

УДК 616.34-002:616-005.6/7-06

Трудности ведения больных воспалительными заболеваниями кишечника с наличием тромбоэмболических осложнений

А.Х. РАМАЗАНОВА, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА, А.Х. ОДИНЦОВА, Н.А. ЧЕРЕМИНА

Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет**Рамазанова Алсу Харисовна**врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения
420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138
тел. 8-987-296-27-68, e-mail: alsuhatipova@rambler.ru

В статье рассматриваются патогенетические особенности изменений системы свертывания крови у пациентов воспалительными заболеваниями кишечника. В качестве клинической иллюстрации современной персонализированной тактики ведения данной категории больных представлен случай илеофemorального флеботромбоза у молодого пациента с активной болезнью Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, тромбоэмболические осложнения, болезнь Крона, тромбоз.

Difficulties in management of patients with inflammatory bowel disorders and thromboembolic complications

A. KH. RAMAZANOVA, D.I. ABDULGANIEVA, A.KH. ODINTSOVA, N.A. CHEREMINA

Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
Kazan State Medical University

This article presents pathogenetic characteristics of changes in coagulation system of patients with inflammatory bowel disorders. As a clinical illustration of a modern patient-specific management of this category is presented the case of ileofemoral phlebothrombosis of a young patient with active Crohn's disease.

Key words: inflammatory bowel disorders, thromboembolic complications, Crohn's disease, thrombosis.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) часто сопровождаются изменениями в системе свертывания крови [1]. Взаимосвязь между медиаторами воспаления и активацией каскада свертывания была установлена в ряде исследований. Состояние гиперкоагуляции и повышенное тромбообразование, наблюдаемое у пациентов с ВЗК, также было воспроизведено на животных моделях с колитом. Полученные данные показали, что повышенные уровни прокоагулянтов (в том числе тромбина) и пониженные уровни эндогенных антикоагулянтов (в том числе активированного протеина С) способствуют прогрессированию и распространению воспалительного процесса на всем протяжении кишечника [2]. У пациентов формируется «порочный круг»: воспаление — активация каскада свертывания — усиление воспалительного процесса и дисбаланса в системе гемостаза [1]. Изменения в свертывающей

системе крови характеризуются гиперкоагуляцией и приводят к повышенному риску развития тромбоэмболических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у данной категории больных [3].

Формирование тромбов у пациентов ВЗК может происходить как в сосудах воспаленной стенки кишечника, так и в других органах [4]. Относительный риск тромбозов при ВЗК во время развития рецидивов болезни возрастает в 15 раз [5]. Тем не менее треть тромбоэмболических осложнений происходит при стихании заболевания, что поддерживает гипотезу о гиперкоагуляционном состоянии при ВЗК, не зависящем от активности заболевания [6]. Частота тромбоэмболических осложнений при ВЗК, по разным источникам, колеблется в диапазоне между 1 и 7,7% в клинических исследованиях, и 39 – 41% в патологоанатомических исследованиях



[5]. У молодых пациентов тромбоэмболические осложнения встречаются чаще, чем в общей популяции [7].

Ведение больных с ВЗК с наличием тромбоэмболических осложнений является непростой клинической задачей, т.к. у этих больных на фоне антикоагулянтной терапии тромбоза повышается риск кровотечений из эрозивно-язвенных поражений кишечника.

Клиническое наблюдение. Пациент С. (27 лет), в ноябре 2012 г. обратился в приемный покой РКБ с жалобами на ноющие боли в левой нижней конечности, которые при ходьбе становились острыми, «распирающими», на отечность и покраснение левой ноги от паховой складки до стопы, преимущественно по передне-медиальному краю, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Кроме этого — учащение стула до 10 раз в сутки, с примесью крови (5 раз в ночное время, объем стула 200 мл/сутки), артралгии, снижение массы тела на 4 кг за последний месяц.

Из анамнеза известно, что впервые жалобы на диарею с кровью появились в 2005 г. Пациент наблюдается в гастроэнтерологическом отделении РКБ с диагнозом: Язвенный колит с 2006 г. (подтвержденного при эндоскопическом обследовании). Заболевание с самой первой атаки и при последующих рецидивах по степени протяженности воспаления (субтотальный колит) и тяжести клинической картины требовало назначения системных глюкокортикоидов. В 2008 г. после купирования очередного рецидива язвенного колита, снизить дозу преднизолона менее 15 мг/сут. не удалось, сформировалась гормонозависимость.

Назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина было отменено из-за побочных эффектов (тошнота), ремиссия поддерживалась длительным приемом глюкокортикоидов совместно с препаратами 5-АСК. В 2010 г., в связи с изменением характера диареи (обильный водянистый стул с примесью крови), проведена ревизия диагноза. Были выявлены эндоскопические признаки болезни Крона с поражением толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, воспалительная форма. Для купирования рецидива и преоления гормонозависимости пациенту проведена индукционная терапия Ремикейдом (инфликсимабом), с переходом на терапию метотрексатом 25 мг/нед. в/м, однако попытка отмены преднизолона оказалась безуспешной.

Таким образом, заболевание характеризовалось часто рецидивирующим течением с высокой степенью активности, гормонозависимостью, длительным приемом преднизолона 15 мг/сут. с 2008 г. и отсутствием эффекта на терапию биологическими агентами.

Последний рецидив возник в октябре 2012 г. на фоне приема преднизолона 15 мг/сут. + метотрексата 25 мг/нед. + сульфасалазина 2 г/сут., произошло учащение стула до 15 раз в сутки, с примесью крови, появились артралгии. По этой причине пациент самостоятельно увеличил дозу преднизолона до 30 мг/сут, на этом фоне отмечалась положительная динамика — частота стула сократилась до 10 раз в сутки, крови стало меньше. Тем не менее, через 2 недели от начала рецидива, внезапно, без четкой связи с чем либо возникли острые «распирающие» боли в левой нижней конечности, отек и гиперемия, повышение температуры тела до 37,5°C; с данными жалобами пациент обратился в РКБ на третий день после появления симптомов.

При объективном осмотре: телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные. Живот участвовал в акте дыхания, мягкий, умеренно болезненный при пальпации по ходу толстой кишки, в правой подвздошной области. Обращал на себя внимание выраженный отек и гиперемия по медиальному краю левой

нижней конечности. Пульсация на всех магистральных артериях была сохранена.

В анализах крови гипохромная анемия тяжелой степени (Hb — 67 г/л, ЦП — 0,51), положительные воспалительные тесты (СОЭ — 20 мм/ч, СРБ — 24 мг/мл), гипоальбуминемия (общий белок — 49 г/л), коагулограмма при поступлении: ПТИ — 75%, МНО — 1,38, АЧТВ — 32,9 с.

Для уточнения характера поражения левой нижней конечности было проведено ультразвуковое исследование илеофemorальных сосудов. На всем протяжении наружной подвздошной вены визуализировался неоднородный тромб. Сохранялся хороший поток по задней поверхности и незначительный по передней поверхности. Головка тромба около 3 см, неподвижная, но достоверно исключить флотацию нельзя. В нижней полой и правой подвздошных венах кровотоков не нарушен.

Был установлен диагноз: Острый илеофemorальный флеботромбоз слева. Болезнь Крона с поражением подвздошной и толстой кишки, рецидивирующее течение, рецидив высокой степени активности, воспалительная стадия, гормонозависимость (индукционная терапия Ремикейдом в 2010 г.) с внекишечными проявлениями (артрит). Остеопороз. Хроническая анемия тяжелой степени смешанного генеза (железодефицитная, анемия хронического заболевания).

Учитывая высокую активность болезни Крона, осложнившуюся илеофemorальным флеботромбозом, терапия была направлена как на купирование обострения болезни Крона, так и на консервативное лечение тромбоза с применением профилактических доз антикоагулянтов. Назначено лечение: компрессионный трикотаж, антикоагулянтная и улучшающая реологию крови терапия — Клексан в профилактической дозе 0,6 мл/сут. п/к, в/в инфузии пентоксифиллина; терапия активной болезни Крона — преднизолон 30 мг per os, метотрексат 25 мг/нед. в/м 1 раз в неделю, деконтаминация кишечника — метронидазол, коррекция анемии — Сорбифер в сочетании с фолиевой кислотой; дополнительное парентеральное питание, введение белковых препаратов, ферментные препараты.

На фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния — урежение стула до 6 раз в сутки, без патологических примесей; также были купированы боль, отек и гиперемия левой нижней конечности. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей — нормализовалась СОЭ до 10 мм/ч., повышение гемоглобина до 86 г/л, общего белка до 59 г/л, нормализовалась копрограмма. На ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей в динамике были отмечены признаки слабой реканализации наружной подвздошной вены; общая бедренная, поверхностная бедренная, глубокая бедренная вены без признаков реканализации.

Пациент был выписан домой на продолжение лечения на антикоагулянтной терапии Клексаном 0,6 мл п/к 1 р./сут. в течение 3 месяцев с повторной регоспитализацией для контроля лечения.

Обсуждение

При ВЗК существует склонность к повышенному тромбообразованию, однако литературные данные в отношении лечения тромбоэмболических осложнений при болезни Крона и язвенном колите неоднозначны [8].

В клинической практике ведение пациентов с ВЗК в сочетании с тромбоэмболическими осложнениями является сложной задачей и требует индивидуального подхода к каждому больному в зависимости от нозологической формы, клинических особенностей течения и проводимой терапии ВЗК [9].



Наличие диареи с кровью и эрозивно-язвенных поражений кишечника, характерных для ВЗК, затрудняет терапию тромбоэмболических осложнений, требующих назначения антикоагулянтов в адекватной дозировке, а также подвергают сомнению возможность применения эндоваскулярных методов лечения и профилактики (установка кава-фильтра, тромбэктомия), т.к. эти методы в последующем подразумевают длительный прием антикоагулянтов.

В данном клиническом примере у пациента с активной болезнью Крона, осложнившейся илеофemorаль-

ным флеботромбозом, была выбрана следующая тактика лечения: 1) усилена базисная терапия основного заболевания, 2) назначены профилактические дозы антикоагулянтов, 3) использованы методы консервативной терапии тромбоэмболических осложнений (компрессионный трикотаж; терапия, направленная на улучшение реологических свойств крови).

Таким образом, ведение пациентов с ВЗК, имеющих тромбоэмболические осложнения, требует мультидисциплинарного подхода и, учитывая ограниченность литературных данных, представляет определенные клинические трудности [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Scaldaferrri F., Sans M., Vetrano S. et al. Crucial role of the protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 1951-1960. — Режим доступа: PubMed: 17557119.

3. Freeman H.J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, №7. — P. 991 – 993.

4. 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. — *QJM.* — 1997. — Vol. 90. — P. 183-188. — Режим доступа: PubMed: 9093595.

5. Georgia Tsiolakidou, Ioannis-E Koutroubakis (2008). Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14, № 28. — P. 4440-4444.

6. Danese S., Papa A., Saibeni S., Repici A., Malesci A., Vecchi M. In-

flammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 174-186.

7. Miehsler W., Reinisch W., Valic E., Osterode W., Tillinger W., Feichtenschlager T., Grisar J., Machold K., Scholz S., Vogelsang H., Novacek G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 542-548.

8. 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. — № 6 (10).

9. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management March 2008 (Vol. 2, № 1, p. 24–62) S. P. L. Travis, E. F. Stange, M. Lémann, T. Oresland, W. A. Bemelman, Y. Chowers, J. F. Colombel, G. D'Haens, S. Ghosh, P. Marteau, W. Kruis, N. J. McC. Mortensen, F. Penninckx, M. Gassull, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

10. Zitomersky N. N., Verhave M., Trenor C. C. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention // *Inflamm. Bowel Disease.* — 2011. — № 17 (1). — P. 458-470.