

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, Г.М. Мельчанова,
И.С. Иванова, Т.Е. Бурцева

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА В СОЧЕТАНИИ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА У ПОДРОСТКА САХА

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.26

УДК 617.741-004.1-053.1

В статье представлен клинический случай болезни Виллебранда в сочетании с болезнью Крона и врожденным пороком сердца у подростка саха, 17 лет. Описание подобных клинических случаев в общедоступной литературе единичны, так как сочетание данных заболеваний практически не встречается. Дебют болезни Крона в 16 лет существенно повлиял на развитие и тяжесть клинических проявлений. Терапия генно-инженерным биологическим препаратом и заместительная терапия позволили достичь клинико-лабораторной ремиссии.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, гемостаз, болезнь Крона, врожденный порок сердца.

The article presents an interesting clinical case of Willebrand's disease in combination with Crohn's disease and congenital heart disease in a 17-year-old Sakha teenager. Such clinical cases are rare in the public literature, since the combination of these diseases is practically not found. The onset of Crohn's disease at the age of 16 significantly affected the development and severity of clinical manifestations. Therapy with a genetically engineered biological drug and substitution therapy made it possible to achieve clinical and laboratory remission.

Keywords: Willebrand's disease, Von Willebrand's factor, homeostasis, Crohn's disease, congenital heart disease.

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) – это наследственно обусловленное заболевание, которое возникает при количественном или функциональном дефиците фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда – это гликопротеин, участвующий в гемостазе, синтезирующийся в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах. После транскрипции и трансляции он связывается с образованием димеров и затем пропептид фактора Виллебранда расщепляется и секретируется в просвет сосуда. Фактор Виллебранда функционирует как носитель фактора VIII и помогает в адгезии тромбоцитов и связывании с эндотелиальными компонентами после повреждения сосудов. Любой качественный и количественный дефицит приводит к кровотечению и этот синдром называется болезнью Виллебранда [7, 8, 11].

Наследственными фенотипическими формами болезни Виллебранда являются: тип 1: Аутосомно-доминант-

ное заболевание, вызываемое частичным количественным дефицитом фактора Виллебранда; тип 2: Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное несколькими качественными дефектами фактора Виллебранда. Имеет четыре подтипа: 2A – AD (AR), 2B – AD, 2N – AD, 2M – AD. Из них наиболее распространенным является 2A; тип 3: Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное полным дефектом фактора Виллебранда, где уровни фактора не обнаруживаются, проявляется тяжелым нарушением свертываемости крови [4, 9].

Частота болезни Виллебранда составляет 1% в популяции, распространенность составляет 1-2 чел. на 10 000 населения, при этом тяжелое течение болезни наблюдается у 125 пациентов на 1 млн чел. [3, 10].

Диагностика БВ является сложной и часто требует оценки с помощью инструментов оценки кровотечения, семейного анамнеза и глубоких лабораторных исследований. Симптомы кровотечения не всегда соответствуют уровням фактора Виллебранда или активности фактора Виллебранда или фактора VIII, а также могут варьировать в зависимости от типа, возраста и пола, что усложняет как диагностику, так и лечение [6].

Склонность к кровотечениям обычно пропорциональна степени дефицита фактора Виллебранда и вторичного дефицита фактора VIII, так как фактор Виллебранда является носителем фактора VIII в циркулирующей крови

[5]. Таким образом, при БВ целью лечения является коррекция двойного дефекта гемостаза – нарушения адгезии – агрегации тромбоцитов и нарушения внутренней коагуляции из-за низкого уровня фактора VIII.

Болезнь Крона – хроническое воспалительное заболевание кишечника, с преимущественным поражением подвздошной и толстой кишки, также может поражаться любой отдел желудочно-кишечного тракта. Характеризуется образованием гранулем в пораженном участке кишечника, в дальнейшем захватывает глубокие слои, поражая всю толщу – трансмуральное поражение. Заболевание осложняется системным поражением органов [1,2].

Случаи сочетания болезни Виллебранда и болезни Крона в литературе встречаются редко, и так как оба заболевания разнонаправленно влияют на систему гемостаза и иммунную систему, ведение пациентов должно проводиться мультидисциплинарной бригадой врачей [1].

Цель исследования: описать клинический случай течения болезни Виллебранда, болезни Крона и врожденного порока сердца у подростка 17 лет.

Из анамнеза: ребенок с 8 лет состоит на диспансерном учете у гематолога с диагнозом: Болезнь Виллебранда, 1-й тип. В дебюте заболевания отмечались обильные носовые кровотечения с последующей тяжелой анемией (уровень гемоглобина до 40 г/л). Диагноз впервые выставлен в марте 2014 г. на основании анамнеза, ти-

САВВИНА Майя Семеновна – к.м.н., с.н.с. Якутского НЦ комплексных медицинских проблем, maia_savvina@mail.ru; **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. Медицинского ин-та Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова; **МЕЛЬЧАНОВА Галина Михайловна** – врач-гастроэнтеролог Педиатрич. центра РБ№1 – Национальн. центра медицины им. М.Е. Николаева; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 5 курса МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; с.н.с. -руковод. лаб. ЯНЦ КМП.

пичных клинических проявлений, характерных лабораторных данных (активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ) - 51 с, фактор Виллебранда - 1%, VIII и IX факторы свертывания - 100%). Назначена заместительная терапия: 500 МЕ фактора свертывания крови VIII; 1200 МЕ фактора Виллебранда в режиме профилактики 2 раза в неделю. В 12 лет в 2018 г. выявлен эпизод тяжелой железодефицитной анемии (гемоглобин 40 г/л), купирован назначением парентерального железа внутривенно капельно. В 16 лет в 2022 г. снова обильные носовые кровотечения, снижение аппетита, параклинически - гемоглобин 43 г/л. Находился на стационарном лечении по месту жительства, получил заместительную терапию ЭМОЛТ (эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) с положительным клинико-лабораторным эффектом.

Для определения причины анемического синдрома и коррекции терапии по болезни Виллебранда в августе 2023 г. был экстренно направлен в онкогематологическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ им. М.Е. Николаева.

Жалобы при поступлении: со слов матери, заметили черные сгустки в стуле, головокружение, тремор кистей рук. Ребенок не получал заместительную терапию по основному заболеванию из-за сложного венозного доступа.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, обусловленное анемическим и астеническим синдромами. Рост 161 см, масса тела 55,4 кг. Частота дыхательных движений 20 в мин. Сатурация 99%. Частота сердечных сокращений 77 уд. в мин. АД 120/65 мм рт. ст. Самочувствие снижено. Аппетит нарушен. Сон спокоен. Сознание ясное. Телосложение правильное. Зев не гиперемирован. Слизистые оболочки рта и зева чистые, бледной окраски. Носовое дыхание свободное. Костно-суставная система без особенностей. Лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно - ясный легочный звук по всем полям. Везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Осмотрен лор-врачом и детским хирургом для исключения острой хирургической патологии.

Параклинически:

В общем анализе крови от 22.09.2023: гемоглобин (HGB) - 60 г/л (РИ: 120-160 г/л); эритроциты (RBC) - $2,4 \times 10^{12}/л$ (РИ: $4,1-5,2 \times 10^{12}/л$); тромбоциты (PLT) - $250 \times 10^9/л$ (РИ: $150 - 450 \times 10^9/л$); лейкоциты (WBC) - $16,8 \times 10^9/л$ (РИ: $4,5 - 13 \times 10^9/л$); лимфоциты (LYMF) - 12% (РИ 8-10%); моноциты - $0,4 \times 10^9/л$ (РИ: $0,05 - 0,4 \times 10^9/л$); палочкоядерные нейтрофилы - 8% (РИ: 1-5%); сегментоядерные нейтрофилы - 81% (РИ: 43 - 60 %); эозинофилы - 3% (РИ: 0-5%); определение СОЭ по Панченкову - 20 мм/ч (РИ: 1-15 мм/ч). Заключение: снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лимфоцитов, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, повышенное СОЭ.

Время свертывания - 13 мин, АЧТВ - 51 с.

Биохимический анализ крови от 22.11.2023: аланинаминотрансфераза - 10 ед/л (РИ: 00-29,00 ед/л), аспартатаминотрансфераза - 8,9 ед/л (РИ: 00-36 ед/л), С-реактивный белок - 114,9 мг/л (РИ: 0-5 мг/л), общий белок - 65,8 г/л (РИ: 64,00-80,00 г/л), мочевины - 4,00 ммоль/л (РИ: 2,5-6,4 ммоль/л), глюкоза - 5,75 ммоль/л (РИ: $4,1-5,90$ ммоль/л), креатинин - 49,4 ммоль/л (РИ: 52,0-115,00 ммоль/л). Заключение: Повышение уровня креатинина, С-реактивного белка.

Ультразвуковое исследование брюшной полости от 26.09.2023: Печень не увеличена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Сосудистый рисунок сохранен. Печеночные вены не расширены.

Эхокардиография от 28.09.2023: Врожденный порок сердца. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно - 0,24 см. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка.

Компьютерная томография от 06.10.2023: Очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

Колоноскопия от 22.09.2023: Просвет слепой кишки сужен на 1/3 из-за отека баугиниевой заслонки, слизистая баугиниевой заслонки резко отечна и гиперемирована, с множественными язвами до 2,0 см, со свежими подрытыми краями, кратер покрыт фибрином. Устье заслонки спазмировано, непроходимо. Остальные осмотренные участки слизистой ободочной кишки без особенностей. Произведен забор фрагментов слизистой кишечника для проведения гистологического исследования. Микроскопическое опи-

сание: в материале слизистой тонкой кишки обнаружены очаги лимфоидной инфильтрации с единичными лимфоидными фолликулами. Заключение: Терминальный илеит. Болезнь Крона. Активная стадия с язвами и стриктурированием.

На основании жалоб, анамнеза болезни, клинических симптомов и данных лабораторных и инструментальных исследований пациенту выставлен основной клинический диагноз: Болезнь Виллебранда. Тип 1-й. Сопутствующий диагноз: Болезнь Крона. Активная стадия с язвами и стриктурированием. Врожденный порок сердца. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Анемия смешанного генеза, тяжелой степени. Железодефицитная и витамин В12-дефицитная анемия. Клинически сочетание данных заболеваний проявляется выраженным астеническим синдромом.

Назначено лечение: заместительная терапия - фактор свертывания VIII - 500 МЕ, фактор Виллебранда - 1200 МЕ, внутривенно капельно пульс-терапия метилпреднизолон сукцинатом - 500 мг на растворе хлорида натрия. На фоне терапии отмечается клинико-лабораторная положительная динамика. Рекомендовано дообследование в федеральном центре.

В январе 2024 г. пациент прошел обследование в ФГАУ «Национальный медицинский центр здоровья детей» МЗ РФ. Клинический диагноз: Наследственный дефицит фактора VIII. Болезнь Виллебранда. Тип 1-й. Болезнь Крона 1b. Илеит и колит (L3). Стенозирующая форма (B20), без задержки роста (G0). Врожденный порок сердца. Дефект межжелудочковой перегородки - 0,27 см. Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки. Открытое овальное окно - 0,24 см. Дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Двусторонняя глухота. Железодефицитная анемия. Витамин В12-дефицитная анемия. Миопия высокой степени.

Иницирована терапия препаратом Адалимуаб (Хумира) 40 мг 1 раз в 2 нед. (каждые 2 нед.) постоянно. В качестве заместительной терапии пациенту рекомендовано продолжить заместительную терапию: Фактор свертывания крови VIII 500МЕ + Фактор Виллебранда (Гемате) в дозировке 1200 МЕ 3 раза в нед.

В динамике - улучшение в общем анализе крови от 26.01.2024 : гемогло-

бин – 124 г/л, эритроциты - $5,35 \times 10^{12}/л$, тромбоциты - $343 \times 10^9/л$, лейкоциты - $6,21 \times 10^9/л$, лимфоциты – 1,46%, моноциты – $7,4 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные нейтрофилы - 62%, эозинофилы – 0,04%, определение СОЭ по Панченкову - 9 мм/ч.

Лечение проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по двум основным заболеваниям (болезнь Крона и наследственный дефицит фактора свертывания крови VIII и болезни Виллебранда). Комбинированная терапия препаратом Адалимумаб и фактором свертывания крови VIII + фактором Виллебранда (Гемате) способствовала улучшению состояния пациента, нормализации показателей периферической крови.

Заключение. В представленном нами клиническом случае состояние ребенка с болезнью Виллебранда осложнено дебютом болезни Крона в 16 лет, клинически проявившимся развитием тяжелой гипохромной анемии на фоне язв толстого кишечника. Терапия болезни Крона генно-инженерным биологическим препаратом и заместительная терапия болезни Виллебран-

да вывели ребенка в стойкую клинико-лабораторную ремиссию. Ведение данного ребенка должно проводиться мультидисциплинарной бригадой, включающей врачей педиатра, гематолога, гастроэнтеролога, кардиолога.

Литература

1. Гришечкина И.А., Поломошнова Т.Н. Сочетание язвенного колита и болезни Виллебранда (клиническое наблюдение) // Архивь внутренней медицины. 2017. №4. С. 313 – 317. Doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317.
2. Щербакова О.В., Разумовский А.Ю., Шумилов П.В. Болезнь Крона у детей: эпидемиология, классификация, диагностика, показания к операции // Педиатрия. 2017. Т. 96. №6. С. 157 – 165. Doi: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-157-165.
3. Scherbakova O.V., Razumovsky A.Y., Shumilov P.V. Crohns disease in children: epidemiology, classification, diagnostic, indications for surgery // Pediatrics. 2017. Т. 96. No. 6. P. 157 - 165.
4. Blood disorders in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A Review / De Laroche et al. // JACC Cardiovasc Interv. 2019. 12 (1). P. 1 – 11. Doi: 10.1016/j.jcin.2018.09.041.

4. Diagnosis and management of acquired von Willebrand disease in Heart disease: a review of the literature / Petricevic M. [et al.] // Thorax Cardiovasc Surg. 2020. 68(3). P. 200 – 211. Doi: 10.1055/s – 0038 – 1673670.

5. Federici A.B. The safety of plasma – derived Von Willebrand / factor VIII concentrates in the management of inherited Von Willebrand disease // J. Exp. Opin. on Drug Saf. 2009. Vol.8. P. 203 – 210. Doi: 10.1517/14740330902719481.

6. Higher rates of bleeding and use of treatment products among young boys compared to girls with von Willebrand disease / Karon Abe et al. // J. Hematology. 2020. V95 (1). P. 10 – 17. Doi.org. 10.1002/ajh. 25656.

7. Management of von Willebrand disease in patients undergoing total hip and knee arthroplasty / Yagmour K.M. [et al.] // J Perioper Pract. 2019. 29(9). P. 266 – 269. Doi: 10.1177/1750458918820793.

8. Mechanisms of thrombocytopenia in platelet-type von Willebrand disease / Bury L. [et al.] // Haematologica. 2019. 104(7). P. 1473 – 1481. Doi: 10.3324/haematol. 2018.200378.

9. Mezzano D., Quiroga T. Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research // J. Thromb Yaemost. 2019. Feb.; 17(2). P. 257 – 270. Doi: 10.1111/jth. 14363.

10. Sabih A., Babiker H.M. Von Willebrand disease // Stat Pearls Publishing; 2021. Jan. PMID: 29083708.

11. Von Willebrand factor / ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period / Katneni U.K. [et al.] // J Thromb Haemost. 2019. 17(3). P. 429 – 440. Doi: 10.1111/jth. 14374.

С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, Т.Е. Бурцева, В.А. Саввина, Т.Ю. Протопопова, А.Ю. Шатрова

ИНТРАДУРАЛЬНАЯ ЛИПОМА У НОВОРОЖДЕННОГО

DOI 10.25789/УМЖ.2024.86.27

УДК 616.006.326.03

Инtradуральная липома (липома спинного мозга) – редкая доброкачественная опухоль в спинном мозге, состоящая из белой жировой ткани. В статье представлен редкий клинический случай инtradуральной липомы у новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, инtradуральная липома, спинной мозг, синдром фиксированного спинного мозга, кожный придаток, оперативное лечение.

Intradural lipoma (spinal cord lipoma) is a rare benign tumor in the spinal cord consisting of white fatty tissue. The article presents a clinical case of intradural lipoma in a newborn.

Keywords: newborn, intradural lipoma, spinal cord, tethered spinal cord syndrome, skin appendage, surgical treatment.

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., зам. дир. Перинатальн. центра РБ №1- Национальн. центра медицины им. М.Е. Николаева; доцент Медицин. ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, sargylyana@mail.ru; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; с.н.с.-руковод. лаб. Якутского НЦ КМП; **САВВИНА Валентина Алексеевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ; зам. дир. Педиатрич. центра РБ №1- НЦМ; **ПРОТОПОПОВА Туяра Юрьевна** – врач-неонатолог высшей категории РБ №1- НЦМ; **ШАТРОВА Алена Юрьевна** – ординатор кафедры МИ СВФУ.

Введение. Инtradуральная липома – это редкая доброкачественная опухоль из белой жировой ткани внутри спинного мозга. Данное образование дизэмбриогенетического генеза расположено в пояснично-крестцовой области, исходит из конуса спинного мозга. В клинической картине инtradуральной липомы встречаются: рудиментарные придатки (хвостик), гипертрихоз, подкожное образование в поясничной области мягко-эластич-

ной консистенции. Инtradуральные липомы ограничивают подвижность спинного мозга, что называется синдромом фиксированного спинного мозга [4,5].

Синдром фиксированного спинного мозга (СФСМ) – это комплекс патологической симптоматики, которая вызвана натяжением спинного мозга из-за фиксации его каудального отдела [3]. В 1976 г. невролог Хоффман опубликовал наблюдения типичных