



# Гематологические манифестации болезни Крона: описание двух клинических наблюдений

Таратина О.В.<sup>1</sup> • Ломакина Е.Ю.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup> • Сташук Г.А.<sup>1</sup>

**Таратина Олеся Валериевна** – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Ломакина Екатерина Юрьевна** – мл. науч. сотр., отделение гастроэнтерологии<sup>1</sup>

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. рентгенологического отделения, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) часто сопровождаются внекишечными проявлениями, среди которых особое место занимают гематологические. В ряде случаев они преобладают в клинической картине, маскируя кишечные проявления основного заболевания. Апластическая анемия – крайне редкое внекишечное проявление ВЗК. В литературе описано лишь два клинических случая сочетания апластической анемии с язвенным колитом и ни одного – с болезнью Крона. Сочетание болезни Крона и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии более распространено, но встречается, как правило, после резекции более 20 см подвздошной кишки. В представленном в настоящей статье первом клиническом случае наблюдалось сочетание тяжелого течения свищевой формы болезни Крона с формированием стриктуры на уровне терминального отдела подвздошной кишки и глубокой панцитопении в исходе апластической анемии. Трудности ведения этой пациентки заключались в том, что при имеющейся глубокой панцитопении крайне высоки риски жизнеугрожающих осложнений как хирургического лечения, так и применения нескольких иммуносупрессивных препаратов. Второй клинический случай демонстрирует манифестацию болезни Крона в форме илеоколита с симптомами дефицита кобаламина: тяжелой В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, фуникулярного миелоза и сенситивной атаксии – при смазанности кишечных проявлений заболевания, что затрудняло постановку диагноза на первоначальном этапе и своевременное начало лечения.

Заместительная терапия инъекциями кобаламина и лечение глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами позволило достичь эндоскопической ремиссии болезни Крона и нормализации гематологических показателей при сохраняющейся полинейропатии. Таким образом, при ведении пациентов с болезнью Крона необходимо применять мультидисциплинарный подход. В случае наличия анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении у больных ВЗК следует исключить возможное развитие миелодисплазии и аплазии костного мозга. В случае развития мегалобластной анемии и/или прогрессирующей полинейропатии следует помнить о возможности дефицита кобаламина. В то же время при развитии тяжелой анемии важно проводить диагностический поиск ВЗК, прежде всего болезни Крона, особенно при наличии кишечных симптомов.

**Ключевые слова:** воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, апластическая анемия, В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, внекишечные проявления

**Для цитирования:** Таратина ОВ, Ломакина ЕЮ, Белоусова ЕА, Сташук ГА. Гематологические манифестации болезни Крона: описание двух клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):429–38. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-429-438.

Поступила 21.07.2017;  
принята к публикации 01.08.2017

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – идиопатические аутоиммунные заболевания, помимо кишечника поражающие кожу, суставы, печень и желчный пузырь, а также систему кроветворения. В ряде случаев внекишечные симптомы преобладают в клинической картине, маскируя кишечные проявления основного заболевания, что затрудняет постановку диагноза и препятствует своевременному началу адекватной терапии. Они могут значительно снижать качество жизни больных ВЗК и определять летальный исход [1, 2]. Большая часть внекишечных проявлений носит аутоиммунный характер и по механизму развития сходна с ВЗК, другие же представляют собой осложнения болезни Крона и язвенного колита [3–5]. Анемия – самое частое гематологическое нарушение у больных ВЗК: оно регистрируется от 8,8 до 74% случаев в зависимости от изучаемой когорты пациентов [6]. Механизмы развития анемии при ВЗК разнообразны и включают хроническую кровопотерю, нарушение всасывания железа, фолатов и витамина В<sub>12</sub> в тонкой кишке (при болезни Крона с поражением этого отдела), анемию хронических заболеваний и аутоиммунный гемолиз [7, 8]. Кроме того, причиной анемии может быть воздействие лекарственных препаратов, применяемых при ВЗК: сульфасалазина, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и, чаще всего, тиопуринов [7]. Наконец, редкими причинами анемии при болезни Крона и язвенном колите могут быть апластическая анемия и миелодиспластический синдром.

### Клиническое наблюдение 1

Большая С., 65 лет, впервые поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в августе 2016 г. с жалобами на резкую слабость, полуоформленный стул 1 раз в 2–3 дня, постоянные боли в околопупочной и левой подвздошной области, потерю массы тела 20 кг за предшествующие 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что в течение 15 лет пациентка работала инженером на урановых рудниках. Считает себя больной с мая 2015 г., когда появилась и стала прогрессировать резкая слабость. Обследование у онколога по месту жительства выявило умеренную анемию, тромбоцитопению и тенденцию к лейкопении (табл. 1).

Онкопоиск (эзофагогастродуоденоскопия, маммография, ирригоскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости) объемных новообразований не выявил. Эмпирически были назначены фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub> – без эффекта, изменения в клиническом анализе крови прогрессировали (см. табл. 1). Результаты повторного обследования (октябрь 2015 г.) по месту жительства показали наличие анемии, панцитопении; уровень ферритина, фолатов, кобаламина – в норме. Проводились трансфузии эритроцитарной массы с кратковременным положительным эффектом. При стерильной пункции костного мозга обнаружено: сужение гранулоцитарного и эритроцитарного ростков, нормобластический эритропоэз, отсутствие мегакариоцитов при нормальном содержании бластов, много жира. Результаты трепанобиопсии: низкая клеточность костного мозга, отсутствие

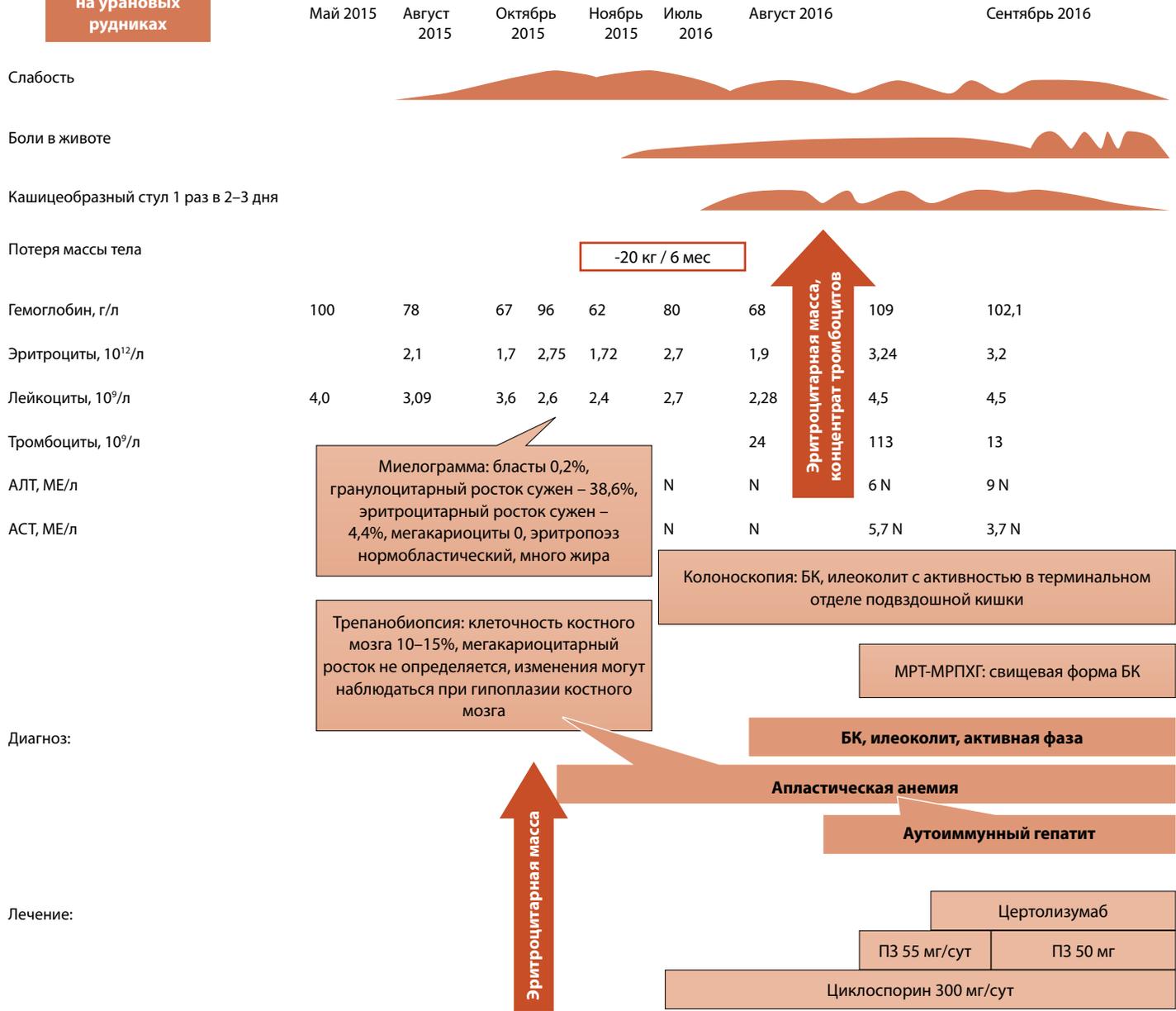
Таблица 1. Динамика гематологических и биохимических показателей пациентки С.

Показатель	Май 2015	Август 2015	Октябрь 2015	Ноябрь 2015	Июль 2016	Август 2016	Сентябрь 2016	Норма		
Гемоглобин, г/л	100	78	67	96	62	80	68	109	102,1	117–160
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л		2,1	1,7	2,75	1,72	2,7	1,9	3,24	3,2	3,8–5,3
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,0	3,09	3,6	2,6	2,4	2,7	2,28	4,5	4,5	4,5–11
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	68	25	21	16	31	23	24	113	13	150–400
СОЭ			68			34	30	39	10	2–15
СРБ, г/л							9,5	0,46	17,18	0,01–4,99
АЛТ, МЕ/л						N	N	6 N	9 N	0–40
АСТ, МЕ/л						N	N	5,7 N	3,7 N	0–40
Ферритин, мкг/л			N				626	601		10–120
Железо, мкмоль/л							33,3	39,5		6,6–28,3

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, N – норма



**15 лет работала на урановых рудниках**



**Рис. 1.** Схема анамнеза пациентки С.; АЛТ – аланиновая трансминаза, АСТ – аспарагиновая трансминаза, БК – болезнь Крона, ПЗ – преднизолон, МРТ-МРПХГ – магнитно-резонансная томография с режимом панкреатохолангиографии

мегакариоцитарного роста. В ноябре 2015 г. гематологом ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского был установлен диагноз апластической анемии, назначено лечение циклоспорином А в дозе 300 мг/сут (рис. 1).

С конца ноября 2015 г. появилась боль в животе, вновь усилилась слабость, летом 2016 г. стул уредился до 1 дефекации в 2–3 дня, стал кашицеобразным, появились тенезмы с выделением слизи, потеря массы тела составила 20 кг за 6 месяцев. С этими симптомами в августе 2016 г. больная впервые поступила

в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: бледность кожных покровов, контактные гематомы на предплечьях, при пальпации – болезненность живота во всех отделах. Лабораторное обследование показало: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 9,5 мг/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 39 мм/ч, наличие нормохромной макроцитарной анемии тяжелой степени, тяжелой тромбоцитопении и умеренной лейкопении

(см. табл. 1) при повышенном уровне сывороточного железа (33,3 мкмоль/л), ферритина и нормальном уровне других биохимических показателей.

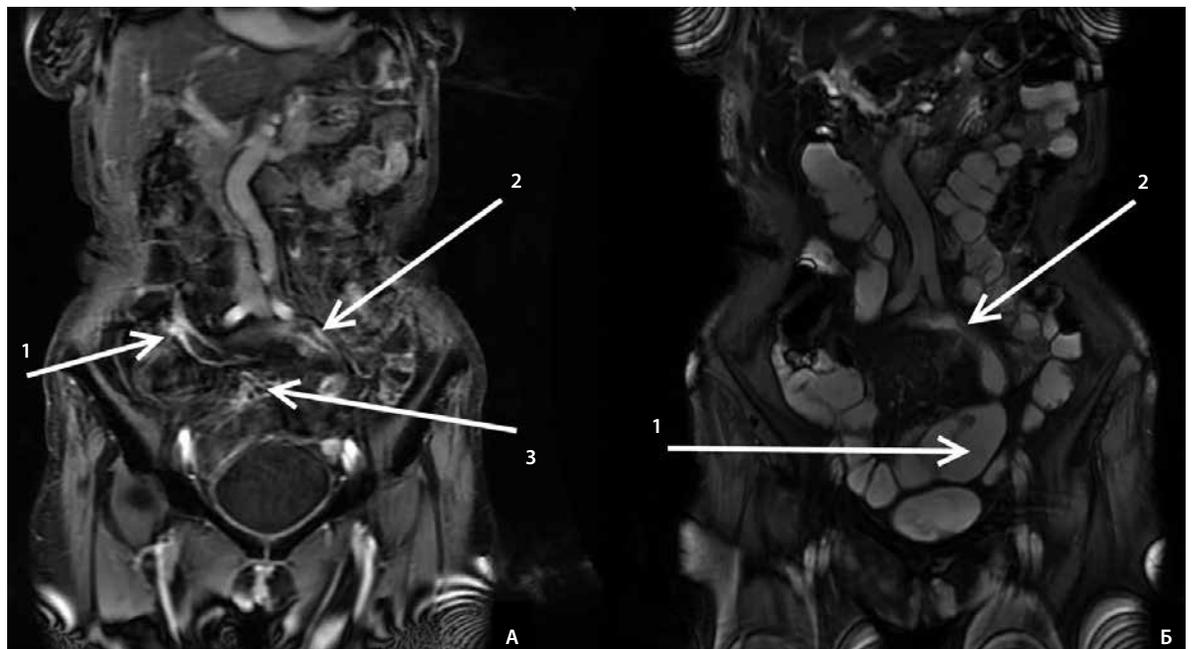
По данным колоноскопии обнаружено выраженное сужение устья баугиниевой заслонки, непроходимое для эндоскопа. Видимая слизистая оболочка подвздошной кишки гиперемирована, отечна, с множественными эрозиями, покрытыми фибрином. В поперечной ободочной кишке – белесоватые постъязвенные рубцы линейной формы, в других отделах толстой кишки патологии не выявлено.

При гистологическом исследовании биоптата подвздошной кишки получена картина неспецифического воспаления (полиповидная трансформация микро рельефа, гиперплазия эпителия, дискомплексация крипт, умеренная полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация собственной пластинки).

Рентгенография тонкой кишки с контрастированием бариевой взвесью показала: дистальные петли подвздошной кишки в виде конгломерата петель с четкими неровными контурами, сглаженным рельефом слизистой, неравномерным стойким сужением просвета и ригидностью стенок в отдельных петлях. Заключение: рентгенологическая картина более характерна для болезни Крона с поражением подвздошной кишки.

На основании эндоскопических и рентгенологических данных установлен предварительный диагноз: активная болезнь Крона в форме илеоколита. Был назначен преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг массы тела (55 мг/сут), трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. На фоне проводимого лечения уменьшилась слабость и боль в животе, повысился уровень гемоглобина и тромбоцитов. Одновременно у пациентки впервые было отмечено повышение активности трансаминаз – превышение верхней границы референсных значений в 6 раз – при нормальном уровне щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и билирубина. Вирусная природа поражения печени была исключена по данным иммунофлуоресцентного анализа и полимеразной цепной реакции, изменение печеночных проб трактовалось в рамках аутоиммунного гепатита, однако подтверждения этому получено не было.

При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в режиме холангиопанкреатографии и с контрастированием кишечника (рис. 2) подтвержден диагноз стенозирующей формы болезни Крона с поражением подвздошной кишки, с обострением на уровне дистальных отделов, подозрение на



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография пациентки С. с контрастированием кишечника. Неравномерное утолщение стенки терминальных отделов подвздошной кишки на протяжении до 20 см (**А**, стрелка 1; **Б**, стрелка 1) и расширение вышележащих отделов подвздошной кишки (**Б**, стрелка 2). Сразу за баугиниевой заслонкой визуализируется петля подвздошной кишки с утолщенной до 11 мм стенкой и резко суженным просветом (**А**, стрелка 1). Проксимальнее стриктуры находится участок тонкой кишки с утолщением стенки от 4 до 6 мм (**Б**, стрелка 1) с щелевидным изъязвлением и подозрением на наличие свища с прилежащей петлей подвздошной кишки (**А**, стрелка 2), расположенной впереди и книзу. Брюшечка измененного участка кишки несколько уплотнена с расширенными сосудами и визуализацией по их ходу мелких лимфатических узлов до 3 мм (**А**, стрелка 3)



наличие тонкокишечного свища, признаков первичного склерозирующего холангита не выявлено.

После проведения магнитно-резонансной томографии (возможно, в результате подготовки к исследованию) у пациентки развился эпизод частичной динамической тонкокишечной непроходимости, который был купирован консервативно. При этом рентгенологические признаки частичной непроходимости оставались.

В результате полного обследования был установлен следующий диагноз: болезнь Крона, свищевая форма, тяжелое течение с формированием стриктуры на уровне терминального отдела подвздошной кишки и внекишечными проявлениями в виде апластической анемии (панцитопении) и аутоиммунного гепатита высокой активности. Осложнения: частичная динамическая тонкокишечная непроходимость.

В связи с тяжелым течением болезни Крона, формированием стриктуры подвздошной кишки с явлениями кишечной непроходимости и тонкокишечного свища обсуждалась необходимость оперативного лечения. Однако с учетом апластической анемии и выраженной тромбоцитопении специалисты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России настоятельно рекомендовали проводить оперативное вмешательство только по витальным показаниям. Была предпринята попытка проведения антицитокиновой терапии препаратом цертолизумаба пэгол по стандартной схеме, было продолжено лечение преднизолоном и циклоспорином А, продолжили трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. Отметим: на этом этапе проводилось лечение тремя препаратами с иммуносупрессивным эффектом: преднизолоном, циклоспорином и цертолизумаба пэголом. С учетом наименьшего эффекта кортикостероидов в отношении апластической анемии гематологом было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона.

Клинически после 3-й инъекции цертолизумаба у пациентки уменьшились боли в животе, нормализовался стул, однако сохранялись рентгенологические признаки частичной тонкокишечной непроходимости, панцитопения с потребностью в трансфузиях эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата, а также синдром цитолиза (коэффициент де Ритиса составил 9,5/4,5 верхних границ нормы). Антицитокиновая терапия была признана неэффективной, планировалось срочное оперативное лечение болезни Крона. Но в ноябре 2016 г. у больной развилась правосторонняя полисегментарная средне- и нижнедолевая пневмония, пациентка скончалась.

#### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представлено в связи с крайне редким развитием апластической анемии как внекишечного проявления ВЗК.

Основная сложность ведения пациентки заключалась в том, что хирургическое лечение при имеющейся глубокой панцитопении сопряжено с крайне высоким риском интра- и постоперационных жизнеугрожающих осложнений. Наряду с этим апластическая анемия сама по себе может привести к инфекционным осложнениям, а с учетом терапии тремя иммуносупрессивными препаратами такой риск возрастал многократно, что, к сожалению, и привело к летальному исходу.

Апластическая анемия – группа заболеваний системы крови, развивающихся в результате угнетения всех ростков костномозгового кроветворения и характеризующихся глубокой панцитопенией в периферической крови, жировой атрофией костного мозга и отсутствием признаков опухолевого процесса. Один из ведущих механизмов костномозговой недостаточности при апластической анемии – иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза (подавление пролиферации гемопоэтических стволовых клеток активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами) [7]. При апластической анемии повышена продукция цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$  (ингибируют гемопоэтические клетки), а также интерлейкина-2 (стимулирует пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов). Более половины больных апластической анемией отвечают на иммуносупрессоры.

К основным критериям диагноза апластической анемии относят следующие:

- наличие трехростковой цитопении: анемии (гемоглобин  $< 110$  г/л), гранулоцитопении (гранулоциты  $< 2 \times 10^9$ /л) и тромбоцитопении (тромбоциты  $< 100 \times 10^9$ /л);
- снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга;
- наличие аплазии костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга) [7].

Для апластической анемии нехарактерно изменение кариотипа, ретикулиновый фиброз (в трепанобиоптатах) и гепатоспленомегалия. Диагностическим критерием может служить активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови, так как у больных рефрактерными анемиями при миелодиспластическом синдроме она ниже нормы, а у больных апластической анемией выше нормы [7].

Возможным патогенетическим механизмом сочетания апластической анемии и ВЗК могут выступать общие иммунологические нарушения,

в частности, повышенный уровень секреции фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Он считается ключевым провоспалительным цитокином при ВЗК, а также способствует ингибированию гемопоэтических клеток-предшественников при апластической анемии. При выборе терапии учитываются такие факторы, как возраст пациента, длительность трансфузионного анамнеза, соматический статус, тяжесть заболевания и наличие HLA-совместимого донора [7]. Тактика лечения взрослых больных апластической анемией предполагает трансплантацию аллогенного костного мозга и/или комбинированную иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным глобулином либо циклоспорином А. Что касается ВЗК, циклоспорин доказал свою эффективность при язвенном колите, но не при болезни Крона. Это подтверждает и приведенное нами клиническое наблюдение: нашей пациентке понадобилось дополнительное назначение других иммуносупрессоров.

В англоязычной литературе нам встретилось описание лишь двух клинических случаев сочетания апластической анемии с ВЗК (язвенным колитом) [8], в русскоязычной – ни одного.

### Клиническое наблюдение 2

Пациентка П., 40 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в декабре 2016 г. с жалобами на выраженную слабость, боль в нижних отделах живота, запоры, снижение аппетита, похудание на 20 кг за 3 месяца, наличие болезненных афт на слизистой рта, снижение кожной чувствительности и онемение верхних и нижних конечностей, кожи живота, груди, лица и верхней части спины, головокружение.

В сентябре 2016 г. больная впервые отметила тошноту, рвоту съеденной пищей, онемение нижних конечностей, общую слабость, а также периодически возникающую боль внизу живота. Позднее присоединились головокружение, онемение рук, распространившееся на спину, грудь и лицо до уровня носа, неустойчивость при ходьбе, боль в мышцах конечностей. В течение нескольких лет пациентка страдала сахарным диабетом 2-го типа, на момент появления жалоб медикаментозно компенсированным.

Сначала обследовалась и лечилась в гематологическом отделении ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. На этом этапе выявлена гипергликемия, прогрессирующая макроцитарная анемия, к которой присоединилась лейкопения, гиперсегментация ядер нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ, гипопротейнемия, нарастающая гипоальбуминемия, гипокалиемия, гипокальциемия и повышение

ферритина при нормальном уровне железа (табл. 2), низкий уровень витамина  $B_{12}$ .

Колоноскопия показала: начиная со средней трети восходящей и до средней трети сигмовидной кишки по всей окружности определялись продольные и штампованные эрозии и язвенные дефекты, покрытые фибрином, размерами от  $0,3 \times 0,3$  до  $0,5 \times 2$  см. Между дефектами слизистая оболочка была практически не изменена. Наблюдалась гистологическая картина неспецифического воспаления: фрагмент слизистой толстой кишки с эрозированием, отеком основы и мало-кровоием сосудов, умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью небольшого количества нейтрофилов, выраженными дистрофическими изменениями эпителия крипт и наличием клеток с крупными ядрами и внутриядерными включениями.

Для исключения колита, обусловленного цитомегаловирусной инфекцией, проведена полимеразная цепная реакция, ДНК цитомегаловируса в крови не определялась.

При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены афты в постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки, но слизистая оболочка желудка визуально изменена не была. Для исключения аутоиммунного гастрита с развитием дефицита витамина  $B_{12}$  проведено исследование на антитела к париетальным клеткам, которое нарушений не выявило.

При ультразвуковом исследовании и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечено утолщение кишечной стенки до 0,5 см в поперечной ободочной кишке и левых отделах ободочной кишки с участками жировой пролиферации подслизистого слоя.

Для исключения центральных причин неврологических нарушений была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, отмечены лишь признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

В пункте костного мозга наблюдалась богатая клеточность, нормальное содержание бластных клеток и мегакариоцитов, мегалобластический тип эритропоэза, в гранулоцитарном ростке встречались гигантские метамелоциты и палочкоядерные нейтрофилы.

Пациентке установлен диагноз:  $B_{12}$ -дефицитная пернициозная анемия Аддисона – Бирмера, тяжелое течение с афтозным поражением слизистой оболочки ротовой полости, афтозным поражением постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенным поражением ободочной кишки. Назначены трансфузии эритроцитарной массы, инъекции витамина  $B_{12}$  1000 мг/сут, перорально – фолиевая кислота и ингибиторы протонной помпы, но значимого эффекта от лечения не было. На этом этапе больная поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.

**Таблица 2.** Динамика гематологических и биохимических показателей пациентки П.

Показатель	01.12.2016	07.12.2016	09.12.2016	12.12.2016	19.12.2016	28.12.2016	17.04.2017	26.04.2017
Гемоглобин, г/л	54	87	78	90	93	84	123	128
Эритроциты, $10^{12}/л$	1,98	3,22	2,75	3,18	3,21	2,98	4,19	4,27
Лейкоциты, $10^9/л$	2,31	1,10	3,7	2,6	6,6	5,0	8,02	9,72
Тромбоциты, $10^9/л$	162	50	23	156	580	250	212	210
Ретикулоциты, %				6,9		2,3		
СОЭ, мм/ч	13	19	170	110	54	60	12	40
Калий, ммоль/л	2,7	3,2		3,1	5,1	3,9	4,8	4,8
Кальций общий, ммоль/л					2,18			
Общий белок, г/л	58	51		50	63	59		
Альбумин, г/л	34	31		28	35	33		
СРБ, мг/л	32,5	62,1			23,59	9,16		
Железо, мкмоль/л	24,7				2,6	7,7		
Ферритин, мкг/л	612							
Витамин В <sub>12</sub> , пмоль/л		51				300		2180

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

При осмотре общее состояние квалифицировано как тяжелое, отмечены выраженные изменения в двигательной и чувствительной сферах ног и рук, неустойчивость при ходьбе. Кожа лица и нижних конечностей бледная, туловища – бронзовая, гематомы на нижних конечностях, стрии на коже живота. На слизистой оболочке внутренней поверхности щек, на деснах обнаружены эрозивные изменения по типу штампованных афт от 0,3 до 0,5 см. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах, кожная чувствительность снижена. Стул – запоры (частота 1 раз в 7 дней); оформленный; коричневый, без примеси крови и слизи.

Лабораторное обследование показало умеренную макроцитарную анемию, повышение СОЭ и СРБ (см. табл. 2), снижение уровня железа, остальные показатели были в пределах нормы.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием кишечника наблюдалось утолщение стенки поперечной ободочной кишки максимально до 6,5 мм с трансмуральным характером накопления в ней контрастного вещества и признаками гиперваскуляризации брыжеечного края кишки, неравномерное сужение просвета в дистальных отделах поперечной ободочной кишки. Заключение: картина трансмурального воспаления на уровне поперечной ободочной кишки.

При колоноскопии выявлено утолщение ворсинок слизистой подвздошной кишки. В восходящей

и нисходящей кишке на фоне неизменной слизистой множественные язвенные дефекты овальной и линейной формы, покрытые фибрином. Заключение: болезнь Крона толстой кишки.

Гистологическое исследование показало выраженную воспалительную инфильтрацию собственной пластинки слизистой как толстой, так и тонкой кишки. Определялись отдельные клетки эндотелия сосудов, подозрительные в отношении цитомегаловирусной инфекции.

Пациентка консультирована неврологом, установлен диагноз фуникулярного миелоза. Сенситивная атаксия с выраженными нарушениями двигательной активности как следствие дефицита витамина В<sub>12</sub>. Рекомендовано продолжение инъекций витамина В<sub>12</sub>, лечебная физкультура, массаж.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентке установлен диагноз: активная болезнь Крона в форме илеоколита, острая форма, тяжелого течения (гипопротеинемия, гипокалиемия). Хроническая анемия смешанного генеза (В<sub>12</sub>- и железodefицитная). Фуникулярный миелоз. Сенситивная атаксия с выраженными нарушениями двигательной активности. Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2-го типа, медикаментозно компенсированный.

Назначена терапия преднизолоном 120 мг/сут внутривенно капельно с переходом на пероральный

прием 60 мг/сут и дальнейшим постепенным снижением, внутривенные инфузии антибиотиков (офлоксацина, метронидазола) и 10% раствора альбумина, продолжены инъекции витамина В<sub>12</sub> 1000 мг/сут.

В результате проводимого лечения через 5 месяцев достигнута эндоскопическая ремиссия болезни Крона, нормализация гематологических показателей и повышенное содержание витамина В<sub>12</sub> в крови, однако сохраняется полинейропатия (подтвержденная данными электромиографии), тетрапарез с выраженным нарушением функции движения. Генез неврологических нарушений расценен в рамках сочетанных метаболических нарушений (длительно существующего дефицита кобаламина и сахарного диабета 2-го типа). Продолжено ступенчатое снижение преднизолона, к лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сут, тиоктовая кислота, ингибиторы холинэстеразы, комплекс витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>.

#### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представлено с целью демонстрации яркой манифестации неврологических и гематологических осложнений болезни Крона при смазанности кишечных проявлений заболевания, что затрудняло постановку диагноза на первоначальном этапе и своевременное начало лечения. Даже выявленные эрозивно-язвенные изменения в толстой кишке сначала трактовались в рамках ишемического повреждения на фоне тяжелой анемии, наряду с повреждением слизистой полости рта и двенадцатиперстной кишки.

Длительное время оставался неясным генез дефицита кобаламина, поскольку в участках желудочно-кишечного тракта, ответственных за всасывание этого витамина, патологии обнаружено не было: не отмечено ни развития атрофического гастрита, ни ярких эндоскопических или рентгенологических признаков вовлеченности в патологический процесс тонкой кишки. Лишь морфологическое исследование выявило умеренные воспалительные изменения в терминальном отделе неизменной эндоскопически подвздошной кишки. На ранних этапах обследования в качестве причины колита рассматривалась цитомегаловирусная инфекция, на которую косвенно указывал высокий титр антител к цитомегаловирусу и данные биопсии при первой колоноскопии. Однако отсутствие ДНК цитомегаловируса в крови и биоптатах толстой кишки по данным повторно проведенной полимеразной цепной реакции, эндоскопическая ремиссия заболевания на фоне применения кортикостероидов и в отсутствие противовирусного лечения позволили исключить вирусную этиологию заболевания.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к тяжелейшим нарушениям процесса кроветворения, иммунодефициту, разнообразным симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта, поражению нервной системы и психическим расстройствам [9–12]. Причинами недостаточности витамина В<sub>12</sub> у пациентов с болезнью Крона могут быть активность заболевания в подвздошной кишке, резекция этого отдела, тяжелые белковые нарушения, синдром избыточного бактериального роста, развитие фистул и несбалансированная диета [7, 13]. Тем не менее В<sub>12</sub>-дефицитная анемия – редкое осложнение болезни Крона и, как правило, развивается у больных, перенесших резекцию более 20 см подвздошной кишки [14], чего не было в приведенном нами клиническом случае. Неврологические проявления дефицита витамина В<sub>12</sub> (периферическая полинейропатия, фуникулярный миелоз) не зависят от причины этого дефицита [15] и связаны с демиелинизацией нервных волокон, с нарушением синтеза нейротрансмиттеров и нейротоксическим воздействием воспалительных цитокинов [16]. Неврологические и гематологические нарушения при дефиците кобаламина могут протекать диссоциированно. При восполнении дефицита В<sub>12</sub> мегалобластная анемия и изменения в костном мозге регрессируют за 2–4 недели, а неврологические нарушения после начала адекватной терапии перестают прогрессировать, но коррекция поддается значительно хуже. В большинстве случаев клиническое улучшение наиболее выражено в первые 2 месяца от начала лечения и может продолжаться до 6 месяцев; в дальнейшем, особенно у взрослых пациентов, возможна лишь стабилизация состояния.

#### Заключение

Гематологические нарушения при болезни Крона носят многофакторный характер и могут маскировать проявления основного заболевания, определять тяжесть клинической картины и прогноз заболевания. При наличии анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении у больных ВЗК следует исключить возможное развитие миелодисплазии и аплазии костного мозга, в случае мегалобластной анемии и/или прогрессирующей полинейропатии необходимо помнить о возможности дефицита кобаламина. В то же время при развитии тяжелой анемии важно проводить диагностический поиск ВЗК, прежде всего болезни Крона, особенно при наличии кишечных симптомов (боль в животе, диарея и примесь слизи или крови в стуле или запоры). ☉

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



## Литература

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Михайлова ЗФ. Системная патология при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(3):95–8.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Кохно АВ, Паровичникова ЕН, Михайлова ЕА, Савченко ВГ. Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия. В: Савченко ВГ, ред. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012. с. 83–150.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.
- Leishear K, Ferrucci L, Lauretani F, Boudreau RM, Studenski SA, Rosano C, Abbate R, Gori AM, Corsi AM, Di Iorio A, Guralnik JM, Bandinelli S, Newman AB, Strotmeyer ES. Vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(5):537–43. doi: 10.1093/gerona/qlr202.
- Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1590–606. doi: 10.1515/CCLM.2007.356.
- Battat R, Kopylov U, Szilagy A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000024.
- Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Ito Y, Wakimoto N, Nakamura Y, Kawai N, Ino H, Jinnai I, Mori S, Matsuda A, Bessho M. [Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis]. *[Rinsho ketsueki] The Japanese Journal of Clinical Hematology.* 2012;53(2):224–8.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5(11):4521–39. doi: 10.3390/nu5114521.
- Литвицкий ПФ. Нарушения обмена витаминов. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):40–7.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Mikhaylova ZF. Systemic abnormalities in chronic inflammatory bowel disorders. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2010;(3):95–8. Russian.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Kokhno AV, Parovichnikova EN, Mikhaylova EA, Savchenko VG. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. In: Savchenko VG, editor. Programmed treatment of blood system disorders. A compendium of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders. Moscow: Praktika; 2012. p. 83–150. Russian.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.

## References

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Mikhaylova ZF. Systemic abnormalities in chronic inflammatory bowel disorders. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2010;(3):95–8. Russian.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Kokhno AV, Parovichnikova EN, Mikhaylova EA, Savchenko VG. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. In: Savchenko VG, editor. Programmed treatment of blood system disorders. A compendium of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders. Moscow: Praktika; 2012. p. 83–150. Russian.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.



11. Leishear K, Ferrucci L, Lauretani F, Bou-dreau RM, Studenski SA, Rosano C, Abbate R, Gori AM, Corsi AM, Di Iorio A, Guralnik JM, Bandinelli S, Newman AB, Strotmeyer ES. Vitamin B<sub>12</sub> and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(5):537–43. doi: 10.1093/gerona/glr202.
12. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1590–606. doi: 10.1515/CCLM.2007.356.
13. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.000000000000024.
14. Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Ito Y, Wakimoto N, Nakamura Y, Kawai N, Ino H, Jinnai I, Mori S, Matsuda A, Bessho M. [Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis] [Rinsho ketsueki]. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 2012;53(2):224–8.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521–39. doi: 10.3390/nu5114521.
16. Litvitskiy PF. Vitamin metabolism disorders. *Current Pediatrics*. 2014;13(4):40–7. Russian.

## Hematologic manifestations of Crohn's disease: two clinical cases

Taratina O.V.<sup>1</sup> • Lomakina E.Yu.<sup>1</sup> • Belousova E.A.<sup>1</sup> • Stashuk G.A.<sup>1</sup>

Inflammatory bowel diseases (IBD) are commonly associated with extraintestinal manifestations, hematological disorders being the most special among them. In some cases, they dominate the clinical picture masking the intestinal manifestations of the underlying disease. Aplastic anemia is an extremely rare extraintestinal IBD manifestation. There are only two clinical cases of aplastic anemia associated with ulcerative colitis and non with Crohn's disease reported in the literature. Combination of Crohn's disease and B<sub>12</sub>-deficient anemia is more prevalent, but is seen usually only after more than 20 cm of the ileus has been resected. The first clinical case presented in this paper is a combination of severe fistula-forming Crohn's disease with a constriction in the terminal part of the ileus and profound pancytopenia as an outcome of aplastic anemia. This profound pancytopenia is associated with an extremely high risk of life-threatening complications both of surgical treatment, as well as of several chemotherapeutic agents, which made the management of this patient difficult. The second clinical case demonstrates the manifestation of Crohn's disease as ileocolitis starting from the symptoms of cobalamin deficiency: severe B<sub>12</sub>-deficient anemia, funicular myelosis and sensory ataxia, with blunted intestinal symptoms. This made the initial diagnosis and timely treatment difficult. Replacement therapy

with cobalamin injections and treatment with glucocorticoids and antibacterials led to endoscopically confirmed remission of Crohn's disease and normalization of hematological parameters, with persistent polyneuropathy. Thus, management of patients with Crohn's disease should be multidisciplinary. In the case of anemia, leucopenia and/or thrombocytopenia in IBD patients it is necessary to exclude potential myelodysplasia and bone marrow aplasia. In the event of megaloblastic anemia and/or progressive polyneuropathy one should bear in mind potential cobalamin deficiency. However, in severe anemia it is important to perform diagnostic assessment for IBD, first of all, for Crohn's disease, especially, if any intestinal symptoms are present.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, aplastic anemia, B<sub>12</sub> deficiency, extraintestinal manifestations

**For citation:** Taratina OV, Lomakina EYu, Belousova EA, Stashuk GA. Hematologic manifestations of Crohn's disease: two clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):429–38. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-429-438.

Received 21 July 2017;  
Accepted 1 August 2017

**Taratina Olesya V.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Lomakina Ekaterina Yu.** – Junior Research Fellow, Department of Gastroenterology<sup>1</sup>

**Belousova Elena A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Stashuk Galina A.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Roentgenology; Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation