

Нозологический диагноз при венозных тромбоэмболических осложнениях

А.А.Кириченко[✉], О.А.Полякова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию, вносящую значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. ВТЭО часто развиваются у терапевтических пациентов, при бластоматозных процессах, сердечной недостаточности, многих острых и хронических воспалительных заболеваниях. Важно учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, но особенное значение имеет выявление основного заболевания, которое привело к тромбофилии, расстройствам гемодинамики и нередко само является главной угрозой. В качестве примера рассмотрен случай тромбоза большой подкожной вены, осложнившийся тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Анализ особенностей развития заболевания: быстро прогрессирующая сердечная недостаточность с доминированием нарушения диастолической функции сердца при отсутствии явного причинного фактора и попытка найти единое объяснение множественного поражения органов – позволил диагностировать у данной пациентки амилоидоз. А целенаправленный поиск причины амилоидоза и ВТЭО привел к диагнозу миеломной болезни, несмотря на отсутствие многих характерных для нее клинических и лабораторных проявлений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, миеломная болезнь.

Для цитирования: Кириченко А.А., Полякова О.А. Нозологический диагноз при венозных тромбоэмболических осложнениях. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.84-87

Clinical case

Nosological diagnosis in patients with venous thromboembolic events

A.A.Kirichenko[✉], O.A.Polyakova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Venous thromboembolic events (VTE) include deep and superficial vein thrombosis as well as pulmonary thromboembolism that contributes significantly to mortality and disability in developed countries. VTE are often found in therapeutic patients, patients with blastomatous diseases, cardiac failure and various acute and chronic inflammatory diseases. It is important to consider all risk factors but still identification of the underlying disease that led to thrombophilia and hemodynamic disorders is often the priority. As an example we present a case of vena saphena magna thrombophlebitis that was complicated by small pulmonary arteries thromboembolism. Among the disease characteristics were: progressive heart failure with diastolic function failure predominance while there were no obvious causative factors. The attempts to find an explanation of multiple lesions resulted in diagnosing amyloidosis in the patient. A focused search of the underlying condition resulted in myeloma diagnosis in spite of lack of many indicative clinical and laboratory manifestations.

Key words: venous thromboembolic complications, pulmonary artery thromboembolism, myeloma.

For citation: Kirichenko A.A., Polyakova O.A. Nosological diagnosis in patients with venous thromboembolic events. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.84-87

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, внося значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. ВТЭО – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию. Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) – наличие тромба в поверхностной вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию. Тромбоэмболия легочных артерий – ТЭЛА (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – полная или частичная окклюзия артерий малого круга кровообращения мигрировавшим тромбом-эмболом из вен большого круга кровообращения или правых полостей сердца, приводящая к разной степени выраженности депрессии сердечной деятельности.

Длительное время считалось, что ТГВ – это следствие варикозной болезни вен нижних конечностей и тромбоза, поэтому развитие ТЭЛА – удел хирургических стационаров. Однако исследования показали, что ТГВ и связанная с ним ТЭЛА часто развиваются у терапевтических пациентов, при бластоматозных процессах, сердечной не-

достаточности, многих острых и хронических воспалительных заболеваниях [1]. 80% смертельных ТЭЛА развиваются у больных нехирургического профиля [2].

Для определений показаний к профилактике тромботических осложнений рекомендаций не существует шкалу оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов (см. таблицу) [3].

Дополнительное указание на целесообразность профилактики — возраст старше 40 лет, поскольку риск ВТЭО после 40 лет удваивается каждое десятилетие жизни.

О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от 4 и более.

Важно учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, но особенное значение имеет выявление основного заболевания, которое привело к тромбофилии, расстройствам гемодинамики и нередко само является главной угрозой. У пациентов терапевтического профиля это часто составляет непростую задачу. В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Клинический случай

Пациентка Б., 59 лет, 18.11.2013 самостоятельно обратилась в приемное отделение больницы в связи с жалобами

Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных	
Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия менее 6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция 1 мес назад или менее	2
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

на общую слабость, быструю утомляемость; одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке (в пределах постели и при наклонах); сухой кашель, возникающий в положении лежа (проходит самостоятельно при смене положения в вертикальное либо сидячее); отеки голеней и стоп, увеличивающиеся в положении сидя, усиливающиеся к концу дня и при физической нагрузке; прибавку массы тела; тошноту, повышенную саливацию, отсутствие аппетита; вздутие живота (увеличение в объеме), усиливающееся к вечеру.

В 2000 г. при плановом осмотре у гинеколога выявлена миома матки, начата гормональная терапия комбинированным оральным контрацептивом. Примерно в это же время стала отмечать болезненность и скованность в лучезапястных суставах, возникновение сгибательной контрактуры пальцев рук. Диагностирован двухсторонний туннельный синдром карпального канала (этиология была не выяснена). С 2003 г. – подъемы артериального давления (АД) до 160 и 95 мм рт. ст., сопровождавшиеся головной болью, головокружением. На фоне антигипертензивной терапии АД стойко удерживалось на цифрах 120 и 80 мм рт. ст. В 2006 г. диагностирована желчнокаменная болезнь. С 2007 г. участились простудные заболевания до 3–4 раз в год.

В мае 2013 г. в плановом порядке оперирована по поводу туннельного синдрома. В послеоперационном периоде регистрировалось повышение АД, максимум до 150 мм рт. ст. Терапию не корректировали. В общем анализе мочи изменений мочевого осадка, протеинурии обнаружено не было. По выписке был назначен курс нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида. Через 2 нед после операции – внезапная потеря сознания, упала с высоты своего роста. Диагностирован перелом костей левой стопы. Имобилизация конечности (гипс). Через 2 нед после травмы – приступ боли в левой половине грудной клетки, боли в правом подреберье, вздутие живота, потребовавшие экстренной госпитализации. Болевой синдром был быстро купирован, однако больная отметила появление одышки при физической нагрузке. После выписки состояние постепенно ухудшалось: нарастала слабость, одышка стала беспокоить при минимальной физической нагрузке, появилась отечность ног, в связи с чем в сентябре начала прием фуросемида 2–3 раза в неделю.

При поступлении в стационар: сознание ясное. Положение в кровати с приподнятым изголовьем. Ожирение 2-й степени (индекс массы тела – ИМТ 36 кг/см²). Цианоз губ. Набухшие шейные вены. Отеки голеней и стоп. Частота дыхательных движений 18 в минуту, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком, в базальных отделах правого легкого укорочен. При аускультации дыхание жесткое, справа ниже угла лопатки ослабленное, там же выслушиваются незвонкие мелкопузырчатые влажные хрипы. Пульс

ритмичный, симметричный с частотой 86 уд/мин, удовлетворительного наполнения. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перкуторно сагиттальный размер печени 17 см. Мочеиспускание свободное, учащенное, безболезненное.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 133 г/л, эритроциты – $4,95 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $321 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов – 9 мм/ч. В общем анализе мочи при поступлении протеинурии, лейкоцитурии не было, бактериурия +++.

В биохимическом анализе крови: креатинин – 108 мкмоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, мочевая кислота – 508, 6 мкмоль/л, калий – 3,68 ммоль/л, повышение уровня С-реактивного белка до 19,1 мг/л.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: двухсторонний гидроторакс с накоплением жидкости справа – 500 мл, слева – 250 мл. Гепатомегалия – сагиттальный размер правой доли 168 мм, диффузное повышение эхогенности печени, отек стенок желчного пузыря, отек стенок двенадцатиперстной кишки. Диффузные изменения паренхимы почек. Кисты левой почки. Умеренные нарушения кровотока во всех сегментах обеих почечных артерий.

Эхокардиография (ЭхоКГ): увеличение правого предсердия 4,4×5,7 (норма 4,4×4,9) и правого желудочка, парастернальная позиция 3,2 см (норма 1,5–3,0); левого предсердия – апикальная 4-камерная позиция – 4,7×6,3 см (норма 4,5×5,3); увеличение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки – 1,6 см (норма 0,6–1,1 см). Значительно увеличена масса миокарда левого желудочка – 225 г (при норме 95–141 г у женщин), фракция выброса левого желудочка – 55%. Систолическое давление в легочной артерии 41 мм рт. ст. (норма менее 28 мм рт. ст.). Наличие жидкости в полости перикарда – 150 мл (норма менее 70 мл).

Мультифазная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости: отмечаются дефекты контрастирования, как пристеночные, так и внутрипросветные, начиная от уровня сегментарных легочных артерий, преимущественно слева. Расширение диаметра ствола легочной артерии до 3,6 см (норма 2,2–2,6 см). В плевральных полостях жидкость: справа слой жидкости до 4 см, слева – до 1,5 см.

Уровень D-димера в крови повышен – 2224 мкг/л.

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей тромботическая окклюзия большой подкожной вены слева с переходом на сафено-фemorальное соустье с наличием флотирующего тромба в общей бедренной вене.

Сосудистым хирургом состояние расценено как тромбофлебит большой подкожной вены, осложнившийся тромбозом боковой ветви легочной артерии. В срочном порядке больной выполнена операция кроссэктомии и тромбэктомии.

При контрольном УЗИ вен нижних конечностей в послеоперационном периоде признаков тромбоза не обнаружено.

23.11.2013 в 13.30 больная была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии из палаты хирургического отделения в связи с ухудшением состояния: возникновение тяжести в грудной клетке, прогрессирование одышки, снижение АД до 80/40 мм рт. ст. Ситуация расценена как рецидив ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии. Выполнена имплантация кава-фильтра. В течение 2 сут отмечалось преходящее повышение креатинина крови до 207 мкмоль/л и мочевины – до 10,4 мкмоль/л, расцененное как следствие гипотонии и реакции на введение контраста при установке кава-фильтра.

На фоне терапии антикоагулянтами и диуретиками состояние больной заметно улучшилось: регрессировали одышка, отечный синдром. АД стабилизировалось на уровне 110–120/70–80 мм рт. ст.

Легочная гипертензия и застойная сердечная недостаточность расценены как следствие рецидивирующей ТЭЛА. Генез флелотромбоза не вполне ясен. Поскольку, со слов больной, 2 мес назад в левой паховой области имелись покраснение и припухлость, состояние было расценено как тромбоз глубоких вен левой ноги. Для исключения онкозаболевания как причины тромбоза проведены исследование онкомаркеров, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза.

Пациентка была выписана с рекомендациями приема варфарина по 0,625 мг 1 раз в сутки под контролем международного нормализованного отношения (МНО), фозиноприла 2,5 мг утром под контролем АД, торасемида 5 мг утром.

Спустя 9 дней пациентка повторно поступает в стационар с жалобами на выраженную слабость, снижение темпов диуреза, одышку, нарастающие отеки нижних конечностей, лица, рук, тошноту и рвоту. Больная находится в вынужденном положении с высоким изголовьем (ортопноэ), кожные покровы бледные, акроцианоз, отечность стоп, голеней, бедер, передней брюшной стенки, частота дыхания 23 в минуту, в нижних отделах легких ослабление дыхания до уровня VII грудного позвонка, мелкопузырчатые влажные хрипы в задненижних отделах с обеих сторон, АД 120/70 мм рт. ст., пульс ритмичный, с частотой сердечных сокращений 78 уд/мин. Яремные вены в полусидячем положении контурируются до угла нижней челюсти. Центральное венозное давление (ЦВД) 30 см водного столба. Сагиттальный размер печени 17 см.

По данным ЭхоКГ от 27.12.2013 в сравнении с результатами от 26.11.2013 – увеличение дилатации предсердий, толщины межжелудочковой перегородки до 1,8 см, недостаточности трикуспидального клапана (4-я степень), увеличение уровня жидкости в перикарде до 170 мл, давление в легочной артерии – 49 мм рт. ст.

УЗИ плевральной полости: справа – 400 мл, слева – 100 мл анэхогенной жидкости.

МНО – 3,5.

На фоне терапии Лазиксом ЦВД снизилось до 9 см водного столба. Баланс жидкости удавалось поддерживать только на фоне интенсивной диуретической терапии.

Обращает на себя внимание несоответствие увеличения массы левого желудочка и его диастолической дисфункции анамнестическим данным по выраженности артериальной гипертензии, прогрессирующего увеличения толщины стенок левого желудочка на фоне стойко нормальных значений АД; отсутствие дилатации правого желудочка при выраженной клинике застойной сердечной недостаточности, отсутствие динамики размеров печени и сохранение периферических отеков на фоне нормализации ЦВД, стойкая гипопроотеинемия. Это заставило предположить наличие ин-

фильтративного поражения миокарда, печени, кишечника. Выполнена биопсия слизистой прямой кишки. При окраске конго красным и исследовании в поляризованном свете в стенках капилляров обнаружены включения амилоида.

Проведено иммунохимическое исследование белков сыроворотки крови и мочи.

На электрофорезе сыворотки патологических градиентов не выявлено, но при иммунофиксации в γ -1 зоне выявлен следовой М-градиент, образованный белком Бенс-Джонса λ . Вторичная гипогаммаглобулинемия, повышенное содержание С-реактивного белка и β_2 -микроглобулина.

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи выявило следы альбумина, следовой М-градиент в γ -1 зоне, образованный белком Бенс-Джонса λ .

Несмотря на отрицательные данные исследования материала, полученного при стерильной пункции и трепанобиопсии, сформулирован диагноз: миелома Бенс-Джонса с повышенной секрецией λ -цепей. Вторичный L-амилоидоз с поражением сердца, почек, кишечника. Вторичный иммунодефицит. Тромбоз большой поверхностной вены левой ноги. Рецидивирующая ТЭЛА. Хроническая сердечная недостаточность, IIБ стадия, IV функциональный класс.

Пациентка консультирована гематологом: рекомендован перевод в профильное отделение для дообследования и проведения специфической терапии.

Множественная миелома (ММ) – злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это основное заболевание. Хроническая сердечная недостаточность и флелотромбоз – его осложнения. Попытка лечения симптомов сердечной недостаточности и антитромботической терапии без целенаправленного лечения ММ не может радикально изменить прогноз. Поэтому выявление основного заболевания является жизненно важным.

Симптомы болезни определяются двумя факторами:

- Опухолевое размножение плазматических клеток.
- Секреция этими плазматическими клетками измененных иммуноглобулинов.

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазматическая опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Моноклональный белок в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ).
3. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазматической пролиферацией:
 - гиперкальциемия [$>11,5$ мг/дл ($>2,65$ ммоль/л)];
 - почечная недостаточность [креатинин более 2 мг/дл (>177 мкмоль/л)];
 - анемия (гемоглобин менее 10 г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня);
 - поражение костей (остеолизисные поражения, остеопороз или патологические переломы).

К другим симптомам, наиболее часто сопровождающим ММ, относят амилоидоз, рецидивирующие инфекции чаще 2 раз за 12 мес, синдром гипервязкости крови.

У данной пациентки к постановке диагноза привела быстро прогрессирующая сердечная недостаточность с доминированием нарушения диастолической функции сердца при отсутствии явного причинного фактора и попытка найти единое объяснение поражения разных органов. Наиболее вероятной причиной имеющегося у данной пациентки полиорганного поражения является амилоидоз, что и было подтверждено данными гистологического исследования. А целенаправленный поиск причины амилоид-

доза и ВТЭО привел к диагнозу миеломной болезни, несмотря на отсутствие многих характерных для нее клинических и лабораторных проявлений.

По нашему опыту ВТЭО нередко является главной причиной, приводящей больного к врачу. Миеломные клетки продуцируют патологический белок – парапротеин. Избыток его в сосудистом русле способствует увеличению вязкости крови. Миеломными клетками продуцируется ряд цитокинов: интерлейкин-1 β , -6, -11 и фактор некроза опухоли α , которые участвуют в стимуляции системной воспалительной реакции (опосредованное повреждение эндотелия сосудов, выделение факторов адгезии тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, VIII фактора и фибриногена), что значительно повышает риск развития тромбозов [4].

Факторы риска, имеющиеся у данной больной: ожирение, травма ноги, иммобилизация, бесконтрольный прием диуретиков – спровоцировали проявление имеющейся тромбофилии, облегчив формирование венозного тромба.

При развитии ВТЭО всегда надо стараться не только найти причину развития венозного тромбоза, но и оценить больного в целом, с учетом особенностей течения заболевания, состояния других органов и систем (наличие анемии, диспротеинемии, протеинурии).

Риск ВТЭО часто связывают с воспалительными заболеваниями органов дыхания, мочевого выведения, желудочно-кишечного тракта (см. таблицу). Следует учитывать, что частые бактериальные инфекции при ММ являются проявлением иммунодефицита, в основе которого прежде всего лежит синдром недостаточности продукции антител и опсонизации бактерий, и коррелируют с низким содержанием в крови нормальных иммуноглобулинов [5]. По-

этому недостаточно только констатировать наличие предшествующего ВТЭО инфекционного процесса (может рассматриваться как показание для профилактического назначения антикоагулянтной терапии), но и необходимо оценивать причину развития заболевания, динамику устойчивости пациента к инфекции.

При таком подходе увеличивается вероятность не пропустить основное заболевание за бросающимися в глаза вторичными проявлениями, которые при нарушении правил оценки больного как целого могут увести в сторону от правильного диагноза.

Литература/References

1. Савельев В.С., Кириченко А.И., Андрияшкин В.В. и др. Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений». Флебология. 2011; 4: 4–9. / Save'ev V.S., Kirienko A.I., Andriashkin V.V. i dr. Itogi proekta «Territoria bezopasnosti ot venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii». Flebologiya. 2011; 4: 4–9. [in Russian]
2. Alikhan R, Peters F, Wilmott R et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004; 57 (12): 1254–7.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015; 9 (4), Вып. 2. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. Flebologiya. 2015; 9 (4), Vyp. 2. [in Russian]
4. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2004; с. 317–56. / Guseva S.A., Vozniuk V.P. Bolezni sistemy krovi. Spravochnik. M.: MEDpress-inform, 2004; s. 317–56. [in Russian]
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т 1. М.: Ньюдиамед, 2003. / Vorob'ev A.I. Rukovodstvo po gematologii. T 1. M.: N'udiamed, 2003. [in Russian]
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016 г. / Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevanii. 2016 g. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Полякова Ольга Александровна – клин. ординатор каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО