



Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника

А.В. Борота, А.А. Борота, Е.В. Онищенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

Общий риск тромботических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в 3 раза превышает риск в здоровой популяции, во время развития рецидивов болезни относительный риск возрастает в 15 раз.

Цель. Изучение и обобщение существующих литературных данных по профилактике и лечению тромботических осложнений при ВЗК.

Основные положения. Наличие хронического воспаления и повышение кровоточивости стенки кишки при данных заболеваниях инициирует активацию свертывающей системы, ухудшает систему фибринолиза, а также снижает активность естественных механизмов антикоагуляции. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, возрастает значительно. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, что значительно повышает риск развития тромботических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В свою очередь, активация каскада свертывания может поддерживать активацию воспалительной реакции, что приводит к формированию порочного круга между хроническим воспалением и тромбозом. Патогенез тромбоза при воспалительных заболеваниях толстой кишки является мультифакторным и изучен не до конца.

Заключение. Ведение пациентов с ВЗК в сочетании с тромбоэмболическими осложнениями требует индивидуального мультидисциплинарного подхода. С учетом факторов патогенеза возможны следующие варианты направлений в профилактике и лечении тромботических осложнений при ВЗК: усиление базисной терапии основного заболевания; назначение профилактических доз антикоагулянтов под динамическим непрерывным лабораторным контролем в остром периоде; применение методов консервативной терапии тромботических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей) в периоде обострения основного заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Борота А.В., Борота А.А., Онищенко Е.В. Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):23–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-23-26>

Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease

Alexander V. Borota, Alexander A. Borota, Evgeny V. Onishchenko

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

The risk of thrombotic complications is known to be 3 times higher in patients with inflammatory bowel disease (IBD) than in healthy individuals, with the relative risk being 15 times higher during the periods of relapses.

Aim. To study and generalize literature data available on the prevention and treatment of IBD thrombotic complications.

Key findings. In the conditions under study, the presence of chronic inflammation and increased bleeding of the intestinal wall is shown to activate the coagulation system, impair the fibrinolysis system and reduce the activity of natural anticoagulation mechanisms. The concentration of fibrinogen — a protein of the acute inflammation phase — increases significantly. This results in an imbalance of the blood coagulation system with a tendency to hypercoagulation, which significantly increases the risk of thrombotic complications and the disseminated intravascular coagulation syndrome. In turn, the activation of the coagulation cascade may trigger the inflammatory response, which eventually leads to the formation of a vicious circle between chronic inflammation and thrombosis. The pathogenesis of thrombosis in inflammatory colon diseases is a multifactor process, which remains to be understood.

Conclusion. The management of patients with IBD in combination with thromboembolic complications requires an individual multidisciplinary approach. Taking into account the pathogenetic factors, the following options are pos-

sible in the prevention and treatment of thrombotic complications in IBD: strengthening the basic therapy of the primary disease; administration of prophylactic doses of anticoagulants under dynamic continuous laboratory control in the acute period using the methods of conservative therapy of thrombotic complications (elastic compression of the lower extremities) in the period of exacerbation of the primary disease.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, thrombosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Borota A.V., Borota A.A., Onishchenko E.V. Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):23–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-23-26>

Количество выявленных случаев воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), непрерывно возрастает. Они имеют прогрессирующую рецидивирующую течения, частые длительные обострения, системные проявления и осложнения, одним из которых являются тромботические осложнения. Общий риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК в клинических исследованиях составляет 1–8 %, что в 3 раза превышает риск в здоровой популяции [1, 2], а по результатам патологоанатомических исследований достигает 39–41 % [3]. Во время развития рецидивов болезни относительный риск тромбозов возрастает в 15 раз [4].

Целью данного обзора явилось изучение и обобщение существующих литературных данных по профилактике и лечению тромботических осложнений при ВЗК.

Наличие хронического воспаления и повышение кровоточивости стенки кишки при данных заболеваниях инициирует активацию свертывающей системы, ухудшает систему фибринолиза, а также снижает активность естественных механизмов антикоагуляции. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, возрастает значительно. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, что значительно повышает риск развития тромботических осложнений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2]. В свою очередь, активация каскада свертывания может поддерживать активацию воспалительной реакции, что приводит к формированию порочного круга между хроническим воспалением и тромбозом [5]. Патогенез тромбоза при ВЗК является мультифакторным и изучен не до конца [4, 6–8].

Еще в 1990 году группа исследователей из Франции опубликовала данные исследований 17 пациентов с ВЗК (БК-7, ЯК-10), в котором выявила нарушения фибринолитической способности у данных пациентов, что могло повышать риск тромбоэмбологических осложнений [9].

В 2010 году группа ученых из Шанхая (Китай) сравнила показатели коагуляции и фибринолиза у 271 пациента с ВЗК и таковыми у здоровых людей. Количество тромбоцитов, протромбиновое время, фибриноген, АЧТВ у пациентов с ВЗК были значительно выше. Средний объем тромбоцитов был ниже у мужчин с ВЗК. Регрессионный анализ

показал, что повышенный уровень фибриногена был предиктором ЯК, а изменение тромбоцитов и протромбинового времени — предиктором БК [10]. В 2010 году были опубликованы данные исследования эндогенного тромбинового потенциала у 74 пациентов с ВЗК (37 — ЯК, 37 — БК) в сравнении с 74 здоровыми людьми. Этот показатель был значимо повышен и связан с активностью воспалительного процесса, что, по мнению авторов, может быть использовано в оценке риска тромбоза у пациентов с ВЗК [11]. При исследовании показателей свертывающей системы крови у 24 пациентов с ЯК и 12 с БК, а также 20 здоровых лиц большинство проокоагулянтов (тромбоциты, фибриноген, фактор фон Виллебранда, фактор коагуляции IX, ингибитор активатора плазминогена 1) у пациентов с ВЗК были повышенены на фоне снижения антикоагулянтов (протеин S и антитромбин). Также были повышены активационные факторы коагуляции (Д-димер, продукты деградации фибриногена и протромбиновые фрагменты 1+2). Таким образом, параметры общей коагуляционно-фибринолитической системы у пациентов с ВЗК были повышены [12]. В 2011 году исследователи из США опубликовали данные о более чем 920 000 000 пациентов, выписанных из госпиталей США за период с 1979 по 2005 год. Случаи тромбоза при ЯК составили 1,85 %, при БК — 1,22 %, при всех других заболеваниях у пациентов без ВЗК — 1,13 %, что свидетельствует о повышенном риске у пациентов, страдающих ВЗК [13].

Чаще всего описано тромботическое поражение нижних конечностей, легких, головного мозга и печени [14].

В 1996 году исследователи из Италии опубликовали данные о 60 пациентах с ВЗК (41 — БК, 19 — ЯК) и 40 здоровых лицах контрольной группы, у которых исследовали ряд гематологических показателей. Как в активной, так и в неактивной фазе ВЗК были повышенены тромбоциты, фибриноген, протромбиновый агент F1+2 и спонтанная тромбоцитарная агрегация в цельной крови; чаще встречались антифосфолипидные антитела и фактор свертываемости XIII был снижен. Авторы сделали вывод о том, что тромбофилическое состояние пациентов с ВЗК не связано со степенью активности процесса или предшествующими тромботическими эпизодами [15]. Однако в литературе встречаются данные о корреляции риска тромбоза с активностью воспалительного процесса в кишке.

По некоторым данным, более половины тромботических осложнений случаются в период обострения ВЗК [16].

Механизм, который связывает тромбоз с обострением ВЗК, — повышение продукции цитокинов. Именно они запускают каскад гиперкоагуляции, агрегации тромбоцитов и неадекватного фибринолиза [17].

В госпитале города Ольборг, Дания, в 2002 году исследовали показатели гемостаза у 99 пациентов с ВЗК, получающих противовоспалительную терапию. В активной фазе ВЗК отмечено повышение коагуляционной активности и числа тромбоцитов по сравнению с фазой ремиссии. Концентрация медиатора воспаления IL-6 коррелировала с активностью болезни и тромбоцитозом у пациентов с ЯК, но никакой связи с антикоагуляционной активностью выявлено не было, за исключением снижения протеина С во время высокой активности процесса [18].

Имеются данные открытых исследований о положительном эффекте низкомолекулярного гепарина как дополнительной терапии при стероидорезистентном ЯК. 29 пациентов с легкой или умеренной активностью ЯК были включены в двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором низкомолекулярный гепарин доказанно снижал продукцию тромбина, но никак не влиял на активность собственно ЯК [19].

Насколько целесообразно профилактическое применение антикоагулянтов у пациентов с ВЗК? Однозначных рекомендаций не разработано, данный вопрос следует решать индивидуально с учетом риска (например, кровотечения) в сравнении с потенциальной пользой для конкретного пациента. Следует учитывать наличие в анамнезе тромбоза или тромбоэмболии, необходимость хирургической операции в ближайшей перспективе либо подтвержденного нарушения системы коагуляции наследственного характера [2].

Ретроспективный анализ 3758 случаев пациентов с ВЗК, госпитализированных в период с 1998 по 2009 год, позволил выявить 29 (0,8 %) эпизодов венозного тромбоза у 25 пациентов. 24 % этих случаев потребовали лечения в отделении интенсивной терапии, и 10 % погибли. 13 эпизодов венозного тромбоза случились на догоспитальном этапе, а 16 — за период нахождения в стационаре. 8 больных (50 %) из них не получали антикоагулянтную терапию, а у 8 (50 %) тромбоз случился несмотря на профилактику. Таким образом, оценка необходимости и выбор метода профилактики тромбозов (механическая профилактика, фармако-

логическая профилактика) должны быть проведены всем госпитализированным пациентам с ВЗК, что может способствовать предотвращению данных осложнений [20].

Важно отметить, что венозный тромбоз при ВЗК может иметь атипичную локализацию, например портальная вена, печеночные или мезентериальные вены. Описано большое количество случаев спонтанного вентрикулярного тромбоза у пациентов 28–42 лет. Во всех случаях тромбоз протекал бессимптомно и был выявлен случайно, причем лишь в 1 случае был зафиксирован тромбоз правого желудочка, в остальных — левого [16, 21–26].

Несмотря на меньшую частоту «традиционных» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в популяционном когортном исследовании 736 больных ВЗК был выявлен более высокий риск острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у пациентов с ЯК и БК по сравнению с группой контроля (1472 человека без ВЗК). Относительный риск острого инфаркта миокарда был выше у больных ЯК и у больных с БК, а также у пациентов ВЗК, принимающих и не принимающих системные кортикоステроиды, по сравнению с группой контроля [27].

Заключение

Таким образом, при ВЗК существует склонность к повышенному тромбообразованию, однако литературные данные в отношении лечения тромбоэмбolicких осложнений при болезни Крона и язвенном колите неоднозначны [14]. В клинической практике ведение пациентов с ВЗК в сочетании с тромбоэмбolicкими осложнениями является сложной задачей и требует индивидуального мультидисциплинарного подхода к каждому больному в зависимости от нозологической формы, клинических особенностей конкретного пациента и проводимой терапии.

Учитывая изложенные патогенетические факторы, возможны следующие варианты направлений в профилактике и лечении тромботических осложнений при ВЗК:

- 1) усиление базисной терапии основного заболевания;
- 2) назначение профилактических доз антикоагулянтов под динамическим непрерывным лабораторным контролем в остром периоде;
- 3) применение методов механической профилактики тромбозов (эластическая компрессия нижних конечностей).

4. Owczarek D., Cibor D., Glowacki M.K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. World J. Gastroenterol. 2014;20(1):33–63.
5. Scaldaferrri F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. World J. Gastroenterol. 2011;17:594–608.

Литература / References

1. Giannotta M., Tapete G., Emmi G., Silvestri E., Milila M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? Thromb J. 2015;13:14.
2. Freeman H.J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2008;14(7):991–3.
3. Tsialikidou G., Kourtroubakis I.E. Thrombosis and inflammatory bowel disease — the role of genetic risk factors. World J. Gastroenterol. 2008;14(28):4440–4.

6. Stokman P.J., Nandra C.S., Asinger R.W. Left ventricular thrombus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:515–21.
7. Egolum U.O., Stover D.G., Anthony R., Wasserman A.M., Lenihan D., Damp J.B. Intracardiac thrombus: diagnosis, complications, and management. *Am J Med Sci.* 2013;345:391–5.
8. Yamamoto K., Ikeda U., Furuhashi K., Irokawa M., Nakayama T., Shimada K. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1634–40.
9. Gris J.C., Schved J.F., Raffanel C., Dubois A., Aguilar-Martinez P., Arnaud A., Sanchez N., Sarlat C., Balmes G.L. Impaired fibrinolytic capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 1990;63(3):472–5.
10. Shen J., Ran Z.H., Zhang Y., Cai Q., Yin H.M., Zhiu X.T., Xiao S.D. Biomarkers of altered coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in active inflammatory bowel disease: a gender-stratified, cohort analysis. *Thromb Res.* 2009;123(4):604–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.04.004
11. Saiben S., Saladino V., Chantarangkul V., Villa F., Bruno S., Vecchi M., de Francis R., Sei C., Tripodi A. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases. *Thromb Res.* 2010;125(3):278–82. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.10.012
12. Alkim H., Ayaz S., Alkim C., Ulker A., Sahin B. Continuous active state of coagulation system in patients with nonthrombotic inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(6):600–4. DOI: 10.1177/1076029611405034
13. Saleh T., Matta F., Yaekoub A.Y., Danescu S., Stein P.D. Risk of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(3):254–8. DOI: 10.1177/1076029609360528
14. Chande N., McDonald J.W., Macdonald J.K., Wang J.J. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6(10):CD006774. DOI: 10.1002/14651858.CD006774.pub3
15. Chiarantini E., Valanzano R., Loitta A.A., Callai A.P., Fedi S., Ilari I., Prisco D., Tonelli F., Abbate R. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res.* 1996;82(2):137–46.
16. Saleh T. Left ventricular thrombosis in ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2010;4:220–3.
17. Bryant R.V., Jairath V., Curry N., Travis S.P. Thrombosis in inflammatory bowel disease: are we tailor-ing prophylaxis to those most at risk? *Crohns Colitis.* 2014;8:166–71.
18. Larsen T.B., Nielsen J.N., Fredholm L., Lund E.D., Bradslund I., Munkholm P., Hey H. Platelets and anticoagulant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(2):92–6.
19. Vrij A.A., Oberndorff-Klein-Woolthuis A., Dijkstra G., de Jong A.E., Wagenvoord R., Hemker H.C. Thrombin generation in mesalazine refractory ulcerative colitis and the influence of low molecular weight heparin. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(2):175–82.
20. Dwyer J.P., Javed A., Haur C.S., Moore G.T. Venous thromboembolism and underutilisation of anticoagulant thromboprophylaxis in hospitalised patients with inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2014;44(8):779–84. DOI: 10.1111/imj.12488
21. Urgesi R., Zampaletta C., Masini A., Pelecca G., Pastorelli A., De Lorenzo A., Faggiani R. Spontaneous right ventricular thrombus in a patient with active ulcerative colitis and protein C deficiency: a review with a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14:455–63.
22. Chin W.W., Van Tosh A., Hecht S.R., Berger M. Left ventricular thrombus with normal left ventricular function in ulcerative colitis. *Am Heart J.* 1988;116:562–3.
23. Iyer A., Marney L., Ipp S., McCoombes D., Tam R. Recurrent left ventricular thrombus in Crohn's disease: a rare presentation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22:86–8.
24. Rasalingam R., Saeed I.M., Woodard P.K., Perez J.E. Left ventricular thrombus in the setting of normal left ventricular function in patients with Crohn's disease. *Echocardiography.* 2016;33:145–9.
25. Koneru S., Koshy G., Sharp C., Khalafallah A.A. Hypereosinophilic syndrome associated with ulcerative colitis presenting with recurrent Loeffler's endocarditis and left ventricular thrombus treated successfully with immune suppressive therapy and anticoagulation. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr 2013200919. DOI: 10.1136/bcr-2013-200919
26. Pak S., Linares J., Yastynovich Y., Cha D., Nye D., Kaminski D., Costello J. Spontaneous ventricular thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Cardiol Young.* 2018;28(3):351–3. DOI: 10.1017/S1047951117001895
27. Aniwan S., Pardi D.S., Tremaine W.J., Loftus E.V. Jr. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1607–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.031

Сведения об авторах

Борота Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-2361>

Борота Александр Александрович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии № 1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Контактная информация: Borota@ukr.net; 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-7792>

Онищенко Евгений Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3706-0564>

Information about the authors

Alexander V. Borota — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, General Surgery Department, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4203-2361>

Alexander A. Borota* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., General Surgery Department, M. Gorky Donetsk National Medical University. Contact information: Borota@ukr.net; 283003, Donetsk, Ilyicha ave., 16. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-7792>

Evgeny V. Onishchenko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Transplantology and Clinical Laboratory Diagnostics, M. Gorky Donetsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3706-0564>

Поступила: 08.10.2018 Принята после доработки: 12.12.2018 Опубликована: 30.04.2019
Submitted: 08.10.2018 Revised: 12.12.2018 Published: 30.04.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author