

УДК 616.34-002-06:616-005.755

А.Х. РАМАЗАНОВА^{1,2}, И.Г. МУСТАФИН², А.Х. ОДИНЦОВА¹, Л.Р. САДЫКОВА¹¹Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138²Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Воспалительные заболевания кишечника и тромбозэмболические осложнения: новая проблема

Рамазанова Алсу Харисовна — врач гастроэнтерологического отделения, аспирант кафедры биохимии, тел. +7-927-404-74-40, e-mail: alsuramazan@mail.ru

Мустафин Ильшат Ганиевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биохимии, проректор по научной работе, тел. (843) 236-28-89, e-mail: biochemistry2013@mail.ru

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, тел. +7-927-404-74-40, e-mail: odincovaa@yandex.ru

Садыкова Лейла Равилевна — врач гастроэнтерологического отделения, тел. (843) 237-36-27, e-mail: alsuramazan@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы распространенности и проблемы гиподиагностики тромбозэмболических осложнений (ТО) у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Отражены основные факторы риска возникновения ТО при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Приводятся некоторые аспекты, лежащие в основе патогенеза ТО, — дисбаланс прокоагулянтной и антикоагулянтной систем гемостаза. Также рассмотрена двойная роль патологической гиперкоагуляции при ВЗК — участие в патогенезе самого заболевания и способствование возникновению тромбозэмболических событий (ТС), которые значительно увеличивают летальность пациентов. ТС у пациентов с ВЗК значительно усугубляют течение основного заболевания, и ведение данной группы больных представляет определенные клинические трудности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, тромбозэмболические осложнения, тромбозэмболические события, гиперкоагуляция.

A.Kh. RAMAZANOVA^{1,2}, I.G. MUSTAFIN², A.Kh. ODINTSOVA¹, L.R. SADYKOVA¹¹Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064²Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Inflammatory bowel disease and thromboembolic complications: new problem

Ramazanova A.Kh. — doctor of the gastroenterology department, postgraduate student of the Department of Biochemistry, tel. +7-927-404-74-40, e-mail: alsuramazan@mail.ru

Mustafin I.G. — D. Med. Sc., Head of the Department of Biochemistry, Vice Rector for Research, tel. (843) 236-28-89, e-mail: biochemistry2013@mail.ru

Odintsova A.Kh. — Cand. Med. Sc., Head of the gastroenterology department, tel. +7-927-404-74-40, e-mail: odincovaa@yandex.ru

Sadykova L.R. — doctor of the gastroenterology department, tel. (843) 237-36-27, e-mail: alsuramazan@mail.ru

This article presents the prevalence and problem of hypodiagnosis of thromboembolic complications (TC) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The main risk factors for TC by patients with inflammatory bowel disease (IBD) were observed. Certain aspects of TC pathogenesis are procoagulant and anticoagulant disbalance of the hemostatic system. The dual role of pathological hypercoagulation in IBD was also considered — participate in the pathogenesis of the disease and genesis of thromboembolic events (TE), which significantly increase the mortality of patients. TE in IBD patients are significantly aggravates the course of the disease, management of this group of patients is a certain clinical problem.

Key words: inflammatory bowel disease, thromboembolic complications, thromboembolic events, hypercoagulability.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), характеризуются прогрессирующим рецидивирующим течением, частыми длительными обострениями с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, а также рядом системных проявлений и осложнений. Большинство внекишечных проявлений характеризуются менее

интенсивными симптомами сравнительно с теми, что связаны с основным заболеванием, но тромбозэмболические осложнения (ТО) значительно осложняют течение заболевания и могут увеличить степень смертности при ВЗК [1].

В отличие от гемостаза, который является нормальным ответом на повреждение сосудов, тромбоз — патологическая коагуляция, происходящая

спонтанно или после минимального повреждения сосудов [2].

Известно, что риск ТО при ВЗК в три раза выше, чем в общей популяции [3]. Распространенность ТО при ВЗК, по данным проведенных ранее клинических исследований, составляет от 1 до 7,7%, а по результатам патологоанатомических исследований — 39-41% [4]. ТО были третьей главной причиной смерти (10%) среди этих пациентов [5]. Кроме того, у больных ВЗК ТО происходят в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией или пациентами с ревматоидным артритом или целиакией [1].

Патогенез тромбоза при ВЗК является мультифакторным и не до конца изучен [1]. Самыми основными факторами, участвующими в патогенезе гиперкоагуляции при ВЗК, являются генетические и иммунные отклонения, дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами; также в последнее время подчеркивается роль повреждения эндотелия как фактора, запускающего ВЗК. Сразу в нескольких исследованиях сообщается, что уровни некоторых ферментов свертывания, таких как фибриноген, факторы V, VII, VIII, XIa, тканевой фактор, фрагмент протромбина 1+2 и комплекс тромбин-антитромбин изменены у пациентов с ВЗК. Было продемонстрировано, что имеется существенное снижение уровня клеточного активатора плазминогена, отмечено повышение ингибитора активатора плазминогена типа 1 и ингибитора тромбин-активируемого фибринолиза, также существенно снижен уровень антитромбина III и ингибитора пути тканевого фактора. Наблюдения также показали возросшее количество антител к антикоагулянтам у пациентов с ВЗК. Гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска для ТО, также наблюдалась у некоторых пациентов с ВЗК [3].

Воспаление и свертывание — взаимозависимые процессы, которые могут формировать порочный круг, в котором каждый процесс распространяет и усиливает другой. Таким образом, воспалительные процессы могут способствовать патологической гиперкоагуляции, которая, в свою очередь, может поддерживать воспаление. Механизмы взаимосвязи воспаления и тромбоза у пациентов с ВЗК недостаточно изучены [3].

Данные литературы свидетельствуют о том, что тромбоз является характерной особенностью при ВЗК, которая имеет место как в возникновении ТО, так и в патогенезе самой болезни [6]. О многофакторных сосудистых инфарктах в микроциркуляторном русле кишечника, характеризующихся хроническим васкулитом с центральным артериитом и отложением фибрина у пациентов с БК сообщалось еще в 1989 г. [7]. У пациентов с ЯК при гистологическом исследовании биоптатов прямой кишки были выявлены капиллярные тромбы слизистой оболочки [8]. Кроме того, не прямые свидетельства, что тромбоз сосудов может быть вовлечен в патогенез ВЗК, были предоставлены эпидемиологическим исследованием на большой когорте людей с гемофилией или болезнью Виллебранда. В этой популяции, в которую было включено более чем 9000 пациентов (6000 пациентов с гемофилией и более чем 3000 с болезнью Виллебранда), ВЗК возникали не так часто, как ожидалось, и было предположено, что врожденная недостаточность системы свертывания крови может играть защитную роль против ВЗК [9].

В период развития рецидива заболевания (БК и ЯК) относительный риск ТО увеличивается в 15 раз [10]. Тем не менее треть тромбозов происходит в период клинической ремиссии заболевания, что поддерживает гипотезу о гиперкоагуляционном состоянии при ВЗК, независящем от активности болезни [11]. В исследовании Р. Тэлбота и др. [4] у 25% пациентов с ВЗК, имеющих ТО, был фатальный результат во время тромбического эпизода [4].

Образование тромбов у больных ВЗК может происходить не только в сосудах воспаленной стенки кишечника, но и в других органах [12]. Венозные тромботические осложнения (ВТО) у пациентов с ВЗК чаще проявляются в глубоких венах нижних конечностей и легочной артерии; однако, также были описаны артериальные тромботические осложнения (АТО) и многочисленные другие менее частые места локализации тромбозов (цереброваскулярная болезнь, тромбоз внутренней сонной и брыжеечной артерий, тромбоз портальной вены, синдром Бада-Киари; кожная гангрена, вследствие капиллярного тромбоза, а также тромбоз вен сетчатки глаз и ишемическая болезнь сердца [2].

ВТО значительно чаще возникают у госпитализированных пациентов с ВЗК, в отличие от негоспитализированных пациентов. Также пациенты в возрасте менее 40 лет, были в самом большом риске. У госпитализированных пациентов ВЗК, имеющих ТО был больший риск смертности во время стационарного лечения по сравнению с госпитализированными пациентами с ВЗК без тромбоза и госпитализированными пациентами с тромбозом, но без ВЗК [2].

Пациенты с ВЗК подвергаются повышенному риску послеоперационных ВТО [13]. А. Меррилл и Ф. Миллгам [14] сообщили, что пациенты с ВЗК подверглись повышенному риску развития послеоперационного тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной эмболии по сравнению с пациентами без ВЗК, особенно после выполнения хирургических операций вне кишечника. Кроме того, Дж. Валлерт и др. [15] изучили ВТО в течение первых 30 послеоперационных дней в большой когорте пациентов ВЗК, перенесших колоректальную операцию (10431 больных ВЗК, среди которых 5001 с ЯК и 5430 с БК), и выявили заболеваемость ВТО в 2.3% (242 ВТО; 178 тромбозов глубоких вен нижних конечностей и 46 легочных эмболий). Показатели были выше среди больных ЯК по сравнению с больными БК (3.3% против 1.4 соответственно). Тромбозэмболические эпизоды произошли в среднем на 10-й день постоперативного периода и были связаны со значительной заболеваемостью и смертностью.

Учитывая вышеизложенное, гиперкоагуляция является характерной особенностью при ВЗК, которая имеет место как в возникновении тромбозэмболических осложнений, так и в патогенезе самой болезни, однако в настоящее время нет никаких универсальных и определенных рекомендаций для профилактики и терапии ТО у пациентов этой нозологии и литературные данные неоднозначны [16]. В связи с тем, что антикоагулянтная терапия повышает риск усиления ректального кровотечения — общего симптома для пациентов ВЗК (более характерно ЯК), ведение пациентов с ВЗК, имеющих тромбозэмболические осложнения должно быть индивидуализировано в отношении каждого пациента с учетом особенностей клинической картины

заболевания, и часто требует мультидисциплинарного подхода [17]. Учитывая ограниченность литературных данных и отсутствие четких рекомендаций и стандартов по терапии ТО у больных ВЗК, ведение данной группы больных представляет определенные клинические трудности [18].

ЛИТЕРАТУРА

- Owczarek D., Cibor D., Głowacki M. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, №1. — P. 33-63.
- Zeos P., Kouklakis G., Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, №38. — P. 13863-13878.
- Yoshida H., Granger D.N. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation // *Inflamm Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1245-1255.
- Talbot R.W., Heppell J., Dozois R.R., Beart R.W. Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease // *Mayo Clin Proc.* — 1986. — Vol. 61. — P. 140-145.
- Graef V., Baggenstoss A.H., Sauer W.G., Spittel J.A. Jr. Venous thrombosis in non-specific ulcerative colitis. A necropsy study // *Arch Intern Med.* — 1965. — Vol. 117. — P. 377-382.
- Danese S., Papa A., Saibeni S., Repici A., Malesci A., Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens // *Am J Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 174-186.
- Wakefield A.J., Sawyerr A.M., Dhillon A.P., Pittilo R.M., Rowles P.M., Lewis A.A., Pounder R.E. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction // *Lancet.* — 1989. — Vol. 2. — P. 1057-1062.
- Dhillon A.P., Anthony A., Sim R., Wakefield A.J., Sankey EA., Hudson M., Allison M.C., Pounder R.E. Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies // *Histopathology.* — 1992. — Vol. 21. — P. 127-133.
- Scaldfarri F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 594-608.
- Tsiolakidou G., Koutroubakis I.-E. (2008) Thrombosis and inflammatory bowel disease—the role of genetic risk factors // *World J Gastroenterol.* 14. — P. 28. 4440-4444 Jul.
- Jackson L.M., O'Gorman P.J., O'Connell J. et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden // *Q.J.M.* — 1997. — Vol. 9. — P. 183-188.
- Danese S., Papa A., Saibeni S., Repici A., Malesci A., Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens // *Am J Gastroenterol*2007. — Vol. 102. — P. 174-186.
- O'Connor O.J., Cahill R.A., Kirwan W.O., Redmond H.P. The incidence of postoperative venous thrombosis among patients with ulcerative colitis // *Ir J Med Sci.* — 2005. — Vol. 174. — P. 20-22. [PubMed]
- Merrill A., Millham F. Increased risk of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with inflammatory bowel disease: a study of National Surgical Quality Improvement Program patients. *Arch Surg.* — 2012. — Vol. 147. — P. 120-124. [PubMed]
- Wallaert J.B., De Martino R.R., Marsicovetere P.S., Goodney P.P., Finlayson S.R., Murray J.J., Holubar S.D. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP // *Dis Colon Rectum.* — 2012. — Vol. 55. — P. 1138-1144. [PMC free article] [PubMed]
- Chande N., McDonald J.W., Macdonald J.K. et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2010. — Vol. 6(10).
- Tan V.P., Chung A., Yan B.P., Gibson P.R. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1095-1113.
- Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B., Danese S., Gionchetti P., Moser G., Beaugerie L., Gomollón F., Häuser W., Herrlinger K. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations // *J Crohns Colitis.* — 2013. — Vol. 7. — P. 1-33.