

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-55-62

Тромбоз воротной вены — обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Лузина Е.В., Томина Е.В., Щаднева С.И., Ларева Н.В.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (Чита, Россия)

Portal vein thrombosis — a literature review and our own clinical observations

E. V. Luzina, E. A. Tomina, S. I. Shchadneva, N. V. Lareva

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Chita, Russia)

Для цитирования: Лузина Е.В., Томина Е.В., Щаднева С.И., Ларева Н.В. Тромбоз воротной вены — обзор литературы и собственные клинические наблюдения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;181(9): 55–62. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-55-62

For citation: Luzina E. V., Tomina E. A., Shchadneva S. I., Lareva N. V. Portal vein thrombosis — a literature review and our own clinical observations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 55–62. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-55-62

Лузина Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов; председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов

Томина Елена Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Щаднева Снежана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

Ларева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующая кафедрой терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Elena V. Luzina, MD, PhD, associate Professor of the Department of Therapy faculty of advanced training and professional retraining of specialists; Chairman of the TRANS-Baikal scientific society of gastroenterologists; ORCID: 0000-0002-8282-3056; eLibrary SPIN: 6748-9361

Elena A. Tomina, MD, PhD, assistant of the Department of Therapy faculty of advanced training and professional retraining of specialists; ORCID: 0000-0003-2423-666X

Snezhana I. Shchadneva, MD, PhD, associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology; ORCID: 0000-0003-1593-5565

Nataliya V. Lareva, MD, PhD, Professor, Vice-rector for research, Head of the Department of Therapy faculty of advanced training and professional retraining of specialists; ORCID: 0000-0001-9498-9216; eLibrary SPIN: 1228-6205

✉ *Corresponding author:*

Лузина Елена Владимировна
Elena V. Luzina
el.luz@list.ru

Резюме

Тромбоз воротной вены (ТБВ) — это частичная или полная окклюзия кровотока по воротной вене, возникающая вследствие наличия в ее просвете тромба. В настоящее время в клинике внутренних болезней ТБВ стал встречаться чаще. Причинами ТБВ может быть множество факторов, среди которых выделяют местные и системные. Системные факторы включают врожденные и приобретенные тромбофилии. К местным факторам относят воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания органов брюшной полости. Одной из наиболее вероятных причин ТБВ в настоящее время рассматривают цирроз печени.

В статье представлены данные литературы, клинические рекомендации по ведению пациентов с ТБВ при обсуждении трех собственных клинических наблюдений пациентов с ТБВ, причиной которого стали различные заболевания.

Ключевые слова: тромбоз воротной вены, тромбофилия, злокачественные новообразования, цирроз печени

Summary

The portal vein thrombosis (PVT) is a partial or complete occlusion of blood flow through the portal vein that occurs due to the presence of a blood clot in its lumen. Currently, PVT has become more common in the clinic of internal diseases. PVT can be caused by many factors, among which local and systemic. Systemic factors include congenital and acquired thrombophilia. Local factors include inflammatory, infectious, and oncological diseases of the abdominal organs. One of the most likely causes of PVT is currently being considered liver cirrhosis.

The article presents the literature data, clinical guidelines for managing patients with PVT in the discussion of three own clinical cases of patients with PVT, which were caused by various diseases.

Keywords: portal vein thrombosis, thrombophilia, malignant neoplasms, cirrhosis

Тромбоз воротной вены (ТВВ) – это частичная или полная окклюзия кровотока по воротной вене, возникающая вследствие наличия в ее просвете тромба. В процесс могут вовлекаться ее притоки. В настоящее время в клинике внутренних болезней ТВВ стал встречаться не так редко. По статистике распространенность ТВВ в популяции оценивают на уровне 0,7–1 случай на 100 000 человек [1]. Причинами ТВВ может быть множество факторов, среди которых выделяют местные или локальные и системные [1].

К локальным факторам относят:

- цирроз печени,
- злокачественные новообразования (гепатоцеллюлярная карцинома, аденокарцинома желудка, поджелудочной железы, холангиокарцинома, лимфома),
- абдоминальные инфекции,
- воспалительные заболевания брюшной полости (панкреатит, холецистит, холангит, аппендицит, перфорация язвы, дивертикулит, воспалительные заболевания кишечника),
- травмы портальной вены вследствие абдоминальных операций (холецистэктомия, спленэктомия, колэктомия, трансплантация печени) или травм брюшной полости

Системные факторы включают:

- наследственные тромбофилии (мутация Лейдена, мутация гена протромбина, дефицит естественных антикоагулянтов – антипротромбина, протеинов С и S, гипергомоцистеинемия),
- приобретенные тромбофилии (первичные миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром, беременность, гормональная терапия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)).

Сочетание двух и более врожденных или приобретенных протромботических факторов имеет место в 10% случаев ТВВ. Локальные и системные факторы зачастую комбинируются. По данным исследований протромботический агент обнаруживается у 36% больных с местным фактором риска [2]. Поэтому клинические рекомендации по заболеваниям сосудов печени, принятые Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2016 г., включают следующие положения [2]:

1. Необходимо обследовать пациентов с ТВВ на местные и системные протромботические факторы. Выявление одного фактора риска не освобождает от поиска других (A1).
2. Диагностический поиск включает выявление врожденных и приобретенных факторов склонности к тромбозу, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальную ночную гемоглобинурию и аутоиммунные заболевания (A1).
3. Необходимо обследовать пациентов на местные факторы риска, включая воспалительные заболевания и злокачественные новообразования брюшной полости (A1).
4. Скрининг на склонность к тромбозам должен включать протеин S, протеин С и уровень антипротромбина (АТ), лейденскую мутацию, вариант гена G20210A и антифосфолипидные антитела (АФА). При положительном результате на АФА анализ следует повторить через 12 недель (A1).

Отношение шансов (ОШ) развития ТВВ при наличии мутации Лейдена составляет 1,9, а мутации гена протромбина – 4,48 [1].

Примером развития ТВВ при системных нарушениях коагуляции может служить клинический случай пациентки Б., 35 лет, которая обратилась за медицинской помощью в мае 2015 г.

Молодую женщину впервые после стресса стали беспокоить периодически возникающие интенсивные боли тянущего характера в правых отделах живота, не связанные с приемом пищи или физической нагрузкой. Болевой синдром купировался приемом но-шпы, нестероидных противовоспалительных препаратов на короткий срок. В течение 3 недель симптоматика постепенно нарастала. На тот момент регистрировались незначительные отклонения в биохимическом анализе крови: АСТ 72,6 ед/л, АЛТ 75,6 ед/л, ГГТП 180 ед/л, щелочная фосфатаза 240 ед/л. При УЗИ отмечалась спленомегалия до 63 см². Состояние ухудшилось в конце февраля 2016 года, после перенесенной ОРВИ, по поводу которой лечилась эргофероном, колдрексом, терафлю. Стала отмечать увеличение в объеме живота, ноющие боли в правом подреберье, тошноту, кашицеобразный стул. При контрольном УЗИ органов брюшной полости и доплерографии (УЗДГ) гепато-лиенального кровотока выявлено расширение портальной и селезеночной вен, значительная спленомегалия (площадь 114 см²), асцит. Пациентка была госпитализирована в дежурный стационар, где диагностирован цирроз печени криптогенной этиологии, класс С по Чайлд-Пью. При сканировании печени выявлено уменьшение ее размеров, признаки цирроза, спленомегалия. Проведена биопсия печени. При морфологическом исследовании получена картина хронического гепатита неуточненной этиологии мягкого течения с незначительным порто-портальным фиброзом. Опираясь на данные морфологии, цирроз печени был исключен, и дальнейшая диагностика продолжилась в октябре 2016 года. При УЗДГ висцеральных сосудов в воротной и дистальном сегменте селезеночной вены были впервые выявлены гипоехогенные гетерогенные тромбомассы. Диаметр воротной вены на тот момент составлял 15 мм, стенки ее неоднородные (фиброз), имели место спленомегалия и асцит. На ФГДС впервые были обнаружены варикозно-расширенные вены (ВРВ) пищевода I степени. По данным лабораторных исследований регистрировалась нормоцитарная нормохромная анемия легкой степени, в биохимическом исследовании отклонений не было. Пациентке диагностирован ТВВ, подпеченочная портальная гипертензия (спленомегалия, асцит, гидроперикард, гидроторакс, варикозно-расширенные вены (ВРВ) пищевода I степени), синдром гиперспленизма (анемия легкой степени, тромбоцитопения). В коагулограмме протромбиновое время (ПВ) – 14,5 сек, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,33, активированное частичное протромбиновое время (АЧТВ) – 38,0 сек, протромбиновое время (ТВ) – 21,2, протромбиновый индекс (ПТИ) – 67%. Пациентке назначен ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки. Следующим этапом диагностики являлось определение причины тромбоза. С этой целью

больная была обследована на антифосфолипидные антитела, наследственную тромбофилию, миелопролиферативные заболевания. Из анамнеза жизни стало известно, что женщина в течение многих лет принимала комбинированные оральные контрацептивы.

В декабре 2016 года пациентка консультирована в Российском научном центре хирургии (РНЦХ) им. академика Б. В. Петровского. На основании факта тромбоза, повышения уровня суммарных АФА (IgG, IgM), волчаночного антикоагулянта выставлен диагноз: Тромбофилия: антифосфолипидный синдром. Тромбоз, кавернозная трансформация ствола, долевых ветвей воротной вены. Синдром внепеченочной портальной гипертензии: ВРВ пищевода и желудка 2 степени. Асцит. Был выявлен мутантный ген Jak-2V617F (гетерозигота), отмечалось снижение уровня протеина С до 41%. Пациентка постоянно получала ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки, бета-блокаторы, ингибиторы протонной помпы. Однако имело место усугубление ВРВ пищевода до 2–3 степени. В 2017–2018 г.г. пациентка находилась под наблюдением в научном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) гематологии г. Москвы. Выявленная мутация в гене Jak-2V617F в 5,8% клеток, морфологическая картина костного мозга в виде мегакариоцитарной гиперплазии позволили диагностировать эссенциальную тромбоцитемию. Назначена терапия гидроксимочевинной. Проведенное обследование выявило синдром гиперспленизма (анемия легкой степени (гемоглобин 97 г/л), тромбоцитопения до 52 тыс/мкл, лейкопения 3,82 тыс/мкл). Сохранялась гиперкоагуляция (повышение уровня Д-димера до 1137 нг/мл). Отмечена неполная реканализация вен портальной системы, однако сохранялась выраженная портальная гипертензия (ВРВ пищевода и желудка 2–3 степени, асцит, гидроторакс, спленомегалия). В апреле 2019 года пациентка находилась на стационарном лечении в НМИЦ гематологии, отделении орфанных заболеваний и консультирована директором, академиком РАН, д.м.н., профессором В. Г. Савченко. В результате динамической оценки клинической картины заболевания и морфологической картины костного мозга диагноз хронического миелопролиферативного заболевания был отвергнут и циторедуктивная терапия гидроксимочевинной отменена. Диагностирована приобретенная тромбофилия, внепеченочная портальная гипертензия в результате тромбозов воротной и селезеночной вен (спленомегалия, цитопения, асцит. ВРВ пищевода и желудка 2–3 степени).

В настоящее время женщина находится в удовлетворительном состоянии. При дуплексном сканировании висцеральных сосудов в апреле 2020 г. отмечаются признаки посттромбофлебитического синдрома воротной вены, диаметр которой составляет 9 мм с деформированным просветом за счет тяжей. Селезеночная вена расширена до 9 мм. Сохраняется спленомегалия (по УЗИ до 142 см²), гидроперитонеум, порто-кавальные анастомозы в эпигастральной области. Больная продолжает получать ривароксабан, верошпирон, карведилол, препараты железа.

Таким образом, у пациентки имел место тромбоз воротной и селезеночной вен, причиной которого стала приобретенная тромбофилия, ассоциированная с дефицитом протеина С, наличием АФА и волчаночного антикоагулянта. Триггерным фактором данного заболевания явилась стрессовая ситуация и длительный прием комбинированных оральных контрацептивов.

Мета-анализ частоты развития ТВВ на фоне тромбофилий показал, что дефицит АТ III обнаруживают в 3,9%, недостаточность протеина С – в 5,6%, протеина S – в 2,6%, мутация фактора V Leiden – в 3–6% случаев. АФА выявляются у 18–25% пациентов. Также можно выделить ряд других протромботических состояний, которые приводят к развитию ТВВ: ПНГ, антифосфолипидный синдром (АФС), гипергомоцистеинемия. По данным ряда авторов у 28–62% пациентов выявляется несколько протромботических состояний [3].

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), включающие истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию и первичный остеомиелофиброз, занимают первое место среди приобретенных системных тромбофилий, осложнившихся ТВВ. Эта патология характеризуется длительным бессимптомным течением и часто дебютирует тромбозами различной локализации, в том числе и портальной системы. О. Ozturc с соавт., ссылаясь на исследование D. Valla с соавт., показали, что латентная форма ХМПЗ была обнаружена у 58% больных ТВВ, при этом у 51% из них диагноз ХМПЗ был поставлен в отдаленный период наблюдения [4].

Однако локальные факторы, приводящие к формированию ТВВ, встречаются гораздо чаще. Основопологающие принципы патогенеза венозного тромбоза можно выразить в триаде, которую сформулировал Р. Вирхов: травма внутренней выстилки сосуда, замедление кровотока венозной крови, активация свертывания крови. Тромбообразование в вене имеет ряд особенностей. Для него характерны так называемые красные тромбы, богатые фибрином, в которых застревают эритроциты. Аггезия тромбоцитов, которая в основном имеет значение при формировании артериальных тромбов, в венозной системе играет не столь существенную роль. Интересен факт, что эндотелий вен чаще всего остается неповрежденным, в то время как его функциональная активность под воздействием стаза крови, воспаления, гипоксии претерпевает серьезные изменения: экспрессируется тканевой фактор, увеличивается синтез фактора Виллебранда, Р-селектина, микровезикул [5].

Среди местных причин злокачественные новообразования составляют 27–44% [1]. Влияние злокачественного новообразования (ЗНО) на организм человека носит системный характер. При онкопатологии имеет место ряд факторов, способствующих развитию тромбоза:

1. венозный стаз (компрессия сосудов опухолью, метастазами или внутрисосудистое распространение опухоли, асцит, ограничение подвижности),
2. повреждение сосудистой стенки (инвазия сосудистой стенки опухолью и оперативная травма, противоопухолевая лекарственная и лучевая терапия),

3. состояние гиперкоагуляции (за счет наличия субстанций с прямой прокоагулянтной активностью: интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), раковый прокоагулянт (альфа-цистеин протеаза – прямой активатор X фактора свертывания крови).

Особенности системы гемостаза при онкопатологии связаны с прокоагулянтной активностью атипичных клеток. Они способны синтезировать тканевой фактор, раковый прокоагулянт, которые являются основными триггерами свертывания крови в условиях онкологии. Факт возможного сочетания тромбозов со злокачественными новообразованиями описан еще Армандом Труссо в 1856 году. Но здоровые ткани при ЗНО также способны активировать гемостаз, вырабатывая провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ФНО-альфа). [6]. Процессы тромбообразования значительно активизируются при метастазировании. Увеличение концентрации фибрина при этом облегчает фиксацию метастатических клеток к сосудистой стенке и защищает ее от воздействия компонентов иммунной системы: комплемента, лейкоцитов, иммуноглобулинов [7].

ТБВ чаще всего встречается при раке органов брюшной полости [8]. Прежде всего, он выявляется у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне цирроза печени (по данным разных авторов от 8,4 до 35%) [9, 10]. По результатам 26000 вскрытий, выполненных в Швеции в 1970–1988 гг., наиболее частой причиной тромбоза также явилось злокачественное поражение печени (первичное – 23%, вторичное – 44%) [11]. Рак других органов брюшной полости в ряде случаев осложняется ТБВ, что чаще всего является следствием оперативного вмешательства или лекарственной цитостатической терапии, которая повышает риск тромбообразования в 6 раз.

Примером развития ТБВ на фоне онкопатологии может быть случай пациента Р., 68 лет, который поступил в краевую клиническую больницу (ККБ) г. Читы в марте 2020 года с жалобами на приступы удушья до 2 раз в сутки, кашель со скудной вязкой мокротой белого цвета, одышку при незначительной физической нагрузке, перебои в работе сердца, появление желтушности кожи и склер, общую слабость. Из анамнеза стало известно, что страдает хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение многих лет, нерегулярно получает базисную терапию тиотропия бромидом. По требованию ежедневно использует беродуал. Последнее ухудшение в течение месяца, когда выросла одышка, усилилось отделение мокроты, за 3 суток до госпитализации появились приступы удушья, стал неэффективен прием беродуала, отметил появление желтушности кожи. В анамнезе имеет место ИБС, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий около 1 года, инфаркт миокарда неизвестной давности, острое нарушение мозгового кровообращения в 2019 г. Постоянно принимает ривароксабан, дигоксин, эплеренон, амиодарон.

При осмотре состояние тяжелое, астенического телосложения, кожа желтушная, склеры иктеричные. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 20 в минуту,

SpO₂ 94%. Тоны сердца равномерно приглушены, аритмичные за счет фибрилляции предсердий, ЧСС 112 ударов в минуту, АД 110 и 80 мм рт. ст. Язык обложен серым налетом. Живот безболезненный. Печень не увеличена. Пальпация по косточкам безболезненная. В общем анализе крови обращало внимание увеличение количества эритроцитов до 8 млн/мкл, лейкоцитов до 34 тыс/мкл, гемоглобина до 200 г/л, гематокрита до 64%. СОЭ 0,5 мм/ч. В коагулограмме ПВ 69,7 сек, ПТИ 9%, МНО 5,95, АЧТВ не определялось, фибриноген 2,68 г/л. Также имела место гипербилирубинемия до 240 мкмоль/л за счет обеих фракций (прямой билирубин 112 мкмоль/л).

Проводилась дифференциальная диагностика между истинной полицитемией, вторичным эритроцитозом при ХОБЛ, кардиогенным фиброзом печени. Была исследована кровь на наличие мутации JAK-2, на альфа-фетопротеин, СА 19-9, раково-эмбриональный антиген, маркеры вирусных гепатитов, реакцию Кумбса.

Пациенту проводилась инфузионная терапия, лечение гепатопротекторами, спазмолитиками, терапия ХОБЛ, гемоксифузии. На этом фоне отмечалась положительная клиническая и гематологическая динамика. Уровень гемоглобина снизился до 126 г/л, эритроцитов – до 4,6 млн/мкл, гематокрита – до 40%. Количество тромбоцитов 271 тыс/мкл. Сохранился лейкоцитоз до 29 тыс/мкл, СОЭ 2 мм/ч. Получен положительный результат мутации Jak-2V617F. Пациенту диагностирована истинная полицитемия JAK-2 позитивная, впервые выявленная, высокий риск тромботических осложнений. Назначена гидроксимочевина 1 г в сутки и аллопуринол 200 мг в сутки. При проведении компьютерной томографии органов брюшной полости получены следующие результаты: печень уменьшена в объеме, контуры ее неровные, крупнобугристые, структура паренхимы однородная, внутрипеченочные желчные протоки и печеночные сосуды не расширены, паренхима равномерно накапливает контрастное вещество. Желчный пузырь умеренно увеличен в размере, стенки не утолщены, в просвете однородное плотное содержимое. Холедох расширен до 17 мм, обрывается на уровне головки поджелудочной железы. Рентгеноконтрастных конкрементов не выявляется. В портальной вене на всем протяжении определяются крупные тромбы, суживающие ее просвет на 80%. Тело и хвост поджелудочной железы атрофичные, однородные, пофазно накапливают контраст. Головка увеличена в размере за счет наличия в ней неоднородного кистозно-солидного образования с бугристыми контурами, размером 36х39мм. Солидный компонент образования постепенно накапливает контраст идентично с тканью железы, в структуре образования также отмечаются мелкие кальцинаты.

Несмотря на гипокоагуляцию (в коагулограмме АЧТВ при поступлении не определялось, МНО 5,95), была назначена лечебная доза низкомолекулярных гепаринов. Состояние пациента несколько стабилизировалось, через 20 дней он был выписан из стационара, однако через 1 месяц наступил летальный исход.

Данный клинический случай демонстрирует развитие ТВВ на фоне двух онкологических заболеваний: опухоли головки поджелудочной железы и истинной полицитемией Jak-2 положительной. Ряд сопутствующих заболеваний, таких как ХОБЛ, ИБС с фибрилляцией предсердий и хронической дыхательной и сердечной недостаточностью усугубили течение онкопатологии прогрессирующей гипоксией, замедлением венозного тока крови, что могло спровоцировать тромбоз.

Одной из наиболее вероятных причин ТВВ в настоящее время рассматривают цирроз печени. Тромботические осложнения, ранее считавшиеся маловероятными при циррозе, в настоящее время документально зафиксированы и составляют 28% всех случаев ТВВ [1]. D. J. Harding и соавт. отмечают, что ТВВ может развиваться при циррозе печени, особенно при декомпенсированном заболевании. Так, при хорошо компенсированном циррозе частота развития ТВВ составляет менее 1%, при декомпенсированном – 7,4%-16%, у пациентов, перенесших трансплантацию печени – 5%-16% [12].

Цирроз печени в прошлом считался гипокоагуляционным состоянием. Однако в последние годы было показано смещение равновесия в сторону повышенной свертываемости при формировании цирротических изменений в печени.

В патогенезе развития ТВВ при циррозе играют роль следующие изменения [1, 2]:

- повышение давления в воротной вене и уменьшение скорости кровотока,
- возможны тромбофилические генетические дефекты (ген протромбина G20210A),
- нарушение синтеза прокоагулянтных и противосвертывающих белков (увеличивается фактор VIII и Виллебранта (свертывающие) и снижается уровень протеина С и S (противосвертывающие)).

М. Ю. Надинская и соавт. оценили факторы риска развития ТВВ у больных с циррозом из 1512 человек базы данных. Общая частота ТВВ составила 6,2%. Наиболее часто ТВВ диагностирован при вирусном, алкогольном циррозе и неалкогольном стеатогепатите. Наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с ТВВ, авторы отметили тяжесть цирроза классов В-С по Чайлд-Пью, выраженную портальную гипертензию (резистентный асцит, необходимость оперативных вмешательств по поводу варикозного расширения вен), расширение воротной вены, портальную гастропатию [13].

В клинической картине при остром тромбозе ведущим признаком является внезапная острая боль в животе. При хроническом ТВВ может быть длительное бессимптомное течение. При циррозе печени характерным является случайное обнаружение тромба во время проведения инструментальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ) на фоне декомпенсации заболевания. ТВВ часто дебютирует кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, желудка или прямой кишки, асцитом [14]. В руководстве EASL рекомендуется оценивать проходимость воротной вены у всех пациентов с циррозом среди кандидатов или потенциальных кандидатов на трансплантацию печени (B2), определять протяженность ТВВ с помощью КТ или МРТ

(A1), скринировать на генетические тромбофилические состояния (B2) [2].

ТВВ является признаком плохого прогноза. Резко прогрессирует печеночноклеточная недостаточность. Смертность составляет 30–70%. ОШ оценивают в 1,99. Было показано, что ТВВ независимо связан с повышенным риском кровотечения из ВРВ, неудачей эндоскопической остановки кровотечения и повторными кровотечениями, что повышает 6-недельную смертность больше, чем в 2 раза. На фоне ТВВ смертность от повторного варикозного кровотечения составляет 36%, без тромбоза – 16%. Если тромб продолжается в верхнюю брыжеечную вену, повышается риск инфаркта кишечника и связанная с ним смертность [2,14]. Таким образом, при ТВВ на фоне цирроза печени прогноз становится крайне неблагоприятным.

Примером необычного и неблагоприятного течения цирроза печени может быть случай пациента С., 59 лет.

Пациент поступил в ревматологическое отделение ККБ г. Читы в мае 2018 г. с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке, увеличение живота, отеки нижних конечностей, слабость. В 2016–17 гг. обследовался у гематолога по поводу тромбоцитопении, анемии и лейкопении. Была диагностирована идиопатическая тромбоцитопения, железо- и B_{12} -дефицитная анемия. В анализах крови регистрировался уровень гемоглобина 61 г/л, лейкопения $2,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $43 \times 10^9/\text{л}$, железо сыворотки 4,4 ммоль/л, общая железосвязывающая способность 2,63 ммоль/л, проба Кумбса (прямая и непрямая) отрицательная. В миелограмме нашли нормоклеточный, полиморфный костный мозг, резко суженный гранулоцитарный росток, с задержкой созревания на стадии мегалоцитов, гиперплазированный эритроцитарный росток с элементами диспоза (межклеточные мостики), нормобластический тип кроветворения, отсутствие отшнуровки тромбоцитов в мегакариоцитарном ростке. При всестороннем обследовании была исключена онкопатология, изменений со стороны печени обнаружено не было, печеночные ферменты регистрировались на нормальных значениях (АСТ – 31 ед/л, АЛТ – 24 ед/л). В феврале 2018 г. при компьютерной томографии органов грудной клетки выявили интерстициальный процесс в легких, при ЭхоКГ – перикардит, при иммунологическом исследовании небольшое увеличение титра антинуклеарного фактора 1:320. Был диагностирован недифференцированный коллагеноз, и начато лечение глюкокортикостероидами. Однако состояние больного ухудшалось, нарастали явления выраженной дыхательной недостаточности, появились отеки, асцит, в связи с чем пациент был госпитализирован в ККБ г. Читы. При объективном осмотре при поступлении состояние расценено как тяжелое. Кожные покровы бледные, отечные, мягкие отеки на нижних конечностях, в области нахождения внутривенного катетера на левом лучевом сгибе геморрагии с явлениями некроза. На коже лица в области лба элементы депигментации, на правой кисти кератомы кожи, сухие корочки. Дыхание затрудненное с вовлечением мышц брюшной стенки, при аускультации жесткое,

в нижних отделах ослабленное, рассеянные единичные сухие хрипы, тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС 90 в мин. АД 110 и 70 мм рт. ст. Живот увеличен за счет асцита, безболезненный.

В ходе обследования выявлена тромбоцитопения (до $5 \times 10^9/\text{л}$), увеличение трансаминаз (АЛТ 129 ед/л, АСТ 69 ед/л), снижение белка до 44,6 г/л, диспротеинемия (альбумин 39,94%, глобулины: альфа1–2,84%, альфа2–8,17%, бета – 11,73%, гамма – 37,32%), повышение Д-димера до 3364 нг/мл (в динамике 4010 нг/мл). При трансабдоминальном УЗИ обнаружены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, уменьшение размеров печени, асцит, спленомегалия (площадь 58 см²). При эндоскопическом исследовании пищевода и желудка констатированы только эрозивно-геморрагические изменения слизистой оболочки желудка. При дуплексном сканировании сосудов выявлены признаки тромбоза воротной вены, подтвержденные данными МСКТ, окклюзивного тромбоза суральных вен правой нижней конечности.

Системные заболевания соединительной ткани являются одной из вероятных причин тромбообразования. Тромбоз является достаточно частым проявлением системной красной волчанки (СКВ). У пациентов с данным заболеванием регистрируется нарушение фибринолиза, которое может способствовать развитию гиперкоагуляции [15]. Но основной причиной развития тромбозов при системных заболеваниях соединительной ткани (чаще при СКВ) является наличие вторичного АФС [16,17].

Согласно данным ФГБУ «НИИР» РАМН, в 54% случаев развивается вторичный АФС на фоне СКВ в 84%, ревматоидного артрита – в 4%, системных васкулитов – в 5%, аутоиммунного тиреоидита – в 2%, анкилозирующего спондилоартрита – в 3%, псориатической артропатии – в 4% наблюдений [18]. АФС, впервые описанный в 1986 г. G.R.V. Hughes, E.N. Harris и A.E. Gharavi, является приобретенным тромбофилическим заболеванием, при котором продуцируются аутоантитела к фосфолипидным детерминантам мембран клеток или фосфолипидсвязывающим белкам крови. Клинические проявления, связанные с АФА в крови, варьируют от бессимптомного носительства до угрожающих жизни проявлений, связанных с размером, числом и видом окклюзированных сосудов. АФС чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 5:1) и обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). Первичный и вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой [16]. Клинические проявления тромбозов различных локализаций чаще развиваются у пациенток с повышенным уровнем аутоантител к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину 1 класса IgG [19,20]. АФА присутствуют приблизительно у 40% пациентов с СКВ, из них менее чем у 40% есть эпизоды тромбоза [21]. Высокий риск тромбообразования определяется при позитивности по волчаночному антикоагулянту и по трем типам АФА (волчаночный антикоагулянт + антитела к кардиолипину + антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1), а также для СКВ при изолированной постоянной позитивности по антителам к кардиолипину

в высоких и средних уровнях [16]. Еще одним признаком, который ассоциируется с АФА и может предшествовать развитию тромбоза, является тромбоцитопения. Низкий уровень тромбоцитов встречается в 27,7% случаев первичного и в 22,4% случаев вторичного АФС, при этом тромбоцитопения чаще бывает умеренной ($50-100 \times 10^9/\text{л}$). В 5–10% случаев выявляется выраженное снижение количества тромбоцитов. При СКВ тромбоцитопения достоверно чаще возникает у больных с волчаночным антикоагулянтом (в 55% случаев) и антителами к кардиолипину (у 29%). В 70–82% случаев больные СКВ с тромбоцитопенией, а также 30–40% больных с идиопатической тромбоцитопенией (ИТП) являются АФА-позитивными [16]. Мужской пол, тромбоцитопения и значительная длительность СКВ являются прогностически неблагоприятными признаками, которые повышают вероятность рецидива тромбозов [18].

При углубленном иммунологическом обследовании пациента С. получен отрицательный результат на наличие антител к бета-2-гликопротеину Ig G+A+M, к кардиолипину, к тромбоцитам. Не выявлено снижение протеина S и C. При проведении дифференциальной диагностики с ПНГ среди эритроцитов и лейкоцитов клон ПНГ выявлен не был. При молекулярно-генетическом исследовании восьми полиморфных маркеров, ассоциированных с риском развития тромбофилии, выявлены полиморфизмы гена тромбоцитарного рецептора (интегрина) ITGB3(1565C), гена активатора плазминогена PAI-1(5G/675/4G) и гена коагуляционного фактора I(G455A) (фибриноген). Однако мутаций гена протромбина G20210A, G1691A (Лейден) обнаружено не было. Эти генетические особенности не могли стать основной причиной ТБВ. Учитывая уменьшение размеров печени, спленомегалию, отечно-асцитический синдром, признаки нарушения функций печени (общий белок в крови 44,6 г/л, альбумин 17,8 г/л, ПВ 20,6 сек, МНО 1,90, ПТИ 37%), диагностирован цирроз печени, который длительное время у больного был компенсирован. Резкая декомпенсация произошла при развитии тромбоза: появился отечно-асцитический синдром, желтуха, общий билирубин повысился с 17 мкмоль/л до 107,4 мкмоль/л, общий белок снизился с 62 г/л до 49,2 г/л, ПТИ – с 75% до 23%, тромбоциты упали с $73 \times 10^9/\text{л}$ до $17 \times 10^9/\text{л}$ в финале. Через месяц после развития ТБВ наступила смерть пациента. При патологоанатомическом исследовании диагностирован мелкоузловой монолобулярный цирроз печени (масса печени 900 гр, при норме 1600 гр.). Синдром портальной гипертензии: спленомегалия (масса селезенки 340 гр. при норме 90–120 гр.), асцит (700 мл). Пристеночный очаговый тромбоз воротной вены. Общая желтуха. При гистологическом исследовании печени обнаружена резко нарушенная гистоархитектоника печени с нарушением структуры долек, формированием узлов-регенератов, разделенных между собой широкими прослойками соединительной ткани, portoкавальные, portoцентральные септы, ложные дольки без центральной вены в середине. Выявлена зернистая дистрофия и диффузно-очаговая мелко-крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов.

Данный случай демонстрирует необычное течение цирроза печени с формированием в финале тяжелого редкого осложнения.

Лечение ТВВ при циррозе печени является сложной задачей. Новая концепция допускает лечение антикоагулянтами, хотя ранее эти препараты считались противопоказанными. Систематический обзор и мета-анализ, проведенный L. Loffredo и соавт. (2017), свидетельствует о полной реканализации ТВВ у 53% пациентов, получавших антикоагулянты, против 33% без антикоагулянтов. Отношение шансов (ОШ) составило 3,4 (95% ДИ: 1,5–7,4; $p=0,002$). Прогрессирование ТВВ имело место у 9% пациентов, получавших антикоагулянты, против 33% нелеченных больных (ОШ 0,141; 95% ДИ: 0,06–0,31; ($p=0,0001$)). При этом частота спонтанных варикозных кровотечений зафиксировано у 2% лиц, получавших антикоагулянты и у 12%, не получающих эти препараты (ОШ 0,232; 95% ДИ: 0,06–0,94; $p=0,04$) [22]. EASL в своем руководстве 2016 г. рекомендует начинать антикоагулянтную терапию после проведения соответствующей профилактики кровотечения из ЖКТ (A1), как минимум, на полгода (B1). Когда проходимость воротной вены при тромбозе восстановлена, антикоагулянтную терапию рекомендуется продолжить еще несколько месяцев

или до трансплантации печени (B2) [2]. В 2019 г. опубликованы рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации, в которых подтверждается, что терапия низкомолекулярным гепарином, антагонистами витамина К и антикоагулянтами прямого действия улучшает реперфузию воротной вены по сравнению только с наблюдением. Антикоагулянты прямого действия, такие как фактор Ха и ингибиторы тромбина, относительно безопасны и эффективны у стабильных больных циррозом печени, но нуждаются в дальнейшем изучении [23]. Кандидатов на трансплантацию печени с прогрессирующим ТВВ, не отвечающих на антикоагулянтную терапию, рекомендуется направлять на трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (B2) [2].

Таким образом, ТВВ в настоящее время является нередким состоянием, в том числе при циррозе печени, что демонстрируют наши собственные наблюдения. Диагностика ТВВ представляет довольно трудную клиническую и диагностическую задачу. Наличие цирроза печени не исключает формирование тромботических осложнений. Эффективность использования антикоагулянтов при ТВВ, в том числе на фоне цирроза, в широкой клинической практике еще предстоит оценить.

Литература | References

- Sharma A.M., Zhu D., Henry Z. Portal vein thrombosis: When to treat and how? *Vasc Med.* 2016 Feb; 21(1): 61–9.
- Клинические рекомендации EASL: заболевания сосудов печени. *Journal of Hepatology.* Русское издание 2016; 2(1): 87–114.
Clinical guidelines for EASL: vascular disease of the liver. *Journal of Hepatology.* Russian edition. 2016; 2(1): 87–114. (in Russ.)
- Qi X., De Stefano V., Wang J. et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013; 28(3): 432–442.
- Ozturk O., Eldem G., Peynircioglu B. et al. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(43): 9623–9963.
- Lacroix R., Dubois C., Leroyer A. S. et al. Revisited role of microparticles in arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 24–35.
- Сушинская Т.В., Стеклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена* 2018; 7(4): 64–72.
Sushinskaya T. V., Stuklov N. I., Dobrokhotova Yu. E. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *Oncology. Journal named after P. A. Herzen.* 2018; 7(4): 64–72. (in Russ.)
- Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 3–10.
Korablev R. V., Vasilyev A. G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian biomedical researches.* 2017; 2(4): 3–10. (in Russ.)
- Бакулин И.Г., Шаликиани Н.В. Тромбоз воротной вены: современный взгляд на вопросы этиопатогенеза, профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия 2014; 43: 64–69.
Bakulin I. G., Shaliciani N. B. Portal vein thrombosis: a modern view on the issues of etiopathogenesis, prevention and treatment. *Effective pharmacotherapy.* 2014; 43: 64–69. (in Russ.)
- Bosch F. X., Ribes J., Díaz M. et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127(5 Suppl 1): 5–16.
- Giorgio A., Calisti G., Montesarchio L. et al. Hepatocellular carcinoma invading portal venous system in cirrhosis: long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of both the nodule and portal vein tumor thrombus. A case control study. *Anticancer Res.* 2014; 34(11): 6785–90.
- Amitrano L. et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2006; 40(5): 736–741.
- Harding D.J., Perera M. T., Chen F. et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 14; 21(22): 6769–84.
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Ульянова К.А. и др. Факторы риска, ассоциированные с тромбозом воротной вены, у больных циррозом печени: исследование случай-контроль. *Терапевтический архив* 2019; 91(2): 73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153.
Nadinskaia M. Yu., Kodzoeva Kh.B., Ulyanova K. A., et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. *Therapeutic Archive.* 2019; 91(2): 73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.00153 (in Russ.)

14. Подлесских М.Н., Цодиков Г.В., Волчкова Е.В. и др. Тромбоз воротной вены в практике гастроэнтеролога. Фарматека 2010; 2: 54–60.
Podlesskih M., Tsodikov G., Volchkova E. et al. Portal vein thrombosis in the practice of gastroenterologist. Pharmateca. 2010; 2(196): 54–60. (in Russ.)
15. Dhillon P.K., Adams M.J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(4): 434–440. doi:10.1055/s-0033-1334484
16. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология 2014; 52(1): 56–71.
Reshetnyak T. M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). Scientific and practical rheumatology. 2014; 52(1): 56–71. (in Russ.)
17. Pons-Estel G.J., Andreoli L., Scanzi F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017; 76: 10–20. doi:10.1016/j.jaut.2016.10.004
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(1): 11–14.
Reshetnyak T. M. Antiphospholipid syndrome: current state and challenges for the future. Scientific and practical rheumatology. 2013; 51(1): 11–14. (in Russ.)
19. Башлакова Н. А., Шубенок Д. В., Кравчук З. И. и др. Диагностическая значимость лабораторных маркеров антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке. Проблемы здоровья и экологии 2011; 5: 18–20.
Bashlakova N. A., Shubenok D. V., Kravchuk Z. I. et al. Diagnostic significance of laboratory markers of antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. Health and environmental issues. 2011; 5: 18–20. (in Russ.)
20. Cavallasca J. A., Musuruana J. L., Granero G. Portal vein thrombosis in systemic lupus erythematosus associated with anticardiolipin antibodies. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14(1): e5–e7. doi:10.1111/j.1756-185X.2010.01576.x
21. Pons-Estel G. J., Andreoli L., Scanzi F. et al. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017; 76: 10–20. doi:10.1016/j.jaut.2016.10.004
22. Loffredo L., Pastori D., Farcomeni A., Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017 Aug; 153(2): 480–487.
23. O'Leary J. G., Greenberg C. S., Patton H. M., Caldwell S. H. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019 Jul; 157(1): 34–43.