

Илиокавальный тромбоз с проксимальной границей до супраренального отдела нижней полой вены у пациентки с анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом

Румянцева Д.Г., Решетняк Т.М., Дубинина Т.В., Урумова М.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Дарья Гаврильевна Румянцева;
rumiantceva01@gmail.com

Contact:

Daria Rumyantseva;
rumiantceva01@gmail.com

Поступила 22.01.2020

Помимо поражения позвоночника и суставов при анкилозирующем спондилите (АС), как и при других заболеваниях из группы спондилоартритов (СпА), могут возникать следующие внесуставные проявления: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), увеит, псориаз, патология почек и сердца. В последнее десятилетие большое внимание уделялось ассоциации между СпА и ВЗК, были выявлены общие патогенетические механизмы данных заболеваний. Взаимосвязь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен, и ее доказательная база постоянно расширяется. Оба этих процесса сопровождаются активацией тромбоцитов и образованием фибрина. Мы приводим клиническое наблюдение за пациенткой с сочетанной патологией — АС с ВЗК и илиокавальным тромбозом.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; тромбоз; язвенный колит; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Решетняк ТМ, Дубинина ТВ, Урумова ММ. Илиокавальный тромбоз с проксимальной границей до супраренального отдела нижней полой вены у пациентки с анкилозирующим спондилитом и язвенным колитом. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):336–339.

ILIOCAVAL THROMBOSIS WITH A PROXIMAL BORDER TO THE SUPRARENAL SEGMENT OF THE INFERIOR VENA CAVA IN A FEMALE PATIENT WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND ULCERATIVE COLITIS Rumyantseva D.G., Reshetnyak T.M., Dubinina T.V., Urumova M.M.

In addition to damage to the spine and joints in ankylosing spondylitis (AS), as in other diseases from a group of spondyloarthritides (SpA), there can be the following extra-articular manifestations: inflammatory bowel disease (IBD), uveitis, psoriasis, and kidney and heart diseases. In the last decade, much attention has been paid to the association between SpA and IBD; the common pathogenetic mechanisms of these diseases have been identified. The relationship between inflammation and blood coagulation has been known since ancient times, and its evidence base is constantly expanding. Both of these processes are accompanied by platelet activation and fibrin formation. The authors present a clinical case of a female patient with the comorbidity of AS with IBD and ilioacaval thrombosis.

Keywords: ankylosing spondylitis; thrombosis; ulcerative colitis; biological agents.

For reference: Rumyantseva DG, Reshetnyak TM, Dubinina TV, Urumova MM. Iliocaval thrombosis with a proximal border to the suprarenal segment of the inferior vena cava in a female patient with ankylosing spondylitis and ulcerative colitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020,58(3):336–339 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-336-339

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Помимо поражения позвоночника и суставов при АС, как и при других заболеваниях из группы СпА, могут возникать следующие внесуставные проявления: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), увеит, псориаз, патология почек и сердца. В последнее десятилетие большое внимание уделялось ассоциации между СпА и ВЗК, были выявлены общие патогенетические механизмы данных заболеваний. Так, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона значительно ча-

ще встречались у больных СпА, чем в популяции [2].

ЯК — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер [3].

Взаимосвязь между воспалением и свертыванием крови известна с давних времен, и ее доказательная база постоянно расширяется [4–6]. Оба этих процесса сопровождаются активацией тромбоцитов и образованием фибрина. Мы приводим клиническое наблюдение за пациенткой с сочетанной патологией — АС с ЯК и илиокавальным тромбозом.

Пациентка К., 35 лет, в период с 2016 по 2019 г. неоднократно находилась на стационарном лечении во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: «АС, HLA-B27-негативный, развернутая стадия (двусторонний сакроилиит 2-й ст. по Kellgren), с внескелетными (ЯК; псориаз волосистой части головы) и внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), высокая активность. Функциональный класс 2». Из анамнеза известно, что с 2013 г. стала отмечать примесь крови в кале, наблюдалась по месту жительства с диагнозом «вероятный ЯК». В апреле 2014 г. впервые возникли проявления рецидивирующего артрита правого коленного сустава, при болях принимала без эффекта различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В ноябре 2014 г. находилась на лечении по месту жительства с диагнозом «реактивный артрит». Впервые выявлено повышение острофазовых показателей: СОЭ — 48 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 11 мг/л; по данным гистологического исследования сигмовидной кишки выявлен хронический активный колит. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г внутривенно (в/в) капельно, после чего принимала преднизолон 40 мг/сут с хорошим эффектом: был купирован артрит коленных суставов, исчезла примесь крови в кале. Выписана с рекомендацией снижения дозы преднизолона до 5 мг/сут, на фоне чего отмечался рецидив артрита коленных и локтевых суставов, присоединились выраженная боль воспалительного ритма и ограничение подвижности шейного отдела позвоночника, многократный жидкий стул. В анализах крови: СОЭ — 40 мм/ч, СРБ — 15 мг/л. Проведено лечение метилпреднизолоном 750 мг в/в капельно, назначен преднизолон 10 мг/сут. Проводились короткие курсы лечения лефлуномидом 20 мг/сут, сульфасалазином 3 г/сут, метотрексатом 15 мг/нед, все препараты были отменены в связи с непереносимостью (тошнота, рвота). По месту жительства, учитывая высокую активность заболевания, инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) этанерцептом 25 мг/нед. Было проведено 8 инъекций, после чего препарат отменен в связи с неэффективностью. В апреле 2016 г. впервые находилась во 2-м ревматологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где в связи с высокой активностью АС (BASDAI — 7,0, ASDAS-СРБ — 3,2), наличием ЯК (примесь крови в кале, многократный жидкий стул) пациентке назначен инфликсимаб 300 мг в/в капельно по схеме, НПВП отменен. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: был купирован артрит периферических суставов, уменьшилась боль в шейном отделе позвоночника, увеличилась подвижность в шейном и поясничном отделах позвоночника, снизились острофазовые показатели. С июня 2016 г., несмотря на продолжение терапии инфликсимабом, отмечались рецидив артрита коленных и локтевых суставов, усиление болей воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, повышение СОЭ до 90 мм/ч, уровня СРБ — до 96,5 мг/л. В октябре 2016 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания (BASDAI — 9,6, ASDAS-СРБ — 6,1) и неэффективностью пред-



Отек левой нижней конечности (фото публикуется с разрешения пациентки)

шествующей терапии назначен адалимумаб 40 мг подкожно (п/к) 1 раз в 2 нед. На фоне лечения был купирован артрит, нормализовалась подвижность левого локтевого сустава, уменьшилась выраженность боли в шейном и поясничном отделах позвоночника, снизились острофазовые показатели (СОЭ до 32,0 мм/ч, уровень СРБ до 37,1 мг/л). Вновь ухудшение состояния с февраля 2017 г., когда рецидивировал артрит периферических суставов и появилась примесь слизи в кале, в связи с чем адалимумаб отменен. Далее в течение 3 мес (с мая по август 2017 г.) пациентка получала цертолизумаба нэгол 400 мг п/к 1 раз в 4 нед, отмечена первичная неэффективность, и препарат был отменен. С сентября 2017 г. начато лечение голимумабом 50 мг п/к 1 раз в 4 нед с хорошим эффектом: купирован периферический артрит и нормализовался стул. В марте 2018 г. в связи с выраженными пролиферативными изменениями и контрактурой левого коленного сустава произведена синовэктомия с восстановлением функции данного сустава. С июня 2018 г. периодически отмечалось ухудшение кишечной симптоматики (жидкий стул с примесью крови до 6 раз в сутки), которое купировалось местным применением месалазина. С марта 2019 г. — усиление воспалительной боли в поясничном отделе позвоночника, рецидив артрита коленных и локтевых суставов, сгибательная контрактура левого локтевого сустава на фоне отмены голимумаба из-за его отсутствия в аптечной сети. Была снова госпитализирована во 2-е ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. **Объективно при поступлении:** артрит коленных суставов, киста Бейкера справа, артрит левого локтевого сустава, сгибательная контрактура левого локтевого сустава 100°. Боль при пальпации остистых отростков шейного и грудного отделов позвоночника. Ограничение отведения тазобедренных суставов. Трохантерит справа. **Позвоночные индексы:** ротация шейного отдела позвоночника на 80° с двух сторон, расстояние «козлос-стена» — 11 см, экскурсия грудной клетки — 3,0 см, модифицированный тест Шобера — 3,0 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника справа — 8 см, слева — 7 см, расстояние между лодыжками — 90 см. BASDAI — 6,1, ASDAS-СРБ — 3,9, BASFI — 7,0. В анализах крови: СОЭ — 59 мм/ч, уровень СРБ — 31,6 мг/л. В связи с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, обострением ЯК, неэффективностью предшествующей терапии ГИБП, эффективностью голимумаба консилиум принял решение о продолжении терапии голимумабом 50 мг п/к 1 раз в 4 нед. Была проведена пульс-терапия солюмедролом 1500 мг в/в капельно, внутрь назначен метилпреднизолон 12 мг/сут. На фоне проводимой терапии уменьшились экссудативные явления в коленных суставах и левом локтевом суставе, а также боль в поясничном отделе позвоночника, СОЭ снизилась до 22,0 мм/ч, BASDAI — до 2,8, ASDAS-СРБ — до 1,1, купирована кишечная симптоматика. На фоне хорошего самочувствия 20.06.2019 г. пациентка отмечает остро развившийся отек и появление острых болей в левой нижней конечности (см. рисунок).

Проведена экстренная госпитализация в отделение сосудистой хирургии с диагнозом: острый неокклюзив-

ный илиокавальный флеботромбоз левой нижней конечности с проксимальной границей в супрааренальном отделе нижней полой вены. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей от 20.06.2019 г.: картина левостороннего илиокавального тромбоза с проксимальной границей до супрааренального отдела нижней полой вены, проксимальная граница носит неокклюзивный пристеночнофиксированный характер. Проведена консервативная терапия гепарином в течение 6 дней, на фоне которой отмечалось уменьшение отека и боли в левой нижней конечности. По данным УЗДГ вен нижних конечностей при выписке отмечались признаки начальной реканализации. Выписана с рекомендацией приема ривароксана 30 мг/сут. Пациентке было проведено исследование полиморфизма генов свертывания крови, где выявлена гетерозиготная мутация G20210A в гене протромбина. Для исключения системного аутоиммунного заболевания и антифосфолипидного синдрома исследовалось содержание антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, IgG- и IgM-антител к кардиолипину, IgG- и IgM-антител к $\beta 2$ -гликопротеину, которое было в пределах референсных значений. Из анамнеза также известно, что с декабря 2018 г. принимала комбинированные гормональные контрацептивы в связи с фолликулярной кистой яичника. Консультум пришел к заключению, что острый тромбоз левой нижней конечности обусловлен сочетанием гетерозиготной мутации G20210A в гене протромбина, приемом комбинированных гормональных контрацептивов и активностью основного заболевания (постоянная воспалительная боль в спине, рецидивирующий периферический артрит, а также наличие внесуставных проявлений — хронического рецидивирующего ЯК и псориаза волосистой части головы в стадии ремиссии).

Обсуждение

Развитие тромбозов при ревматических заболеваниях отражает связь между воспалением и системой свертывания крови. В одном из крупных исследований в Швеции была проанализирована частота аутоиммунных заболеваний у пациентов, госпитализированных из-за тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с 1964 по 2008 г. [7, 8]. Авторы выявили связь между аутоиммунными заболеваниями и высоким риском ТЭЛА в первый год заболевания [9, 10]. Кроме того, риск ишемического инсульта был в два раза выше в течение первого года заболевания по двенадцати различным иммуноопосредованным заболеваниям, среди которых были ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная красная волчанка и ЯК [10].

Воспаление является основным физиологическим процессом, возникающим в ответ на повреждение или действие патогенного фактора. Как правило, воспаление является самоограниченным процессом. Однако при нарушении иммунного ответа (феномен молекулярной мимикрии, аутоиммунные заболевания) воспаление принимает хроническое течение. Система гемостаза, воспаление и врожденный иммунитет имеют общее эволюционное происхождение, что объясняет патогенетические аспекты взаимосвязи воспаления и нарушений в системе гемостаза

[11–13]. Непрерывная активация эндотелия при хроническом воспалении приводит к патологическим последствиям [14].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с АС [15–18]. Однако еще недостаточно исследований, посвященных выявлению венозных тромбозов при АС. Так, по данным шведского национального регистра, у пациентов с АС (n=6448) риск венозных тромбозов на 50% выше, чем в общей популяции [19]. Схожие результаты описаны на канадской когорте пациентов с АС (n=7190), у которых тромбоз глубоких вен и ТЭЛА выявлялись чаще, чем в популяции, преимущественно в дебюте заболевания [20]. Средний возраст вышеописанных пациентов составил 46 лет. У нашей пациентки илиокавальный тромбоз нижней полой вены развился в молодом возрасте (35 лет), спустя 6 лет от дебюта заболевания. Возникновение данного осложнения при АС в молодом возрасте может быть обусловлено наличием серьезного внесуставного проявления — ЯК, который относится к факторам неблагоприятного прогноза и значительно увеличивает активность заболевания.

Необходимо учитывать и лекарственную терапию, которую получают пациенты с АС, и в первую очередь — ГИБП. Имеются данные о повышенном риске венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений при наличии антител к ГИБП [21]. В нашем клиническом случае, несмотря на небольшую длительность болезни, пациентка получала все препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α и большие дозы глюкокортикоидов в виде пульс-терапии, что также могло повлиять на тромбообразование. Кроме того, пациентка имела гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина и принимала гормональные контрацептивы, которые являются известными факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует тяжелую сочетанную патологию — АС с тяжелым внесуставным проявлением (ЯК) и илиокавальным тромбозом нижней полой вены. Учитывая гетерозиготную мутацию G20210A в гене протромбина, пациентка изначально была предрасположена к тромбоэмболическим осложнениям, а наличие высокой активности аутовоспалительного заболевания и проводимая терапия увеличили риск тромбоза.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660

[Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660 (In Russ.)].

2. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(2):190-9.
[Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199 (In Russ.)].
3. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шулпекова ЮО и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
[Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii = Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63-80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80 (In Russ.)].
4. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2698-704. doi: 10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A
5. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010;30(5-6):8-9. doi: 10.1055/s-0037-1617146
6. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ. Ревматоидный артрит: некоторые компоненты гемостаза и воспаление. *Современная ревматология*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94
[Cheldieva FA, Reshetnyak TM. Rheumatoid arthritis: some components of hemostasis and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):87-94. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-87-94 (In Russ.)].
7. Westerweel PE, Verhaar MC. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Jun;5(6):332-40. doi: 10.1038/nrrheum.2009.81
8. Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171-83.
9. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases record-linkage study. *BMC Med*. 2011;9:1-8. doi: 10.1186/1741-7015-9-1
10. Zöller B, Li X, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;379:244-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8
11. Loof TG, Schmidt O, Herwald H, et al. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? *J Innate Immun*. 2011;3(1):34-40. doi: 10.1159/000321641
12. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503-14. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300
13. Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Изд-во МГУ; 2013. С. 148-84.
[Strukova SM. *Osnovy fiziologii gemostaza. Uchebnoe posobie* [The basics of the physiology of hemostasis. Tutorial]. 2nd ed. Moscow: MGU Publishing House; 2013. P. 148-84 (In Russ.)].
14. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
15. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med*. 2015;163:409-16. doi: 10.7326/M14-2470
16. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:612-20.
17. Peters MJL, van Eijk IC, Smulders YVOM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
18. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304. doi: 10.1002/art.30581
19. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z
20. Avina-Zubieta JA, Chan J, de Vera M, et al. Risk of venous thromboembolism in ankylosing spondylitis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):480-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214388
21. Korswagen LA, Bertelds GM, Krieckaert CLM, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209

Румянцева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-1684-1213>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>