-картина перегиба желчного пузыря в области тела. При настоящем исследовании **убедительных МР-данных за проявления первичного склерозирующего холангита не получено.**

С учетом имеющихся воспалительных изменений крови, а также жалоб на заложенность носа, ринорею, фебрильную лихорадку для исключения периферических очагов инфекции:

- Рентгенография придаточных пазух носа от 04.19: на рентгенограмме выявлены полисегментарные, атрезия носовых раковин, искривление носовой перегородки.
- МСКТ грудной клетки от 04.19: на МСКТ-исследовании выявлены полисегментарные изменения в легких, преимущественно в нижних долях. Рекомендовано динамическое наблюдение. Диффузный хронический бронхит. Для уточнения изменений в костях рекомендуется стинциграфия.

Выявленные изменения трактовались как проявления полисегментарной пневмонии. Начатая терапия:

- 1) цефтриаксоном 1000 мг 2р/д в/в
- 2) метраджиллом 100мг 2р/сут в/в капельно

без существенного положительного эффекта

исследование – КТ-исследование.

Начата терапия:
Преднизолон 120 мг/сут в/в
капельно через инфузомат с
последующим постепенным
снижением дозы до 90
мг/сут-60мг/сут-30мг/сут и
переводом больного на
пероральный прием **метипреда**
12мг/сут
+
Азатиоприн 100мг/сут
+
Омепразол 20мг/2р/сут
+
продолжалась терапия
уросаном 750мг/сут

...о выявлена **тяжелая**
болезни Крона,
дающаяся
ными
нными
иями в виде
ной
щейся пнев
рующего
ита, аутои
с холеста
высокой а
о вос
наличие
ного количества

В связи с тяжелой
постгеморрагической ЖДА:
1) проведена трансфузия 3х доз
одноруппной эритроцитарной массы
2) проведен курс в/в препаратами железа

льная

генной

Ответ на терапию:

- Улучшение состояния в виде:
- Уменьшения слабости
- Нормализации общего самочувствия
- Нормализации температуры тела
- Стул 1-2 раза в день, оформленный без патологических примесей
- Купированы боли в животе

НО! В первый же день терапии ГКС у больного отмечено **повышение уровня глюкозы крови до 20ммоль/л**, что требовало консультации эндокринолога и назначение инсулинотерапии

- **Консультация эндокринолога:** выявлено нарушение гликемии натощак. На фоне в/в введения ГКС отмечено повышение гликемии максимально до 18 ммоль/л.
- Для коррекции:
 - 1) контроль гликемии каждые 2 часа
 - 2) введение п/к инсулина короткого действия
- Уровень глк крови колебался максимально от 21ммоль/л до 3,5ммоль/л, что делало невозможным назначение стандартной 3х кратной терапии короткими инсулинами или применения препаратов инсулина пролонгированного действия. Ситуационная коррекция гипергликемии инсулинами короткого действия

Откуда тромбоцитоз?

Максимальный уровень тромбоцитов у больного достигал **1 100 000 клеток**. + по данным УЗИ и КТ ОБП отмечена **спленомегалия**, размеры селезенки увеличились при сравнении с исследованием от 2017 года.

Консультация гематолога:

Генез спленомегалии и тромбоцитоза до конца не ясен. Вторичный на фоне хронической кровопотери и воспалительных изменений в кишке? **До конца нельзя исключить наличие ХМПЗ**

Необходимо дообследование – Jak-2,12,14 экзоны, MPL, CARL, bcr-abl p210, p230, p190

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга от 9.04.19: заключение –

В пределах исследованного материала **убедительных данных в пользу МПЗ не выявлено**. Необходимо сопоставление с клинико-лабораторными данными, результатами молекулярно-генетического исследования на наличие JAK2, CARL, MPL.

Для исключения ранних признаков миелопролиферативного заболевания рекомендуется повторное выполнение трепанобиопсии КМ в динамике

- **Основной:** **Болезнь крона, с поражением толстой (тотальное поражение) и тонкой (терминальный илеит) кишки,** стероидзависимая форма, стенозирующий вариант, тяжелая атака. **Внекишечные аутоиммунные проявления** в виде криптогенной организующей пневмонии справа, рецидивирующего эписклерита, аутоиммунного холангита с холестазом. Вторичный тромбоцитоз?
- **Осложнение основного заболевания:** Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия тяжелой степени.

Стероидный сахарный диабет тяжелого течения,
инсулинопотребный

Сопутствующий: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: недостаточность кардии, терминальный эрозивный рефлюкс-эзофагит. Хронический дуоденит, обострение.

Дисформия желчного пузыря. Дисхолия.
Кисты почек. Дольчатые почки.

Пациент был выписан для амбулаторного долечивания и наблюдения гастроэнтерологом поликлиники по месту жительства



- Рекомендации:
 1. Соблюдение диеты с ограничением жирного, газированных напитков и алкоголя. В рационе ограничить растительную клетчатку и цельномолочную продукцию
 2. Противопоказано пребывание в странах с жарким климатом, не загорать, исключить посещения солярия, бани, сауны. Ограничить физические нагрузки

- **азатиоприн** 50мг 2р/день после еды
- **разо** 20 мг 2р/д перед едой (гастропротектор)
- **метипред** 4мг 2 таб утром, 1 таб днем строго после еды
- **урсосан** 250 мг 1 капсула в ужин, и 2 капсулы на ночь постоянно

Цель: Контрольное обследование и начало антицитокиновой биологической терапии

Объективный статус:

- Состояние относительно удовлетворительное. Положение активное, в сознании, нормостенического телосложения.
- Кожные покровы чистые, нормальной влажности. Видимые слизистые бледно-розовые
- Периферические л/у не увеличены
- Отеков нет
- Дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипов нет
- Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 72 уд./мин. АД 110/70мм рт. ст.

- Язык влажный, не обложен. Живот обычной формы, симметричный активно участвует в акте дыхания. **Мягкий, не вздут, при пальпации болезненный в правой подвздошной области**
- Печень не выступает из под края реберной дуги; край печени мягкий, безболезненный при пальпации. Селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется. Пальпация в точке желчного пузыря безболезненна.
- **Стул нерегулярный, полуоформленный, до 10 р/д, со следами крови.**
- Дизурических явлений нет. Почки не пальпируются. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики на момент осмотра не выявлено.

Краткий анамнез (апрель-июнь 2019)



С конца мая больной отметил учащение стула до 10-20р/сут. со следами крови, периодическими позывами.

С апреля прибавил 10кг веса.

МСКТ гр. клетки от 03.06.19: Признаки консолидации в S8 правого легкого, вероятнее поствоспалительного характера. «Свежих» изменений не выявлено.

Больной получает: азатиоприн 150мг/сут., метипред 12мг/сут.

Данные лабораторный методов обследования

ОАК

	Нь (г/л, 117-1 80)	RBC (3,8-6, 1 млн)	HCT 35-52 %	MCV 80-99 фл	MCH 27-38 пг	MCHC 300-3 80г/д л	PLT 150-4 50 тыс	WBC 4-11т ыс.	ЦП	Нейт 45-72 %	Лим ф 18-44 %	Мон 2-12%	Эоз 0-0,4 %	СОЭ, 1-20м м/ч
21.0 6.19	114	4,98	37,9	76,2	23	257	396	6,8	0,69	—	29,4	6,7	0,8	5

Биохимия



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

	Общ. белок (57-82г/л)	Глк (4,1-59,9 ммоль/л)	Креатинин (44-115 мкмоль/л)	Бил. Об. (3-21 мкмоль/л)	Бил.пр. (0-5 мкмоль/л)	АСТ	АЛТ	Железо(9,0-30,4 мкмоль/л)	ГГТ (0-73)	ЩФ(70-360)
21.06	74,1	4,1	90,9	8,4	3,7	11	19	3,9	91	191

Коагулограмма

	Протромбин по Квику (70-130%)	АЧТВ (0,75-1,25)	МНО(0,90-1,16)	Фибриноген 91,8-4,0 г/л)
21.06.19	112	0,94	0,93	2,76

	Бактерии	белок	Бил. в моче	глк	грибы	кетон	Клетки почечного эпителия	лейкоциты	нитриты	Переходный эпителий	Плоский эпителий	прозрачность	ph	У100 д. вес	уробилиноген	эритроциты	Цвет:
21.06	немного	0,04	-	-	-	-	-	ед	-	немного	немного	мутная	7	1017	+3	ед	Соломенно-желтый

Анализ кала от 21.06.19

Умеренное содержание внеклеточного крахмала (диарея)

Р-ция на скрытую **кровь +**

Остальные показатели в **пределах нормы**

Данные инструментальных методов исследования:



ЭКГ (20.06): Ритм синусовый. ЧСС 63-65 в мин. Горизонтальное расположение ЭОС. Синдром ранней реполяризации желудочков.

УЗИ органов брюшной полости (21.06): УЗ признаки дисформии желчного пузыря.

Колоноскопия (24.06) с биопсией: Болезнь Крона, эндоскопически стихающее обострение.

ЭГДС (25.06): Недостаточность кардии. Дуоденогастральный рефлюкс. Бульбодуоденит с признаками нарушения лимфооттока-косвенные признаки изменений со стороны панкреато-билиарной системы.

МСКТ ОБП и малого таза (26.06): Стенка слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки несколько утолщена (до 8 мм), накапливает контрастный препарат. Селезенка 139x48x122. Кисты почек, дольчатые почки.

Что мы имеем на момент июля 2020?

На фоне проводимой цитостатической и стероидной терапии у больного:

- Уменьшилась активность эрозивно-язвенного поражения толстой кишки
- Нормализовались показатели крови (тромбоциты, лейкоциты, СОЭ), повысился уровень гемоглобина.
- Улучшилась рентгенологическая картина в легких.

!Однако добиться клинической ремиссии не удалось!

- С учетом быстрого формирования стероидного сахарного диабета, **больному по жизненным показаниям необходимо начать биологическую терапию генно-инженерными препаратами.**
- Препаратом выбора можно считать **симзию (цертолизумаб пэгол)** по стандартной схеме.

(Первое введение индукционного курса 400мг п/к. Перенес нормально. Предварительно проведена консультация фтизиатра. Данных за туберкулез не получено.)



Скорректированная терапия:

Медикаментозная терапия для лечения основного заболевания

- Азатиоприн 150мг/сут
- Ежемесячное введение Симзии
- Метипред 10мг/сут с постепенным снижением до полной отмены.

Гастропротективная терапия

- Разо 20мг 2 раза в день на весь период приёма ГКС.

Модификация образа жизни

- Соблюдение диеты с ограничением острого, жареного, пряностей, газированных напитков. Полный отказ от алкоголя.
- Ограничение физ. нагрузок.
- Однократное в/в введение препаратов железа – ферринжент 500мг (терапия постгеморрагической железодефицитной анемии)



- Цель: оценка динамики состояния, решение вопроса о целесообразности смены симзии (цертолизумаба пэг) на другой генно-инженерный препарат.
- **Жалобы** на момент поступления:
 - Боли в нижних отделах живота
 - Диарея
 - Слабость
- **Анамнез заболевания:**
 - В последние 2 недели в страны неблагополучные по эпидемическому (COVID) статусу не выезжал. Контакты с вернувшимися из путешествия, контакт с инфекционными больными и больными с признаками ОРВИ отрицает
 - Вакцинация от SARS-CoV2 завершена 30.07.21. SpO2 99%.
Хронические заболевания: Сахарный диабет 2-ого типа

Объективный статус:

- **Рост:** 176см, **вес:**96кг
- **Температура:** 36,4грС
- **Общее состояние** – средней степени тяжести. Правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности
- **Питание:** умеренное
- **Катаральных явлений:** нет
- **Кожа и видимые слизистые** без изменений
- **Дыхание** везикулярное над всей поверхностью легких, хрипов нет. ЧДД 17/мин
- **Тоны сердца** приглушены. **Ритм:** правильный, **ЧСС** 86 уд./мин. **АД** 120/80мм рт.ст.
- **Живот при пальпации:** мягкий, отмечается вздутие в околопупочной области, болезненный по ходу кишечника

Лабораторная диагностика:

- **ОАК** – все показатели в пределах нормы
- **БАК** – гиперхолестеринемия (5,64 ммоль/л), гипертриглицеридемия (2,77 ммоль/л), ЛДГ (381 ед/л), ГГТ (64 ед/л)
- **Коагулограмма** – незначительное повышение уровня фибриногена (4,02 г/л)
- **ОАМ** – все показатели в пределах нормы
- **Копрограмма** – обнаружено небольшое количество жирных кислот, умеренное количество внутриклеточного крахмала, растительной клетчатки перевариваемой и не перевариваемой. Иодофильная флора нормальная, немного. Остальные показатели в пределах нормы.

- **ЭГДС от 14.10.2021: заключение** – рефлюкс-эзофагит. Недостаточное смыкание кардии. Эрозивный гастрит с явлениями гиперплазии. Поверхностный бульбит. **(без изменений)**
- **Колоноскопия от 21.10.2021: заключение** – болезнь Крона, тотальное поражение. Высокая активность воспаления во всех отделах. Биопсия в работе.

Дальнейшая тактика?

Настоящее состояние пациента, несмотря на тенденцию к положительной динамике, остается **неудовлетворительным**: общее состояние значительно улучшилось по сравнению с картиной первой госпитализации, однако симптоматика сохраняется и инструментальные методы исследования подтверждают высокую активность заболевания.

Ставится вопрос о смене ГИБП цертолизумаба пэгол (симзия) на

Несоблюдение врачебных рекомендаций и назначенного лечения повышает вероятность развития тяжелых осложнений и раннего рецидива заболевания, что в ряде случаев влечет за собой необходимость оперативного вмешательства.

Спасибо за внимание!