

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-101-104

Синдром Бадда-Киари у молодой женщины с тромбофилией и хроническим миелопролиферативным заболеванием

Ермолова Т. В.¹, Котив Б. Н.³, Олейник В. В.², Юхнова О. О.¹¹ ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия² СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия³ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Budd-Chiari syndrome at the young woman with thrombophilia and myeloproliferative disease

T. V. Ermolova¹, B. N. Kotiv³, V. V. Oleinik², O. O. Yukhnova¹¹ FGBOU "North-western state medical university named after I. I. Mechnikov", St.-Petersburg, Russia² GBUZ "City Multi-profile Hospital 2", St.-Petersburg, Russia³ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St.-Petersburg, Russia

Для цитирования: Ермолова Т. В., Котив Б. Н., Олейник В. В., Юхнова О. О. Синдром Бадда-Киари у молодой женщины с тромбофилией и хроническим миелопролиферативным заболеванием. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 101–104. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-101-104

For citation: Ermolova T. V., Kotiv B. N., Oleinik V. V., Yukhnova O. O. Budd-Chiari syndrome at the young woman with thrombophilia and myeloproliferative disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 101–104. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-101-104

Ермолова Татьяна Владиславовна, доцент кафедры факультетской терапии

Котив Богдан Николаевич, Заместитель начальника академии по учебной и научной части

Олейник Василий Васильевич, Профессор кафедры хирургических болезней с курсом колопроктологии; Заведующий отделением общей хирургии

Юхнова Ольга Олеговна, Клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии

Tatiana V. Ermolova, Ass. Professor of Faculty Therapy Department; Scopus Author ID: 57199607813, ORCID: 0000-0002-2489-602X

Bogdan. N. Kotiv, Deputy Head for educational and medical work, Professor; Scopus Author ID: 6506496434, ORCID: 0000-0001-5609-0517

Vasilii V. Oleinik, Head of the Surgical Department; Professor of Department of Surgical Diseases and Coloproctology

Olga O. Yukhnova, postgraduate resident of Department of Anesthesiology and Intensive Care

✉ Corresponding author:

Ермолова

Татьяна Владиславовна

Tatiana V. Ermolova

t.v.ermolova@mail.ru

Резюме

Актуальность. В клинике различных заболеваний (особенно гематологических) синдром Бадда-Киари занимает значимое место. Возникновение нарушения кровотока в системе воротной вены может быть манифестацией и единственным симптомом, проявляющим себя в ряде заболеваний. Учитывая быстрое развитие портальной гипертензии, данный синдром требует быстрой диагностики и своевременно начатых лечебных мероприятий, а также проведения комплексного обследований для выявления этиологической причины синдрома Бадда-Киари.

Цель: в данной работе продемонстрирован клинический случай пациентки с синдромом Бадда-Киари, необычным течением и сочетанием этиологических факторов, приведших к нему.

Материалы и методы. В качестве материалов использовались данные из истории болезни пациентки, находившейся на лечении на отделении общей хирургии городской многопрофильной больницы № 2, клиники госпитальной хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург.

Полученные результаты. Из анамнеза известно, что у пациентки через 3 месяца после родов развился выраженный асцит, по поводу которого безуспешно обследовалась у гинекологов для исключения опухоли яичников. Затем в ходе проведения лабораторно-инструментальных исследований был поставлен окончательный диагноз синдрома Бадда-Киари (тромбоз интрапеченочного отдела нижней полой вены в фазе частичной реканализации) на фоне хронического миелопролиферативного заболевания и генетически детерминированной тромбофилии.

Выводы. Как показывает данный случай, при развитии нецирротической портальной гипертензии необходимо исключить тромбозы сосудов печени, при выявлении которых рекомендовать проведение комплексного обследования для исключения всех причин данного тромбоза (генетический анализ на тромбофилию, антифосфолипидный

синдром, Jak-2 v617f для исключения миелофиброза и полицитемии, обследование на онкопатологию). Манифестацией и единственным симптомом тромбофилии и идиопатического миелофиброза может быть остро возникший синдром Бадда-Киари, который требует комплексного медикаментозного и хирургического лечения, дальнейшего наблюдения и в особенности лечения причинных заболеваний.

Ключевые слова: синдром Бадд-Киари, миелофиброз, тромбофилия, нецирротическая портальная гипертензия

Summary

In the clinic of various diseases (especially hematological) Budd-Chiari syndrome occupies a significant place. The occurrence of blood flow disorders in the portal vein system can be a manifestation and the only symptom that manifests itself in a number of diseases. Given the rapid development of portal hypertension, this syndrome requires rapid diagnosis and timely initiated therapeutic measures, as well as comprehensive research to identify the etiological cause of Budd-Chiari syndrome.

Objectives: In this paper we demonstrated a clinical case of a young patient with Budd-Chiari syndrome, an unusual course and a combination of etiological factors.

Materials and methods. Data from the medical history of the patient who was on treatment at the surgical department of the City Multi-profile Hospital № 2, Military-medical Academy St. Petersburg were used as materials.

Result. The patient developed severe ascites 3 months after delivery, for which she was unsuccessfully examined by gynecologists to exclude ovarian tumors. Then, in the course of laboratory and instrumental studies, a final diagnosis was made of Budd-Chiari syndrome (thrombosis of the intrahepatic part of the inferior vena cava in the phase of partial recanalization against the background of chronic myeloproliferative disease and genetically determined thrombophilia).

Conclusion: As this case shows, in the development of non-cirrhotic portal hypertension, it is necessary to exclude hepatic thrombosis, in the detection of which it is recommended to conduct a comprehensive examination to exclude all causes of this thrombosis (genetic analysis for thrombophilia, antiphospholipid syndrome, Jak-2 v617f for exclude polycythemia and myelofibrosis, examination for cancer pathology). Manifestation and the only symptom of thrombophilia and idiopathic myelofibrosis may be acute Budd-Chiari syndrome, which requires complex medical and surgical treatment, further observation and especially treatment of causal diseases.

Keywords: Budd-Chiari syndrom, myelofibrosis, thrombophilia, non-cirrhotic portal hypertension

Введение

Заболевания сосудов печени являются нечастой, но важной проблемой гепатологии во всем мире. Большинство этих заболеваний характеризуется нецирротической портальной гипертензией, связанной с высокой заболеваемостью и смертностью. Поэтому своевременная диагностика данной патологии способствует оптимизации прогноза у пациентов. Основные заболевания сосудов печени: синдром Бадд-Киари, нецирротический тромбоз воротной вены, идиопатическая портальная гипертензия, синдром обструкции синусоидов, мальформации сосудов печени при наследственной геморрагической телеангиэктазии и тромбоз воротной вены при циррозе.

Синдром Бадд-Киари – это обструкция (тромбоз) печеночных вен, начиная от печеночных венул до места впадения нижней полой вены в правое предсердие, которая приводит к нарушению оттока крови из печени, вызывая нецирротическую портальную гипертензию. Обструкции оттока из печени, связанные с заболеваниями сердца, перикарда или синдром синусоидальной обструкции (SOS) исключены из этого определения [1,2]. Развитие данного синдрома в основном связано с гематологическими расстройствами (миелопролиферативные заболевания, ночная пароксизмальная гемоглобинурия,

тромбофилия), со злокачественными новообразованиями, другими причинами (беременность, лекарственные препараты, инфекции), на фоне цирроза печени, у ряда больных никаких сопутствующих заболеваний диагностировать не удается (идиопатический синдром Бадда-Киари) [3]. Синдром Бадд-Киари делится на первичный, вызванный тромбозом в отсутствие сдавления объемными образованиями, прорастанием злокачественной опухоли или паразитарными заболеваниями, и вторичный (при наличии этих патологий). При синдроме Бадда-Киари венозная обструкция, способствуя нарастанию давления в синусоидальных пространствах, приводит к нарушению венозного кровотока в системе портальной вены, портальной гипертензии и морфологическим изменениям в ткани печени, ишемии и некрозу гепатоцитов. Это может приводить к центрлобулярному фиброзу, узловой регенеративной гиперплазии и/или циррозу. Нарушение венозного кровотока приводит к гепатомегалии, способствуя растяжению капсулы печени и возникновению болей. У 9–20% больных синдромом Бадда-Киари возникает тромбоз воротной вены [4].

Клиническая картина неоднородна и колеблется от отсутствия симптомов до молниеносной

печеночной недостаточности. Бессимптомное течение часто ассоциируется с наличием больших печеночных венозных коллатералей [1]. При острой обструкции печеночных вен внезапно появляются рвота, интенсивные боли в эпигастриальной области и в правом подреберье (вследствие набухания печени и растяжения глассоновой капсулы), отмечается желтуха. При острой форме симптомы заболевания возникают внезапно и носят выраженный характер с быстрым прогрессированием. Болезнь быстро прогрессирует, в течение нескольких дней развивается признаки нецирротической портальной гипертензии. Самым грозным проявлением fulminантной формы является печеночно-клеточная недостаточность, которая проявляется нарушением синтеза белка, факторов коагуляционного гемостаза и снижением дезинтоксикационной функции печени, что может привести к летальному исходу. Диагноз устанавливается на основании выявления обструкции печеночного венозного оттока. Исследование первой линии – доплерография, которая имеет диагностическую чувствительность более чем 75% [1], ФГДС. Если не доступно УЗИ, выполненное опытным специалистом, МРТ и КТ используются для подтверждения диагноза. При обращении пациента асцит присутствует у 83% больных, гепатомегалия у 67%, боли в животе у 61%, варикозное расширение вен пищевода у 58% и желудочно-кишечные кровотечения у 5% [5]. Для исключения гематологических

заболеваний, как нередкой причины развития синдрома Бадда-Киари, необходимо проводить ряд исследований (клинический анализ крови, генетические анализы на тромбофилию, антитела к фосфолипидам, миелопролиферативные заболевания (мутация JAK-2 V617F) [3]. Необходимо исключить злокачественные заболевания. Лечение синдрома Бадда-Киари проводится только в стационаре медикаментозными и хирургическими методами. В основе терапии лежит лечение портальной гипертензии (лечение асцита, лигирование вен пищевода), антикоагулянтная терапия (назначение низкомолекулярного гепарина 5–7 дней в сочетании с бессрочным назначением непрямых антикоагулянтов с поддержанием МНО 2.0–3.0), опыт применения тромболитических препаратов ограничен [1,6]. В ряде случаев может применяться баллонная ангиопластика и стентирование, трансъюгулярное порто-системное шунтирование (TIPS), наложение сосудистых анастомозов (портокавальный, спленоренальный) [7]. У больных с синдромом Бадда-Киари, которые длительное время остаются без лечения, прогноз неблагоприятный, смерть наступает в результате прогрессирующей печеночной недостаточности в период от 3-х месяцев до 3-х лет с момента постановки диагноза. [6]. Трансплантация печени показана при остром течении синдрома Бадда-Киари или при хроническом течении с развитием цирроза печени [8].

Клинический случай

Пациентка П. 28 лет, поступила в Городскую многопрофильную больницу № 2 Санкт-Петербурга с жалобами на слабость, увеличение в объеме живота, дискомфорт в правом подреберье, потерю массы тела до 2–3 кг за 1 месяц, снижение аппетита, снижение количества мочи. Из анамнеза известно, что 3 месяца назад родила ребенка, беременность и роды протекали нормально, без осложнений. Пациентка отмечает, что в одном анализе крови были незначительно повышены тромбоциты. Данные жалобы появились в течение последнего месяца, обратилась к терапевту, была направлена на обследование к гинекологу для исключения опухоли яичников. Диагноз был исключен. Пациентка самотеком поступила на хирургическое отделение ГМПБ № 2, где находилась 2 недели. При осмотре был выявлен значительный асцит, расширение сосудистой сети на передней брюшной стенке, субиктеричность кожных покровов. По данным клинического анализа крови выявлялся лейкоцитоз 11.7×10^9 л, тромбоцитоз 698×10^9 л. В биохимическом анализе крови: повышение билирубина 31.2 мкмоль/л за счет прямой фракции, ГГТП 120 Ед, АЛТ 135 Ед/л, АСТ 62 Ед/л, отмечалось снижение ПТИ до 51%, удлинение АЧТВ до 32.7 сек, МНО 1.33, Д-димер 596. МРТ органов брюшной полости, заключение: Асцит. Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. С наибольшей вероятностью выявленные изменения соответствуют синдрому Бадда-Киари. Пациентка была проконсультирована

гепатологом-гастроэнтерологом, заключение: Синдром Бадда-Киари (тромбоз печеночных вен)? Тромбофилия? Миелопролиферативное заболевание? Рекомендовано проведение триплексного исследования нижней полой вены, печеночных вен, воротной вены, генетический анализ на тромбофилию, JAK-2 v617F. Проведено УЗИ сосудов печени: нижняя полая вена проходима, расширена, диаметр 21 мм, кровоток затруднен. Селезеночная вена диаметром 8,7 мм, кровоток затруднен. Воротная вена диаметром 9 мм, проходима просвет свободный, кровоток антеградный, линейная скорость кровотока 16 см/сек. Печеночные вены лоцируются в проксимальном отделе на протяжении 3,5 см, далее кровоток по печеночным венам не картируется. Лоцируются левая, средняя и правая печеночная вена, просвет сужен неравномерно до 2–5 мм, кровоток по типу реканализированного (печеночные вены сдавлены?). Лоцируются портокавальные анастомозы. Заключение: Тромбоз печеночных вен, нижней полой вены с синдромом Бадда-Киари в фазе частичной реканализации и формирующегося коллатерального кровотока. Пациентке назначены непрямые антикоагулянты (варфарин), лечение печеночной энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности (дюфалак, гепа-мерц), асцита (верошпирон). На фоне лечения состояние пациентки улучшилось – уменьшился асцит, проявления печеночной энцефалопатии, улучшились печеночные тесты (АЛТ, АСТ, билирубин).

Анализ на Jak-2 оказался положительным, генетический анализ на тромбофилию был в работе. Для дальнейшего хирургического лечения пациентка была направлена в клинику госпитальной хирургии ВМедА им. С.М. Кирова, где была выполнена каваграфия с манометрией. Заключение: Субокклюзия внутрипеченочного отдела нижней поллой вены. Множественные забрюшинные кава-кавальные коллатерали. Кавальная гипертензия. Была заподозрена, а в дальнейшем подтверждена тромбофилия. Исследование крови для выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбоза выявило мутации в генах протромбина, фактора Лейдена и факторов свертывания крови – F2, F5, F7, F13A1, FGB, Serpine 1 (PAI-1), ITGA2-a2, ITGB3-b. Консультирована гематологом ВМедА, была проведена трепанобиопсия костного мозга: Первичный миелофиброз, префибротическая стадия. Проведено повторное исследование крови на наличие мутации JAK-2. Была выявлена мутация V617F. В клинике было проведено консервативное лечение, направленное на уменьшение асцита и предотвращение развития рецидива тромбоза. А также проведена консультация хирургов по

поводу хирургического лечения (эндоваскулярное стентирование нижней поллой вены).

Окончательный диагноз пациентки: Идиопатический миелофиброз 2 стадия (мутация JAK-2 V617F). Тромбофилия, ассоциированная с полиморфизмом в генах протромбина, фактора Лейдена и факторов свертывания крови – F2, F5, F7, F13A1, FGB, Serpine1 (PAI-1, ITGA2-a2, ITGB3-b). Осложнения: Тромбоз интрапеченочного отдела нижней поллой вены с синдромом Бадда-Киари в фазе частичной реканализации и формирующегося коллатерального кровотока на фоне сдавления за счет фиброзно-узловых изменений печени. Флотирующий тромб подпеченочного отдела нижней поллой вены. Субкомпенсированная портальная гипертензия. Гепатомегалия. Диуретикоконтролируемый асцит. При выписке: состояние стабильное, асцит купирован, подобрана доза антикоагулянтов (варфарин). Было принято решение отказаться от стентирования НПВ в связи с наличием сложной гематологической патологии. Начато лечение миелофиброза (альфа-интерферон). Рекомендовано: диуретическая терапия (торасемид, верошпирон), Гепат-Мерц, лактулоза.

Выводы

1. Как показывает данный случай манифестацией и единственным симптомом тромбофилии и идиопатического миелофиброза может быть остро возникший синдром Бадда-Киари.
2. Синдром Бадда-Киари требует своевременной диагностики, комплексного медикаментозного и хирургического лечения, дальнейшего наблюдения и, в особенности, лечения вызвавших его

заболеваний: тромбофилии и идиопатического миелофиброза.

3. При развитии синдрома Бадда-Киари и других тромбозов сосудов печени необходим много-сторонний диагностический поиск причинного заболевания (клинический анализ крови, УЗИ сосудов печени, генетическое исследование на тромбофилию, Jak-2 v617f).

Литература | References

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016, vol. 64, pp.179–202.
2. Ludwig J., Hashimoto E., McGill D.B. et al. Classification of hepatic venous out-flow obstruction: ambiguous terminology of the Budd–Chiari syndrome. *Mayo Clin Proc*.1990; 65:51–55.
3. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC. et al. Myeloproliferative neoplasm in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*, 2012, no.120, pp.4921–4928. doi: 10.1182/blood-2011-09-376517.
4. Smalberg, J.H., Kruip, M.J., Janssen, H.L. et al. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Biol*.2011;31:485–493.
5. Darwish, M.S., Plessier, A., Hernandez-Guerra, M. et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*.2009;151:167–175.
6. Seijo S., Plessier A., Hoekstra J. et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*.2013, vol.57, no.5, pp.1962–1968.
7. Котив Б.Н., Алентьев С.А., Дзидзава И.И. и соавт. Эндоваскулярные вмешательства в комплексном лечении больных с синдромом Бадда-Киари. *Доктор.ру*, 2016, том 118, № 1, С. 104–110.
Kotiv B. N., Alentiev S. A., Dzindzava I. I. et al. Endovaskulyarnye vmeshatelstva v kompleksnom lechenii bolnyh s sindromom Badd-Chiari [Endovascular interventions in the complex treatment of patients with Budd-Chiari syndrome]. *Doctor.ru*, 2016, vol.118, no.1, pp.104–110.
8. Подымова С.Д. Сосудистые заболевания печени с нарушением венозного оттока: синдром Бадда-Киари и синдром синусоидальной обструкции. *Практическая медицина*, 2014, том 77, № 1, С. 30–34.
Podymova S. D. Sosudistye zabolevaniya pecheni s narusheniem venoznogo ottoka: sindrom Budd-Chiari i sindrom sinusoidalnoy obstrukcii [Vascular liver diseases with impaired venous outflow: Budd-Chiari syndrome and sinusoidal obstruction syndrome]. *Prakticheskaya medicina-Practical Medicine*, 2014, vol.77, no.1, pp.30–34.