



## ТРОМБОФИЛИЯ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНОГО МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Ефремов Л. И., Аكوпова А. О., Десятниченко И. Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

**М**езентериальный венозный тромбоз из-за трудностей ранней диагностики вследствие отсутствия патогномоничных признаков достигает летальность в 70% [2].

Причинами мезентериальных венозных тромбозов являются [7]:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (эмболии при пороках сердца, фибрилляции предсердий, инфаркте миокарда, аневризме аорты);
- тромбофлебиты при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости (аппендицит, перитонит);
- заболевания печени (флеботромбозы при портальной гипертензии);
- гематологические и онкологические заболевания (онкотромбозы);
- травмы, хирургические вмешательства;
- тромбофилии.

Выделяют 3 стадии венозного мезентериального тромбоза [7]:

- стадия геморрагического пропитывания стенки кишки;
- стадия инфаркта кишки;
- стадия перитонита.

В первой стадии жизнеспособность кишки может быть восстановлена, при второй и третьей необходима ее резекция из-за возможного инфаркта.

Тромбоз называют восходящим, если вначале тромбируются интестинальные вены, а затем более крупные венозные стволы. Если при первичной окклюзии воротной или селезеночной вен возникает тромбоз брыжеечных вен, тромбоз называется нисходящим.

Венозный инфаркт кишки может формироваться от 5 дней до 2–3 недель. С момента начала тромбоза происходит процесс пропотевания плазмы и форменных элементов крови с развитием отека стенки кишки и ее брыжейки.

Основным клиническим симптомом при венозном мезентериальном тромбозе являются боли в животе, которые носят интенсивный характер, без четкой локализации. В стадии инфаркта боли несколько уменьшаются вследствие гибели болевых рецепторов

в стенке кишки. В стадии перитонита боли усиливаются в связи с развитием воспалительных изменений в брюшной полости. Для мезентериальных тромбозов характерно более позднее появление мышечно-го напряжения и симптома Щеткина–Блюмберга.

Другим важным симптомом является рвота желудочным содержимым, которая возникает рефлекторно в начале заболевания. Появление примеси крови в рвотных массах свидетельствует о поражении тощей кишки.

Эвакуаторная функция кишки при ее инфаркте сохраняется за счет спастического сокращения в ответ на ишемию. У некоторых больных отмечается понос. Возможно также появление примеси крови в испражнениях. Задержка стула и газов развивается уже в стадии перитонита.

В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз, достигающий в стадии перитонита (20–40) · 10<sup>9</sup>/л.

Учитывая отсутствие патогномоничных признаков заболевания, диагностика облегчается применением ангиографии и мезентерикографии.

Как правило, диагноз венозного мезентериального тромбоза устанавливается при проведении лапароскопии уже в поздних стадиях — инфаркта кишки и перитонита.

Основным методом лечения является оперативный. Применяются сосудистые операции: тромбэктомии, эмболэктомии, тромбинтимэктомии [2; 7].

При инфаркте кишки проводят ее резекцию, а в некоторых случаях сочетают с сосудистыми операциями.

Частым последствием резекций тонкой кишки является развитие синдрома короткой тонкой кишки.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов, синдром короткой тонкой кишки развивается, если у взрослого человека после резекции остается менее 200 см тонкой кишки [9].

Основными проявлениями данного заболевания являются диарея и синдром нарушенного всасывания.

Течение синдрома нарушенного всасывания можно условно разделить на 3 стадии [5].

Стадия декомпенсации развивается в первые 2–3 недели после операции и характеризуется частым жидким стулом, потерей воды и электролитов.

Стадия восстановления продолжается 6–12 месяцев. Характеризуется постепенной стабилизацией обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, витаминного). В этот период могут появиться симптомы гиповитаминоза, трофические расстройства (сухость кожных покровов, ломкость ногтей, выпадение волос, остеопороз, гипопропротеинемические отеки и др.).

Стадия компенсации отличается стабилизацией функции кишки за счет формирования компенсаторных реакций (замедление пассажа химуса, активация процессов пищеварения и всасывания). В этот период возможно образование камней в желчном пузыре из-за нарушения энтерогепатической циркуляции желчных кислот, камней в почках в следствие гипероксалурии, так как нарушен процесс связывания оксалатов с кальцием и их выведением с калом, а также появления пептических язв в желудке как результат гиперсекреции желудочного сока в связи с нарушением процесса ингибирования секреции соляной кислоты [8].

Учитывая, что всасывание веществ происходит на разных участках пищеварительной трубки, симптоматика синдрома короткой кишки зависит от того, какой участок кишки был резецирован.

При резекции двенадцатиперстной кишки, верхних отделов тощей кишки нарушается всасывание железа, водорастворимых витаминов, кальция, магния. При резекции дистальных отделов тонкой кишки (подвздошной) — витамина B12, солей желчных кислот.

**Приводим наблюдение** мезентериального венозного тромбоза, повлекшего за собой развитие синдром короткой тонкой кишки у больного молодого возраста.

Больной Х., 23 лет, поступил в ЦНИИГ с жалобами на жидкий стул до 5–6 раз в день без примесей слизи и крови, урчание в животе, снижение массы тела на 14 кг за последние 3 недели.

Анамнез заболевания. Через 3 дня после поднятия тяжестей более 30 кг появились схваткообразные боли по всему животу, тошнота, многократная рвота, приносящая временное облегчение, частый жидкий стул до 5 раз в сутки без патологических примесей. Самостоятельно в течение 2 дней принимал энтеросорбент (энтеросгель) и препарат для коррекции энергетического и электролитного баланса (регидрон) без эффекта. В течение двух следующих суток состояние больного ухудшалось: интенсивность болей в животе нарастала, сохранялся жидкий стул до 5 раз в день без патологических примесей. Температура тела не повышалась (36,2–36,7 °С). Бригадой ССиНМП больной с предварительным диагнозом «пищевая токсикоинфекция» госпитализирован в ГКБ им. С.П. Боткина в инфекционное отделение.

При обследовании в общем анализе крови отмечались незначительное снижение уровня гемоглобина (12,6 г/дл), лейкоцитоз (11,3 · 10<sup>9</sup>/л), увеличение СОЭ (30 мм/час).

По данным коагулограммы: АЧТВ — в пределах нормы (28 с), протромбин — в пределах референсных значений (77%), повышение фибриногена (4,5 г/л).

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена свободная жидкость в малом тазу до 150 мл.

Антитела к кишечным инфекциям в сыворотке крови не выявлены.

В анализе кала антигены кишечных инфекций не обнаружены.

На фоне проводимой терапии энтеросорбентами произошло нарастание абдоминального болевого синдрома и появление симптомов раздражения брюшины. Поэтому была проведена диагностическая лапароскопия, при которой выявлены признаки некротического энтерита на фоне мезентериального венозного тромбоза. Выполнена резекция тонкой кишки длиной 110 см. На следующий день выполнена программированная релапаротомия с правосторонней гемиколэктомией и наложением энтеротрансверзоанастомоза «бок-в-бок».

По данным морфологического заключения операционного материала: в слизистой оболочке тонкой кишки определяются кровоизлияния, очаги начинающегося некроза и лимфоплазмоцитарной инфильтрации с примесью гранулоцитов; подслизистый слой резко отечен, с признаками стаза в резко полнокровных венах и венулах, очаговой периваскулярной плазматической инфильтрацией, в венах брыжейки определяются обтурирующие тромбы.

Таким образом, у больного с выявленным сегментарным мезентериальным тромбозом проведена резекция тонкой кишки, правосторонняя гемиколэктомия.

Больной был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями для исключения рецидивов тромбозов: прием антикоагулянта непрямого действия (варфарин) 5 мг в сутки с целевым уровнем МНО 2,0–3,0 и из-за возможного парадоксального увеличения свертывающих свойств крови на фоне варфарина — подкожное введение антикоагулянта прямого действия фраксипарина 0,6 мл до достижения целевого уровня МНО 2–3.

В связи с сохраняющимся кашицеобразным стулом до 5 раз в день на следующий день после выписки больной был госпитализирован в ЦНИИГ для дальнейшего обследования и лечения.

Наследственность: случаев тромбозов у близких родственников не отмечено. Вредные привычки:



курение с 16 лет, 1–2 сигареты в неделю, злоупотребление алкоголем и прием наркотических препаратов больной отрицал.

Объективно: Состояние больного удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовые, на передней брюшной стенке по белой линии живота — послеоперационный рубец длиной 22 см. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненны, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/70 мм рт ст. ЧСС 78/мин. Живот правильной формы, симметрично участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Размеры по Курлову 10 ´ 8 ´ 7 см. Селезенка не пальпируется, при перкуссии 10 ´ 4 см. Область почек не изменена. Симптом «поколачивания» — отрицательный с обеих сторон.

При обследовании в общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина до 121 г/л и повышение СОЭ до 75 мм/час.

В биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛТ (82,2 Ед/л), АСТ (36,8 ЕД/л), ГГТП (151,3 Ед/л), ЩФ (197,4 мкмоль/л), СРБ (34,78 мг/л), уровень калия, кальция, фосфора, натрия, хлора — в пределах референсных значений. Отмечалось снижение уровня магния до 0,71 ммоль/л.

В анализе крови отмечается снижение железа сыворотки до 5,3 мкмоль/л, незначительное повышение ЛЖСС 66,9 мкмоль/л, ОЖСС 71,8 мкмоль/л, STFe, ферритин — в пределах референсных значений. Данные изменения связаны с кровопотерей при объемном оперативном вмешательстве. Всасывание железа не должно быть нарушенным, так как сохранены двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тощей кишки.

По данным коагулограммы на фоне приема 5 мг варфарина: МНО 2,75, что свидетельствует о достижении целевого уровня.

В общем анализе мочи: повышение удельного веса (1031), белок — 0,2 г/л, глюкозы — нет, эритроциты — 2,0, лейкоцитов — нет, уробилиноген — 34 мкмоль/л, билирубин — 8,5 мкмоль/л, реакция — 6,0, кетоны — 10. Данные изменения связаны с нарушением обмена углеводов, жиров и белков, которое сопровождается увеличением кетогенеза в тканях (кетонурия), с процессами, сопровождающимися усилением гниения в кишечнике (уробилиногенурия). Эритроцитурия, очевидно, обусловлена приемом варфарина.

В анализе кала реакция на скрытую кровь положительная.

По поводу положительной реакции на скрытую кровь в кале больной консультирован проктологом, который при ректороманоскопии выявил анальную трещину. Назначено лечение сосудосуживающей мазью.

АТ к ВИЧ не найдены. РМП — отрицательная. HBsAg — не обнаружен, Anti HCV — обнаружены.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек: увеличение и диффузные изменения печени (КВР правой боли 165 мм), признаки хронического холецистита, билиарного сладжа (замазкообразная желчь).

Изменения, выявленные в биохимическом анализе крови, при ультразвуковом исследовании, обусловлены нарушением всасывания желчных кислот (вследствие резекции подвздошной кишки), что привело к развитию стеатогепатита и нарушению состава желчи (замазкообразная желчь).

Учитывая вышесказанное, перед нами стояла важная задача — установить причину возникновения мезентериального тромбоза у молодого человека.

Известно, что предпосылками тромбообразования являются повреждение сосудистой стенки либо изменение реологических свойств крови с нарушением сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза.

Поэтому больной был консультирован профессором клиники им. Е. М. Тареева I МГМУ Н. Л. Козловской. По мнению Н. Л. Козловской, учитывая жалобы больного, анамнез заболевания, а также принимая во внимание изменения в анализе мочи (протеинурия, гематурия), необходимо проводить дифференциальный диагноз между некоторыми заболеваниями:

- тромбофилия — предрасположенность к развитию рецидивирующих сосудистых тромбозов различной локализации;
- антифосфолипидный синдром — клинико-лабораторный комплекс, при котором вырабатываются антитела к собственным фосфолипидам, входящим в состав клеток и тканей организма, что приводит к склеиванию тромбоцитов, изменению сосудистой стенки, закупорке сосудов различного калибра тромбами;
- системный васкулит — заболевание, характеризующееся воспалением и некрозом сосудистой стенки и ишемическими изменениями тканей, относящихся к бассейну пораженных кровеносных сосудов;
- АНЦА-ассоциированный васкулит — разновидность системного васкулита, в основе патогенеза которого лежит образование АНЦА;
- криоглобулинемия — в основе лежит образование в сосудистом русле циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [3].

Поэтому рекомендовано определение АНЦА-антител, криоглобулинов, генетических маркеров тромбофилии (полиморфизм генов гемостаза), уровня антитромбина III (АТ III), протеинов С, S, иммуноглобулинов, комплемента, антител к ДНК и ANA.

У больного маркеры аутоиммунных заболеваний, в том числе системных васкулитов, были в пределах референсных значений. Уровень протеина S — 56,171 (норма 60–140%), протеина С — 41,461

(норма 70 – 130%) были снижены. Стоит отметить, что прием варфарина приводит к понижению протеинов С и S, поэтому перед проведением исследования варфарин отменялся.

При анализе полиморфизмов ряда генов свертывающей системы крови у больного выявлены мутации в генах MTHFR (C/T), MTR (G/G), MTRR (G/G), отвечающих за обмен метионина и приводящих, как правило, к гипергомоцистеинемии и увеличивающие риск тромбозов. Также выявлена мутация фибриногена В (G/A) и тромбоцитарного гликопротеина 1В (T/T), что может увеличивать риск тромбозов и сосудистых заболеваний (инсульт, инфаркт).

У носителей определенных мутантных генов в гетерозиготном состоянии может произойти соматическая мутация в соответствующем аллельном гене соматических клеток, что также станет причиной развития приобретенного генетического заболевания.

Таким образом, стало ясно, что у больного причиной развития мезентериального венозного тромбоза явилась комбинированная форма тромбофилии, представленная сочетанием дефицита естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) с множественным полиморфизмом генов гемостаза.

Диагноз при выписке был сформулирован следующим образом:

Основной:

1. Синдром короткой кишки.

Резекция тонкой кишки от 19.09.11, правосторонняя гемиколэктомия от 20.09.11 по поводу сегментарного мезентериального венозного тромбоза с наложением энтеротрансверзоанастомоза «бок-в-бок».

2. Комбинированная форма тромбофилии, представленная сочетанием дефицита естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) с множественным полиморфизмом генов гемостаза.

Осложнения: синдром нарушенного всасывания I-й степени.

Сопутствующие заболевания: Хронический холецистит с наличием билиарного сладжа. Латентный дефицит железа. Анальная трещина.

Учитывая необходимость длительного приема варфарина, больному рекомендовано наблюдение гематолога. С целью коррекции обмена веществ рекомендовано компенсаторная диета с фолиевой кислотой, витаминами B6, B12, B1.

Были назначены препараты урсодеооксихолевой кислоты для улучшения всасывания желчных кислот в кишечнике и оказания холеретического эффекта (по 250 мг 3 капсулы на ночь) в течение трех месяцев с последующим УЗИ-контролем, препараты железа (по причине латентного дефицита железа) под контролем общего анализа крови.

Согласно определению, данному Британским комитетом по гематологическим стандартам в 1990 году, тромбофилия — врожденный или приобретенный дефект гемостаза, приводящий к высокой степени предрасположенности к тромбозам.

Основными причинами тромбофилий являются: дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, дефицит протеина C, лейденская мутация, дефицит плазминогена и активатора плазминогена, дефицит кофактора гепарина II, дефицит XII фактора, избыток ингибитора фибринолиза, высокий уровень гликопротеина плазмы богатого гистицином, дисфибриногенемия, гомотистинемия [1; 4; 6].

Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий в популяции в целом являются тромбозы в молодом возрасте (до 40 – 49 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация тромбозов (мезентериальные, церебральные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза, тромбозы после травмы.

В 1981 году Дж. Гриффином в США, а вскоре в Голландии и Австрии описан тромбоз, возникший вследствие дефекта белка. Причиной тромбозов явилась неспособность ограничивать активность факторов V и VIII фибринообразования витамин K-зависимым белком, протеином C.

В 1984 году П. Комп и С. Эсмон описали наследственную предрасположенность к тромбозам в результате дефицита протеина S.

Оказалось, что данный белок, так же как и протеин C, участвует в ингибировании активных факторов V и VIII. Частота этого дефекта у людей с тромбофилией колеблется, по различным статистическим данным, от 1 до 13% [4; 6].

Протеин S осуществляет свое действие, опосредуя фиксацию протеина C к мембранам тромбоцитов, что позволяет последнему взаимодействовать с активированными факторами Va и VIIIa, а также с комплексом факторов Xa — Va. Усиление фибринолитической активности при этом происходит за счет уменьшения активности ингибитора PAI-1.

Профилактика и лечение наследственных тромбофилий не являются чем-то особенным и могут успешно осуществляться имеющимися на вооружении клиницистов гепарином и оральными антикоагулянтами. В связи с этим основной проблемой этой части современной медицины являются выявление маркеров тромбофилий и отработка режимов противотромботической терапии (дозировки препаратов и длительности их назначения) [1; 6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами прослежено развитие при комбинированной тромбофилии венозного мезентериального тромбоза, повлекшего за собой резекцию кишечника с формированием синдрома короткой тонкой кишки. Больные с подобной патологией



нуждаются в динамическом наблюдении с целью профилактики рецидивов тромбозов, а также коррекции проявлений синдрома короткой кишки.

*Благодарим за курацию больного проф. И. А. Комиссаренко, проф. В. Н. Дроздова, проф. Л. Н. Костюченко, д. м. н. О. В. Князева, д. м. н. И. Н. Ручкину.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М., 2000. — 148 с.
2. Игнатович, И. Н. Тромбэктомия в лечении тромбоза мезентериальных сосудов / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко // Ангиол. и сосуд. хирургия. — 2010. — № 4. — С. 139–141.
3. Насонов, Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М., 2008. — 720 с.
4. Овчаренко, С. И. Тромбофилия как причина тромбоза легочных артерий / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон и др. // Трудный пациент. — 2008. — № 2–3. — С. 23–25.
5. Парфенов, А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. — М., 2009. — 880 с.
6. Патрушев, Л. И. Тромбофилические состояния и современные методы их диагностики / Л. И. Патрушев // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 3. — С. 181–185.
7. Савельев, В. И. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В. И. Савельев. — М., 2004. — 640 с.
8. Хендерсон, Дж. М. Патофизиология органов пищеварения / Дж. М. Хендерсон. — М., 2010.
9. American Gastroenterological medical position statement: Short bowel syndrome and intestinal transplantation // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124, No. 4. — P. 1105–1110.