

Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом

Светлана Афанасьевна Болдуева, Ирина Васильевна Ярмош*,
Алена Николаевна Долинова, Земфира Георгиевна Калоева,
Мargarита Юрьевна Серкова, Вера Михайловна Аврамова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

В статье представлено клиническое наблюдение впервые выявленной наследственной тромбофилии, осложнившейся образованием тромба в полости правого желудочка, у пациента 40 лет с впервые диагностированным язвенным колитом.

Несмотря на стандартную медикаментозную терапию язвенного колита у больного длительно сохранялась лихорадка. При поиске других причин лихорадки в полости правого желудочка при трансторакальной эхокардиографии было выявлено образование. Проводилась дифференциальная диагностика между вегетацией и тромбом. Ввиду высокой вероятности инфекционного эндокардита была начата антибактериальная терапия. Присоединение тромбоза глубоких вен голени и общей подвздошной вены потребовали исключения тромбофилии. При молекулярно-генетическом исследовании было выявлено гетерозиготное носительство мутаций в генах фактора V Лейдена, фибриногена, тромбоцитарного рецептора для коллагена, ингибитора активатора плазминогена типа I. Тромбофилия и неэффективность антибактериальной терапии склонили к мнению о наличии в полости правого желудочка тромба, а не вегетации. На фоне продолжавшегося лечения язвенного колита была начата антикоагулянтная терапия и отменены антибиотики, в результате чего удалось достичь ремиссии язвенного колита, регресса явлений венозного тромбоза и полного растворения тромба в полости правого желудочка.

При язвенном колите имеется риск развития венозных тромбозов, который возрастает при наличии наследственной тромбофилии.

Ключевые слова: язвенный колит, тромбоз, правый желудочек, наследственная тромбофилия, антикоагулянты.

Для цитирования: Болдуева С.А., Ярмош И.В., Долинова А.Н., Калоева З.Г., Серкова М.Ю., Аврамова В.М. Клинический случай осложненной тромбофилии у пациента с язвенным колитом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(5):737-741. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-11

Clinical Case of Complicated Thrombophilia in a Patient with Ulcerative Colitis

Svetlana A. Boldueva, Irina V. Yarmosh*, Alena N. Dolinova, Zemfira G. Kaloeva, Margarita Ju. Serkova, Vera M. Avramova
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

This article presents the clinical observation of hereditary thrombophilia, complicated by the formation of a thrombus in the cavity of the right ventricle, in a 40-year-old patient with first diagnosed ulcerative colitis.

Despite the standard drug therapy, the patient had a persistent fever. Transthoracic echocardiogram revealed a formation in the right ventricle. A differential diagnosis was made between the vegetation and thrombus. Due to the high risk of infective endocarditis, the antibacterial therapy was started. The addition of deep vein and common iliac vein thrombosis required the exclusion of thrombophilia. Molecular genetic testing allowed to diagnose hereditary thrombophilia: heterozygous carriage of mutations in the genes of factor V Leiden, fibrinogen, platelet receptor for collagen, plasminogen activator inhibitor I. The diagnosis of thrombophilia and ineffectiveness of antibacterial therapy led to the conclusion that there was a thrombus in the right ventricle. The treatment of ulcerative colitis was continued. At the same time, anticoagulant therapy was started, and antibiotics were canceled. As a result, clinical remission of ulcerative colitis, regression of venous thrombosis and complete dissolution of the thrombus in the cavity of the right ventricle were achieved.

Ulcerative colitis may be complicated by venous thrombosis and hereditary thrombophilia increases this risk.

Keywords: ulcerative colitis, thrombosis, right ventricle, hereditary thrombophilia, anticoagulants.

For citation: Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Dolinova A.N., Kaloeva Z.G., Serkova M.J., Avramova V.M. Clinical Case of Complicated Thrombophilia in a Patient with Ulcerative Colitis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):737-741. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-11

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yarmosh06@mail.ru

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки на фоне генетической предрасположенности. ЯК встречается во всех возрастных группах, но основной пик приходится на возраст 20-40 лет. Заболеваемость ЯК воз-

растает с каждым годом во всем мире [1,2]. У значительной части больных ЯК могут обнаруживаться внекишечные проявления, в том числе – тромбоз периферических вен и тромбоз эмболия легочной артерии, частота которых по данным литературы варьирует от 1,7% до 39% [3].

Описание клинического случая

Мужчина Ф. 40 лет с установленным диагнозом язвенного колита (левостороннее поражение, сред-

Received/Поступила: 14.11.2019

Accepted/Принята в печать: 21.04.2020

нетяжелая атака, гормонозависимая форма) был переведен из гастроэнтерологического отделения СЗГМУ им. И.И. Мечникова в кардиологическое с подозрением на инфекционный эндокардит (ИЭ).

Жалобы больного при поступлении: лихорадка до 38°C, общая слабость, повышенная потливость, плохой аппетит, постоянные ноющие боли внизу живота, стул до 7-8 р/сут с примесью слизи и крови, ложные позывы на дефекацию, боли в коленных суставах, снижение веса на 10 кг за 2 мес.

Анамнез заболевания. За три месяца до настоящей госпитализации пациент стал отмечать боли в нижних отделах живота, послабление и учащение стула (до 15 р/сут) с примесью крови, повышение температуры тела до 39°C. На основании фиброколоноскопии с биопсией был верифицирован диагноз впервые выявленного ЯК. На фоне лечения глюкокортикостероидами, препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), антибиотиками отмечалась некоторая положительная динамика синдрома колита, однако сохранялась лихорадка до 38,5°C, в связи с чем больной был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. По результатам обследования был подтвержден диагноз ЯК: по данным фиброколоноскопии (сигмоидоскопии) выявлялись микроабсцессы, сливные эрозии под фибрином до 0,6 см, псевдополипы до 0,5 см, а также контактная и спонтанная кровоточивость. В лабораторных анализах крови обращали на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз $16,6 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 10%, токсическая зернистость нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 44 мм/ч, гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 128 г/л), тромбоцитоз $498 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок (СРБ) 73,62 мг/л (норма до 5 мг/л). Общий анализ мочи без значимых отклонений от нормы. В копрограмме – лейкоциты и эритроциты в большом количестве, слизь. По результатам дообследования была исключена антибиотик-ассоциированная диарея. Пациенту были назначены глюкокортикостероиды *per os* и внутривенно, препарат 5-АСК *per os* и ректально, метронидазол, рифаксимин, однако на фоне проводившегося лечения сохранялись колитический синдром и лихорадка, длительность и выраженность которой требовали исключения других очагов инфекции. Повторные посевы крови и мочи роста не дали. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии органов грудной клетки патологии не было выявлено. При трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в полости правого желудочка (ПЖ) было визуализировано подвижное образование неоднородной структуры с нечеткими контурами, размерами 25×10 мм, фиксированное на ножке к септальной створке (тромб? вегетация?), давление в легочной артерии было нор-

мальным (рис. 1). При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) нижних конечностей признаков текущего или перенесенного тромбоза не было. Учитывая наличие общевоспалительного синдрома и результатов ЭхоКГ не представлялось возможным исключить диагноз ИЭ с поражением трикуспидального клапана, в связи с чем больной был переведен в кардиологическое отделение.

Анамнез жизни. Наследственный, аллергологический, эпидемиологический анамнезы без особенностей. Перед началом заболевания у больного имел место сильный психоэмоциональный стресс, связанный с работой.

В кардиологическом отделении при объективном осмотре: состояние пациента средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Рост 168 см, вес 69 кг (индекс массы тела 24,5 кг/м²). Кожные покровы бледные, влажные. Температура тела 37,8°C. На спине, передней поверхности грудной клетки и плеч мелкоточечная сыпь с элементами шелушения без видимых расчесов. Периферических отеков нет. АД 110/70 мм рт.ст. Пульс 87/мин, ритмичный, слабого наполнения, не напряжен. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологических шумов нет. Дыхание над всей поверхностью легких жесткое, хрипов нет. Язык обложен белым налетом. Живот вздут, при пальпации мягкий, болезненный в околопупочной области, гипогастрии, боковых отделах, больше слева. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Поколачивание по поясничной области безболезненное.

В лабораторных анализах крови при поступлении в кардиологическое отделение: лейкоциты $9,1 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы $6,2 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 111 г/л, СРБ 44,08 мг/л, СОЭ 50 мм/ч. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, ЧСС 83/мин.

Для уточнения характера образования в полости ПЖ больному была выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, но в ходе консилиума единого мнения получено не было. Выполнена магниторезонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (гадолиний). Заключение МРТ: картина подвижного образования в полости ПЖ: вегетация? тромб представляется менее вероятным (рис. 2).

В связи с неясным диагнозом, потенциально опасным для жизни больного, был проведен консилиум в составе кардиологов, кардиохирургов, гастроэнтерологов и клинических фармакологов. Ввиду того, что диагноз ИЭ у лихорадящего больного с очагами инфекции в толстой кишке исключить было нельзя, принято решение об антибактериальной терапии ИЭ *ex juvantibus*. Были назначены цiproфлоксацин и ванкомицин в лечебных дозах внутривенно (препараты пенициллинового ряда могли ухудшить течение ЯК), продолжен прием метронидазола, рифаксимин был

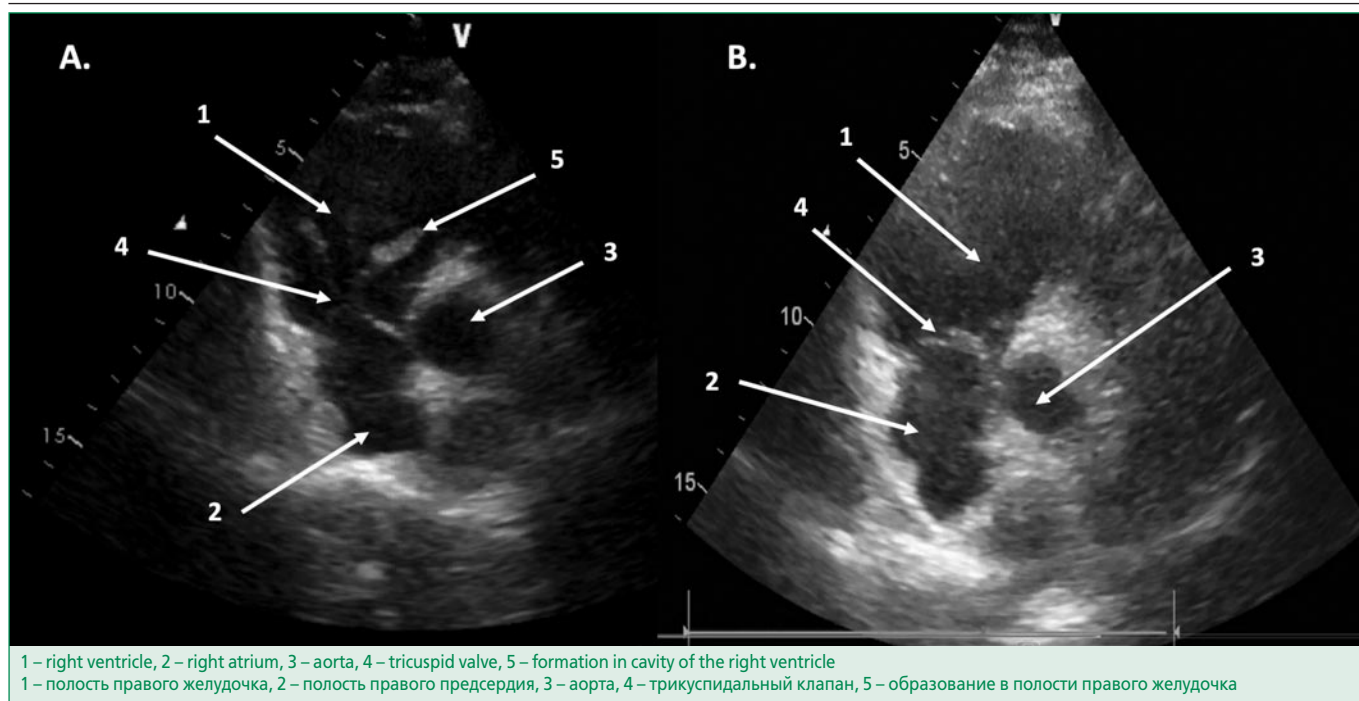


Figure 1. Echocardiography of the patient F.

A. In the hospital before treatment (formation in cavity of the right ventricle)

B. 1 month after discharge from the hospital (formation in cavity of the right ventricle is absent)

Рисунок 1. Эхокардиография пациента Ф.

A. В стационаре до начала лечения (образование в полости правого желудочка)

B. Через 1 месяц после выписки из стационара (образования в полости правого желудочка нет)

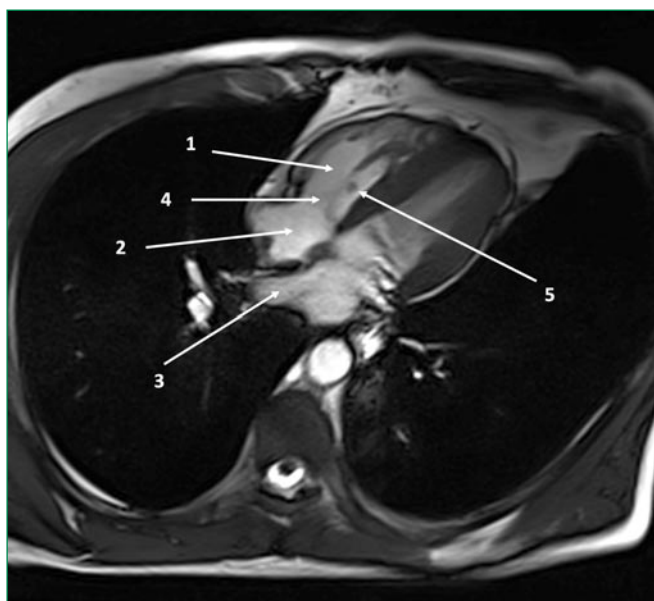


Figure 2. Formation in cavity of the right ventricle with MRI with contrast in patient F

Рисунок 2. Образование в полости правого желудочка при МРТ с контрастированием у больного Ф

отменен. Для профилактики тромбоэмболических осложнений, несмотря на кровь в стуле, больному был также назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) – фраксипарин 2500 ЕД 2 р/сут. В связи с нарастанием анемии и кровянистых выделений с калом через пять дней фраксипарин был отменен. Через два дня после отмены НМГ у больного появилась боль и увеличение в объеме (+3 см) правой голени. При повторной УЗДГ вен нижних конечностей были выявлены свежие тромботические массы в просвете глубоких вен правой голени без подвижных фрагментов с участками пристеночного кровотока. При компьютерной томографии органов брюшной полости выявлена картина воспалительных изменений нисходящего отдела толстой кишки и признаки неокклюзирующего тромбоза общей подвздошной вены справа. Пациенту была назначена внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) в лечебной дозе, поддерживающей уровень активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы. Принимая во внимание развившийся синдром венозных тромбозов, было выполнено молекулярно-генетическое исследование на предмет наследственной тромбофилии, выявлено гетерозиготное носительство мутаций в нескольких генах: фактора V Лейдена, фибриногена, тромбоцитарного рецептора для коллагена, ингибитора активатора плазминогена типа I.

Доказанный факт наследственной тромбофилии, а также неэффективность многокомпонентной антибиотикотерапии в течение двух недель (сохранение лихорадки до 37,7°C, признаки воспаления по анализам крови) изменили представление в пользу тромба в полости ПЖ, а не вегетации. В связи с этим метронидазол и ванкомицин были отменены, оставлен только ципрофлоксацин в сниженной дозе *per os*, продолжено лечение антикоагулянтами. Через пять дней инфузии НФГ под контролем АЧТВ при отсутствии геморрагических осложнений начат перевод пациента на прием варфарина. При достижении целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0) на 7,5 мг варфарина в сутки НФГ был отменен.

В дальнейшем наблюдалась постепенная положительная динамика явлений колита и общевоспалительного синдрома (лейкоцитарная формула и СРБ пришли к норме, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, а затем нормализовалась), повысился уровень гемоглобина до 117 г/л, симптомы тромбоза не рецидивировали.

При контрольной ЭхоКГ через 3 нед лечения антикоагулянтами наблюдалось отчетливое уменьшение в размерах образования в ПЖ до 17×6 мм, в связи с чем сомнения в диагнозе исчезли. Пациент был выписан под амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога и гематолога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием варфарина в подобранной дозе под контролем МНО, препарата 5-АСК внутрь и местно в прежней дозе, постепенной отмены глюкокортикостероидов. При осмотре через 1 мес после выписки пациент продолжал придерживаться данных рекомендаций. За прошедшее время самочувствие не ухудшилось. На контрольной ЭхоКГ тромб в полости ПЖ не визуализировался (рис. 1). При УЗДГ вен нижних конечностей наблюдались признаки перенесенного тромбоза в глубоких венах голени с незначительной пристеночной реканализацией. Пациенту были рекомендованы прием варфарина на неопределенно долгий срок под контролем МНО (целевой диапазон 2,0-3,0), наблюдение у гематолога и гастроэнтеролога.

Обсуждение

В клинической картине у пациента Ф. первоначально наблюдались два основных синдрома: колитический и общевоспалительный. Диагноз ЯК не вызывал сомнений, однако сохранявшаяся в течение нескольких месяцев лихорадка, несмотря на стандартную медикаментозную терапию основного заболевания, требовала поиска другой причины. При трансторакальной эхокардиографии было выявлено образование в ПЖ, потребовавшее проведения дифференциальной диагностики между вегетацией и тромбом. С этой целью

выполнены чреспищеводная Эхо-КГ и МРТ сердца с контрастированием, которые не разрешили ситуацию. Ввиду высокой вероятности ИЭ у длительно лихорадящего больного с очагами инфекции в толстой кишке, с одной стороны, и отсутствия источника тромбообразования в венах нижних конечностей с другой, была начата антибактериальная терапия ИЭ *ex juvantibus* [4]. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений в профилактической дозе были назначены НМГ, от которых пришлось отказаться из-за нарастания примеси крови в стуле и анемии. Представление о большом поменялось после присоединения симптоматики тромбоза глубоких вен голени, выявленного тромбоза общей подвздошной вены и результатов молекулярно-генетического исследования, убедительно доказавшего наличие наследственной тромбофилии (лейденовская мутация и др.). На данном этапе лечения больного мы пришли к заключению, что при имевшихся у пациента венозных тромбозах на фоне наследственной тромбофилии образование в ПЖ, скорее всего, является тромбом, а не вегетацией. Об этом также свидетельствовала неэффективность проводимой в течение 2-х нед многокомпонентной антибактериальной терапии: пациент продолжал лихорадить, сохранялись признаки общевоспалительного синдрома. Основные антибиотики (за исключением ципрофлоксацина *per os*) были отменены, и продолжена внутривенная антикоагулянтная терапия НФГ, начатая сразу после выявления тромбоза вен нижних конечностей и малого таза [5]. Затем больной был переведен на варфарин с поддержанием МНО на целевом уровне 2,0-3,0, продолжено лечение ЯК. Постепенно состояние пациента улучшалось, через 3 нед удалось достичь клинической ремиссии язвенного колита, регресса явлений венозного тромбоза и уменьшения размеров тромба в ПЖ, который через месяц после выписки при контрольной ЭхоКГ не визуализировался.

Таким образом, особенностями описанного клинического наблюдения являются трудности дифференциальной диагностики имевшегося образования в ПЖ, сложности принятия решения о тактике лечения больного с потенциально жизнеугрожающими состояниями, а также проблемы как с антибактериальным, так и антикоагулянтным лечением пациента с ЯК в стадии обострения.

По данным литературы ЯК рассматривается как независимый фактор риска развития венозных тромботических и тромбоэмболических событий. Известно, что воспаление при ЯК приводит к изменениям в системе гемостаза: увеличению прокоагулянтных факторов и снижению фибринолитической активности, что при наличии генетической предрасположенности способствует манифестации тромбофилии [3,6,7]. Частота встречаемости тромбоза периферических вен и тром-

боэмболии легочной артерии у больных ЯК больше в три раза по сравнению со здоровым населением, а при наличии у этих пациентов наследственных факторов риска, например, мутации фактора V Лейдена, риск тромботических событий возрастает в пять раз [3,8,9]. Описаний случаев тромбообразования в полости ПЖ при ЯК в имеющейся литературе нам найти не удалось.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при хронических воспалительных заболеваниях толстой

кишки нередко развиваются тромботические осложнения, и в этих случаях следует исключать наследственную тромбофилию, которая увеличивает риск их развития и тяжесть [6].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Halif I.L., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologija (Coloproctology)*. 2017;1(59):6-30 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1(59):6-30].
2. Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Latarija Je.L., et al. The experience of implementing the federal register of patients with inflammatory bowel disease in St. Petersburg. *Farmateka*. 2017;55:56-9 (In Russ.) [Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;55:56-9].
3. Khlynova O.V., Tuev A.V., Vasilets L.M., Kuznetsova E.S. Diseases of the cardiovascular system and inflammatory bowel disease: comorbidity or polymorbidity? *Permskij Medicinskij Zhurnal*. 2017;34(2):94-100 (In Russ.) [Хлынова О.В., Туев А.В., Василец Л.М., Кузнецова Е.С. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? *Пермский Медицинский Журнал*. 2017;34(2):94-100].
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319.
5. Bokeri L.A., Zatevahin I.I., Kirienko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolic events (VTE). *Flebologija. (Phlebology)*. 2015; 9(4):3-52 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4):3-52].
6. Yuhara H., Steinmaus C., Corley D., et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):953-62. DOI:10.1111/apt.12294.
7. Tsiolakidou G, Koutroubaki I.E. Thrombosis and inflammatory bowel disease—the role of genetic risk factors. *World J. Gastroenterol*. 2008;14:4440–4. DOI:10.3748/wjg.14.4440.
8. Ando K., Fujiya M., Nomura Y., et al. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Intest Res*. 2018;16(3):416-25. DOI:10.5217/ir.2018.16.3.416.
9. Fadeeva N.A., Donchenko I.A., Knjazev O.V., et al. A clinical case of hereditary thrombophilia in a patient with ulcerative colitis. *Al'manah Klinicheskoi Mediciny*. 2017;45(5):423-8 (In Russ.) [Фадеева Н.А., Донченко И.А., Князев О.В., и др. Клинический случай наследственной тромбофилии у больной язвенным колитом. *Альманах Клинической Медицины*. 2017;45(5):423-8]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-5-423-428.

About the Authors:

Svetlana A. Boldueva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Irina V. Yarmosh – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Alena N. Dolinova – Resident, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Zemfira G. Kaloeva – MD, Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant, Chair of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Nutrition, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Vera M. Avramova – MD, Head of Gastroenterology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Сведения об авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Ярмош Ирина Васильевна – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Долинова Алена Николаевна – клинический ординатор, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Калоева Земфира Георгиевна – врач, отделение функциональной диагностики, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Серкова Маргарита Юрьевна – к.м.н., ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Аврамова Вера Михайловна – зав. гастроэнтерологическим отделением, СЗГМУ им. И.И. Мечникова