

Частота и факторы риска тромбоземболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

А.А. Лишинская¹, О.В. Князев^{✉1-3}, А.В. Каграманова¹, Г.А. Дудина¹, Е.А. Сабельникова¹, И.А. Ли¹, К.К. Носкова¹, Н.А. Бодунова¹, А.И. Парфенов¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим иммунным воспалением слизистой оболочки и/или толстой стенки кишки, а также сопровождаются нарушениями со стороны свертывающей системы крови, часто с развитием гиперкоагуляционного состояния.

Цель. Выявить частоту тромбоземболических осложнений (ТЭО) у больных ВЗК и установить влияние приобретенных и наследственных факторов гиперкоагуляции, способствующих развитию ТЭО.

Материалы и методы. Проведена оценка клинического состояния 1238 больных ВЗК, находившихся на лечении в 2019 г. Из них 748 больных язвенным колитом (ЯК) и 490 больных болезнью Крона (БК). Среди больных ЯК мужчин 369 (49,3%), женщин – 379 (50,7%). У 10,1% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ТЭО. Среди пациентов с БК мужчин 227 (46,3%), женщин – 263 (53,7%). У 7,3% пациентов с БК имелись клинически значимые ТЭО.

Результаты. В общей сложности у 112 (9,0%) из 1238 пациентов с ВЗК выявлены клинически значимые ТЭО, потребовавшие терапии антикоагулянтами. Среди пациентов с ЯК ($n=748$) у 76 (10,2%) выявлены клинически значимые ТЭО. Среди пациентов с БК ($n=490$) у 36 (7,3%) выявлены ТЭО. Из 112 больных ВЗК с клинически значимыми ТЭО у 45 (40,2%) выявлены генетические полиморфизмы, которые повышают сродство к фибриногену, увеличивают способность тромбоцитов к агрегации, способствуют снижению активности ферментов фолатного цикла, в том числе метилентетрагидрофолатредуктазы, что может проявляться умеренным повышением уровня гомоцистеина. Из 45 пациентов с ВЗК, имеющих клинически значимые ТЭО, обусловленные наследственными факторами, 30 (66,6%) больных страдали ЯК, 15 (33,7%) больных – БК (относительный риск 1,038; 95% доверительный интервал 0,746–1,444; $\chi^2=0,049$; $p=0,83921$). Кроме того, 67 (59,8%) пациентов с ВЗК, у которых отмечались клинически значимые ТЭО, не имели генетических полиморфизмов, приводящих к гиперкоагуляции.

Заключение. На основании проведенного анализа мы можем сделать заключение о том, что такие факторы риска развития ТЭО, как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия глюкокортикостероидами, протяженность поражения кишки у больных ВЗК, генетические факторы тромбофилии, должны учитываться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных ЯК и БК. Наследственный фактор гиперкоагуляции в равной степени влияет на развитие ТЭО у больных как ЯК, так и БК.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, тромбоземболические осложнения, язвенный колит

Для цитирования: Лишинская А.А., Князев О.В., Каграманова А.В., Дудина Г.А., Сабельникова Е.А., Ли И.А., Носкова К.К., Бодунова Н.А., Парфенов А.И. Частота и факторы риска тромбоземболических осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Терапевтический архив. 2022;94(2):172–179. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201367

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. научно-образовательного отд. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», вед. специалист организационно-методического отд. по колопроктологии ГБУ НИИОЗММ. Тел.: +7(495)304-30-35 (доб: 15-24); e-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Лишинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7891-2702

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-001-9673-1067

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7519-2041

Ли Ирина Алексеевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9508-7502

Носкова Карина Кадиевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5734-0995

Бодунова Наталья Александровна – канд. мед. наук, рук. центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3119-7673

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ **Oleg V. Knyazev.** E-mail: oleg7@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7250-0977

Albina A. Lishchinskaya. ORCID: 0000-0001-7891-2702

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Galina A. Dudina. ORCID: 0000-001-9673-1067

Elena A. Sabelnikova. ORCID: 0000-0001-7519-2041

Irina A. Li. ORCID: 0000-0002-9508-7502

Karina K. Noskova. ORCID: 0000-0001-5734-0995

Natalia A. Bodunova. ORCID: 0000-0002-3119-7673

Asfold I. Parfenov. ORCID: 0000-0002-9782-4860

Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases

Albina A. Lishchinskaya¹, Oleg V. Knyazev^{1,2,3}, Anna V. Kagramanova¹, Galina A. Dudina¹, Elena A. Sabelnikova¹, Irina A. Li¹, Karina K. Noskova¹, Natalia A. Bodunova¹, Asfold I. Parfenov¹

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

²Ryzykh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by chronic immune inflammation of the mucous membrane and/or the thickness of the intestinal wall, and are also accompanied by disorders of the blood clotting system and the development of a hypercoagulation state.

Aim. To identify the frequency of thromboembolic complications (TEC) in IBD patients and to determine the influence of acquired and inherited hypercoagulation factors that contribute to the development of TEC.

Materials and methods. The clinical status of 1,238 IBD patients who were treated in 2019 was evaluated. Of these, 748 patients with ulcerative colitis (UC) and 490 patients with Crohn's disease (CD). Among UC patients, there were 369 (49.3%) men and 379 (50.7%) women. In 10.1% of patients with UC, there were clinically significant feasibility studies. There were 227 (46.3%) men and 263 (53.7%) women among patients with CD; 7.3% of patients with CD had clinically significant feasibility studies.

Results. In general 112 (9.0%) of 1,238 IBD patients had clinically significant feasibility studies. Among patients with UC ($n=748$), 76 (10.2%) showed clinically significant feasibility studies. Among patients with CD ($n=490$), 36 (7.3%) had a feasibility study. Of 112 IBD patients with clinically significant TEC, 45 (40.2%) had genetic polymorphisms that increase affinity for fibrinogen, increase platelet aggregation, and contribute to a decrease in the activity of folate cycle enzymes, including methylenetetrahydrofolate reductase, which may be manifested by a moderate increase in homocysteine levels. Of the 45 IBD patients with clinically significant TEC due to inherited factors, 30 (66.6%) patients had UC, 15 (33.7%) patients had CD (hazard ratio 1.038, 95% confidence interval 0.746–1.444; $\chi^2=0.049$; $p=0.83921$); 67 (59.8%) patients with IBD who had clinically significant TEC did not have genetic polymorphisms leading to hypercoagulation.

Conclusion. Based on the analysis, we can conclude that such risk factors for the development of TEC as the status of a smoker, long bed rest, taking hormonal contraceptives, varicose veins of the lower extremities, high activity of the disease, glucocorticoids therapy, the extent of intestinal damage in patients with IBD, genetic factors, should be taken into account by gastroenterologists in the treatment of patients with UC and CD. The hereditary factor of hypercoagulation equally affects the development of TEC, both in patients with UC and CD.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, thromboembolic complications, ulcerative colitis

For citation: Lishchinskaya AA, Knyazev OV, Kagramanova AV, Dudina GA, Sabelnikova EA, Li IA, Noskova KK, Bodunova NA, Parfenov AI. Frequency and risk factors for thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):172–179. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201367

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, включающая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1]. ВЗК характеризуются хроническим иммунным воспалением слизистой оболочки и/или толщине стенки кишки, а также сопровождаются нарушениями со стороны свертывающей системы крови и развитием гиперкоагуляционного состояния [2].

Риск развития тромбозов осложняется (ТЭО) при ВЗК в 3–4 раза выше, чем в общей популяции [3, 4]. Имеются многочисленные сообщения, что распространенность ТЭО при ВЗК колеблется от 1,2 до 6,1% и выявляется в 39% случаев при проведении аутопсии [5–9].

По материалам Н. Yuhaга и соавт., основанным на метаанализе 11 исследований, относительный риск (ОР) тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбозов легочной артерии среди пациентов с ВЗК составляет 2,20 (95% доверительный интервал – ДИ 1,83–2,65) по сравнению с лицами без ВЗК, соответственно для ЯК ОР 2,57, 95% ДИ 2,02–3,28; для БК ОР 2,12, 95% ДИ 1,40–3,20 [10]. Абсолютный риск ТЭО в значительной мере увеличивается у стационарных пациентов с ВЗК по сравнению с амбулаторными больными [11]. Частота ТЭО у больных ВЗК, находящихся в стационаре, в 3 раза выше у пациентов с раком, но вдвое меньше, чем у пациентов с метастатической формой рака или пациентов с раком, получающих химиотерапию [12].

Установлено, что степень поражения кишки коррелирует с тромбозом. У пациентов с тоталь-

ным ЯК и поражением толстой кишки при БК имеются более высокие риски развития ТЭО [13].

У пациентов с ВЗК могут присутствовать несколько приобретенных факторов риска ТЭО, включая активный воспалительный процесс как таковой, а также длительную иммобилизацию, применение глюкокортикостероидов (ГКС), хирургическое лечение, гиповолемию, наличие центрального венозного катетера, гипергомоцистеинемия, курение и применение оральных контрацептивов [14]. В исследовании М. Grainge и соавт. сообщалось о 8-кратном повышении риска венозного тромбоза у пациентов с ВЗК, имеющих высокую активность заболевания, по сравнению с контрольной группой больных, находящихся в ремиссии заболевания [11].

В более чем 1/2 случаев ТЭО при ВЗК могут быть связаны с мутацией фактора V Лейдена и гена протромбина [15], что указывает на то, что генетические факторы играют важную роль в ТЭО. Однако это не в полной мере согласуется с другими исследованиями [16], из чего следует, что механизм развития тромбоза при ВЗК остается открытым для дискуссии.

Вопросы этиологии и патогенеза повышения риска возникновения ТЭО у пациентов с ВЗК мало изучены. Определенное значение придается и активности воспалительного процесса. Относительная частота ТЭО в периоды умеренного и тяжелого обострения ВЗК по сравнению с ремиссией составила 4,5 (95% ДИ 2,6–7,8) [11]. Однако механизмы увеличения риска ТЭО у амбулаторных пациентов в периоде ремиссии ВЗК остаются недостаточно изученными [17, 18].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n=748)

Table 1. Clinical characteristics of patients with ulcerative colitis (UC), (n=748)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), абс. (%)	369 (49,3)/ 379 (50,7)
Возраст, годы (M±m)	40,6±11,8
Длительность заболевания (M±m)	6,1±2,2
Статус курильщика, абс. (%)	251 (33,5)
ИМ, абс. (%)	
0–3	80 (10,7)
4–6	102 (13,6)
7–9	332 (44,4)
10–12	234 (31,3)
Протяженность поражения, абс. (%)	
Проктит	35 (4,7)
Левосторонний колит	307 (41,0)
Тотальный колит	406 (54,3)
Наличие ТЭО, абс. (%)	76 (10,1)
Венозные тромбозы нижних конечностей	16 (2,1)
Венозные тромбозы верхних конечностей	9 (1,2)
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	11 (1,5)
Сочетанные тромбозы	40 (5,3)
Терапия, абс. (%)	
5-АСК	748 (100,0)
ГКС/ИС	567 (75,8)
ГИБП	169 (22,6)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ИС – иммуносупрессоры.

Увеличение риска ТЭО при обострении ВЗК связывается с гиповитаминозом К, дегидратацией, с активацией тромбоцитов, снижением уровня антитромбина, устойчивого активированного протеина С, повышением экспрессии факторов V, VIII, IX, фибриногена, снижением тканевого активатора плазминогена, угнетением системы фибринолиза, гипергомоцистеинемией, которые ассоциируются с активным воспалительным процессом. У пациентов с ВЗК наследственные факторы риска ТЭО выявляются не чаще, чем в популяции. Доказано, что ТЭО у пациентов с ВЗК способствует терапия ГКС, циклоспорином, азатиоприном, метотрексатом [18]. Наследственные факторы риска ТЭО у пациентов с ВЗК включают мутацию гена фактора V (фактор Лейдена), дефицит белков C и S, антитромбина, мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена *PAH*, мутацию гена протромбина G20210A, мутацию гена фактора XIII.

Задачей будущих исследований является выявление новых факторов/совокупности факторов риска и предикторов развития тромбоэмболических событий в популяции больных ВЗК.

Цель исследования – выявить частоту ТЭО у больных ВЗК и установить влияние приобретенных и наследственных факторов гиперкоагуляции, способствующих развитию ТЭО.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с БК (n=490)

Table 2. Clinical characteristics of patients with Crohn's disease (CD), (n=490)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), абс. (%)	227 (46,3)/ 263 (53,7)
Возраст, годы (M±m)	31,2± 5,4
Длительность заболевания, (M±m)	6,4±1,2
Статус курильщика, абс. (%)	91 (18,6%)
ИХБ, абс. (%)	
≤4	48 (9,8)
5–6	81 (16,5)
7–8	226 (46,1)
≥9	135 (27,6)
Протяженность поражения, абс. (%)	
Терминальный илеит	108 (22,1)
Колит	175 (35,7)
Илеоколит	207 (42,2)
Наличие ТЭО, абс. (%)	36 (7,3)
Венозные тромбозы нижних конечностей	8 (1,6)
Венозные тромбозы верхних конечностей	6 (1,2)
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	7 (1,4)
Сочетанные тромбозы	15 (3,1)
Терапия, абс. (%)	
5-АСК	218 (44,5)
ГКС/ИС	306 (62,4)
ГИБП	178 (36,3)

Материалы и методы

В отделении лечения ВЗК ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» проведена оценка клинического состояния 1238 больных ВЗК, находившихся на лечении в 2019 г. Из них 748 больных ЯК и 490 больных БК.

Среди больных ЯК мужчин 369 (49,3%), женщин – 379 (50,7%). Средний возраст их составил 40,6 года (от 18 до 78 лет), средняя продолжительность заболевания – 8 лет (от 1 года до 24 лет). Для определения активности ЯК использовали индекс Мейо (ИМ) [19]. Преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением ЯК, тотальным поражением толстой кишки. У 10,1% пациентов с ЯК имели место клинически значимые ТЭО (табл. 1).

Среди пациентов с БК мужчин 227 (46,3%), женщин – 263 (53,7%). Средний возраст их составил 31,2±5,4 года (от 19 до 66 лет), средняя продолжительность болезни – более 6 лет (от 6 мес до 18 лет). Для определения активности БК использовали индекс Харви–Брэдшоу (ИХБ) [20]. Преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением БК в форме илеоколита. Около 19% из них имели статус курильщика. У 7,3% пациентов с БК имелись клинически значимые ТЭО (табл. 2).

Состояние свертывающей системы крови пациентов оценивали методом определения показателей коагулограммы – международное нормализованное отношение,

Таблица 3. Регрессионный анализ для выявления факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ЯК (n=748)
Table 3. Regression analysis to identify risk factors and predictors of thrombosis in patients with UC (n=748)

Показатель	ТЭО есть (n=76)	ТЭО нет (n=672)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	37 (48,7)	332 (49,4)	0,985	0,733–1,257	0,906
Женщины, абс. (%)	39 (51,3)	340 (50,6)	1,014	0,805–1,278	0,906
Возраст, годы (M±m)	36,4±6,8	42,4±8,6	–	–	>0,05
Длительность заболевания (M±m)	9,1±3,3	7,6±2,1	–	–	>0,05
Статус курильщика, абс. (%)	22 (28,9)	229 (34,1)	0,828	0,572–1,197	>0,05
ИМТ>30, абс. (%)	3 (3,9)	31 (4,6)	0,856	0,268–2,733	>0,05
Злокачественное новообразование в анамнезе, абс. (%)	2 (2,6)	8 (1,2)	2,240	0,485–10,355	>0,05
Постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя, абс. (%)	56 (73,7)	72 (10,7)	6,877	5,322–8,886	<0,001
Применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), абс. (%)	8 (10,5)	27 (4,0)	2,620	1,234–5,560	0,025
Наследственная тромбофилия, абс. (%)	30 (39,5)	–	–	–	–
Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, абс. (%)	5 (6,6)	16 (2,4)	2,763	1,041–7,331	0,067
Варикозное расширение вен нижних конечностей, абс. (%)	32 (39,5)	124 (18,5)	2,282	1,677–3,104	<0,001
Катетер в центральной вене, абс. (%)	2 (2,6)	8 (1,2)	2,211	0,478–10,211	0,352
ИМ, абс. (%)					
0–3	0 (0,0)	80 (11,9)	0,0	–	>0,05
4–6	0 (0,0)	102 (15,2)	0,0	–	>0,05
7–9	30 (39,5)	302 (44,9)	0,878	0,651–1,175	>0,05
10–12	46 (60,5)	188 (28,0)	2,163	1,739–2,291	<0,001
Протяженность поражения, абс. (%)					
Проктит	0 (0,0)	35 (5,2)	0,0	–	>0,05
Левосторонний колит	14 (18,4)	293 (43,6)	0,422	0,261–0,683	<0,001
Тотальный колит	62 (81,6)	344 (51,2)	1,594	1,400–1,815	<0,001
Терапия, абс. (%)					
5-АСК	76 (100,0)	672 (100,0)	1,00	1,00–1,00	>0,05
ГКС/ИС	76 (100,0)	412 (61,3)	1,630	1,536–1,732	<0,001
ГИБП	32 (42,1)	176 (26,2)	1,608	1,200–2,154	>0,05

активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин по Квику, антитромбин III, протеин S, факторы VII и VIII [21–23].

У пациентов, имеющих клинически значимые ТЭО, исследовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови с помощью набора Wizard genomic DNA purification system (Promega, США), на аппарате «Амплификатор детектирующий ДТ-лайт» («ДНК-технология», Россия).

Исследование методом ультразвуковой доплерографии сосудов верхних и нижних конечностей выполняли на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Toshiba Aplio 500 Эхо – Accuson SC2000 и Siemens Kt – Toshiba Aquillion CXL 128 в первые сутки пребывания в стационаре, «по требованию», исходя из клинической ситуации, а также при выписке из стационара с целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии.

Статистический анализ. Данные собраны в специально разработанной форме отчета о клиническом случае и введены в таблицу Microsoft Excel. Все статистические

анализы проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

У 112 (9,0%) из 1238 пациентов с ВЗК выявлены клинически значимые ТЭО (тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, верхних конечностей, тромбоэмболия ветвей легочной артерии), потребовавшие терапии антикоагулянтами.

Среди пациентов с ЯК (n=748) у 76 (10,2%) обнаружены клинически значимые ТЭО. Достоверными факторами риска тромбоза у пациентов с ЯК, согласно нашим данным, являются: длительность постельного режима (более 3 сут), применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), варикозное расширение вен нижних конечностей, значительная протяженность поражения кишки, а также степень тяжести и высокая активность заболевания. Более 80% больных ЯК с ТЭО имели тотальный колит и более 60% – тяжелое течение ЯК, что укладывается в концепцию повышенного

Таблица 4. Регрессионный анализ для выявления факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с БК (n=490)
Table 4. Regression analysis to identify risk factors and predictors of thrombosis in patients with CD (n=490)

Показатель	ТЭО есть (n=36)	ТЭО нет (n=454)	ОР	95% ДИ	p
Мужчины, абс. (%)	21 (48,7)	206 (45,4)	1,286	0,958–1,725	0,134
Женщины, абс. (%)	15 (51,3)	248 (54,6)	0,763	0,514–1,133	0,134
Возраст, годы (M±m)	29,4±4,3	33,8±6,8	–	–	>0,05
Длительность заболевания (M±m)	6,8±1,2	9,1±2,5	–	–	>0,05
Статус курильщика, абс. (%)	22 (28,9)	69 (15,2)	4,021	2,864–5,645	<0,001
ИМТ>30, абс. (%)	0 (0,0)	11 (2,4)	0,0	–	>0,05
Злокачественное новообразование в анамнезе, абс. (%)	1 (2,7)	9 (1,9)	1,401	0,183–10,754	>0,05
Постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя, абс. (%)	25 (69,4)	148 (32,6)	2,130	1,653–2,746	<0,001
Применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия), абс. (%)	2 (5,5)	24 (5,2)	0,715	0,259–4,270	0,946
Наследственная тромбофилия, абс. (%)	15 (41,7)	–	–	–	–
Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, абс. (%)	2 (5,5)	5 (1,1)	5,044	1,014–25,094	0,089
Варикозное расширение вен нижних конечностей, абс. (%)	12 (33,3)	57 (12,6)	2,655	1,575–4,474	0,003
Катетер в центральной вене, абс. (%)	3 (8,3)	13 (3,5)	2,910	0,869–9,746	0,129
ИХБ, абс. (%)					
≤4	0 (0,0)	47 (10,3)	–	–	>0,05
5–6	1 (2,6)	80 (17,6)	0,158	0,023–1,1	>0,05
7–8	12 (53,9)	234 (51,5)	0,647	0,404–1,035	0,034
≥9	23 (43,6)	112 (24,6)	2,590	1,931–3,473	<0,001
Протяженность поражения, абс. (%)					
Терминальный илеит	7 (19,4)	101 (22,2)	0,874	0,440–1,373	>0,05
Колит	12 (33,3)	163 (35,9)	0,928	0,576–1,497	>0,05
Илеоколит	17 (47,2)	190 (41,8)	1,128	0,786–1,621	>0,05
Терапия, абс. (%)					
5-АСК	21 (58,3)	138 (30,4)	1,919	1,409–2,614	<0,001
ГКС/ИС	36 (100,0)	379 (83,5)	1,198	1,150–1,248	<0,001
ГИБП	18 (50,0)	137 (30,2)	1,657	1,11–2,364	0,018

риска ТЭО у больных ВЗК, имеющих высокую активность воспалительного процесса. Следует отметить, что пациенты с левосторонним колитом тяжелой степени имели такой же риск ТЭО, как и пациенты с тотальным колитом.

В нашем исследовании такие факторы, как статус курильщика, индекс массы тела (ИМТ), злокачественное новообразование в анамнезе, венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, наличие центрального катетера, при проведении регрессионного анализа не продемонстрировали статистическую значимость в качестве факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ЯК (табл. 3). При этом установлена статистическая значимость риска ТЭО от проводимой противовоспалительной терапии ГКС. Это согласуется с результатами ряда исследований, демонстрирующих абсолютный риск ТЭО у стационарных пациентов с ВЗК, получающих ГКС [11].

Среди пациентов с БК (n=490) у 36 (7,3%) выявлены ТЭО в виде тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, верхних конечностей, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Достоверными факторами риска тромбоза у пациентов с БК являются статус курильщика, постельный режим более 3 сут, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, а также характер противовоспалительной терапии. Около 50% больных БК с ТЭО имели форму илеоколита и более 43% – тяжелую форму заболевания. Характер проводимой терапии также влиял на частоту ТЭО. У больных с более тяжелым течением БК вне зависимости от формы заболевания проводилась более агрессивная противовоспалительная терапия ГКС и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Такие факторы, как ИМТ, злокачественное новообразование в анамнезе, венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе, наличие центрального катетера, при проведении регрессионного анализа не продемонстрировали статистическую значимость в качестве факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с БК (табл. 4).

Пол, возраст, длительность заболевания и при ЯК, и при БК не продемонстрировали статистической значимости как факторы риска и предикторы тромбоза.

Таблица 5. Регрессионный анализ для выявления лабораторных факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ВЗК (n=1238)**Table 5. Regression analysis to identify laboratory risk factors and predictors of thrombosis in patients with inflammatory bowel diseases (n=1238)**

Лабораторные показатели	Все пациенты (n=1238)	Пациенты без ТЭО (n=1126)	Пациенты с ТЭО (n=112)	P
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,94 \pm 2,38	7,06 \pm 2,31	8,94 \pm 2,35	0,01
Гемоглобин, г/л	129,41 \pm 18,26	127,8 \pm 18,42	124,25 \pm 16,5	0,40
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	323,79 \pm 25,06	322,92 \pm 126,41	433,51 \pm 16,13	0,02
C-реактивный белок, мг/л	16,72 \pm 4,87	17,47 \pm 5,59	26,11 \pm 4,53	0,045
Фибриноген, г/л	4,83 \pm 1,02	3,16 \pm 1,01	5,61 \pm 1,17	0,044
Протромбиновое время, с	14,68 \pm 0,99	15,06 \pm 0,99	14,88 \pm 1,10	0,64
АЧТВ, с	38,28 \pm 4,92	37,46 \pm 3,88	36,78 \pm 11,00	0,48
Тромбиновое время, с	18,09 \pm 1,39	18,00 \pm 1,38	18,85 \pm 1,36	0,10
D-димер, мг/л	0,52 \pm 0,21	0,52 \pm 0,19	1,56 \pm 0,58	0,04
Альбумин, г/л	36,24 \pm 5,35	35,2 \pm 5,1	36,25 \pm 6,86	0,99
Мочевина, ммоль/л	3,93 \pm 1,5	4,91 \pm 1,5	4,08 \pm 1,25	0,77
Креатинин, мкмоль/л	65,25 \pm 10,90	68,03 \pm 11,37	67,25 \pm 14,77	0,75

Активность заболевания, протяженность поражения и генетическая предрасположенность считаются основными предикторами ТЭО у пациентов с ВЗК. Из 112 больных ВЗК с клинически значимыми ТЭО у 45 (40,2%) выявлены генетические полиморфизмы, которые повышают средство к фибриногену, увеличивают способность тромбоцитов к агрегации, способствуют снижению активности ферментов фолатного цикла, в том числе метилентетрагидрофолатредуктазы, что может проявляться умеренным повышением уровня гомоцистеина.

Из 45 пациентов с ВЗК, имеющих клинически значимые ТЭО, обусловленные наследственными факторами, 30 (66,6%) больных страдали ЯК, 15 (33,7%) больных – БК (ОР 1,038, 95% ДИ 0,746–1,444; $\chi^2=0,049$; $p=0,83921$). Таким образом, наследственный фактор гиперкоагуляции в равной степени влияет на развитие ТЭО у больных как ЯК, так и БК.

Кроме того, 67 (59,8%) пациентов с ВЗК, у которых отмечались клинически значимые ТЭО, не имели генетических полиморфизмов, приводящих к гиперкоагуляции. Следовательно, выявленные тромбозы напрямую связаны с протяженностью поражения, степенью тяжести заболевания и активностью воспалительного процесса, а наследственный фактор вносил дополнительный вклад в развитие ТЭО.

У большей части пациентов с ЯК и БК проведен регрессионный анализ с целью выявления лабораторных факторов риска и предикторов тромбоза у пациентов с ВЗК (табл. 5).

Одним из ключевых высокочувствительных маркеров венозных тромбозов является D-димер. При нормальной плазменной концентрации D-димера и невысокой клинической вероятности диагноза ТЭО практически исключается, а при повышенном D-димере больному необходимо проводить дальнейшие инструментальные исследования для выявления ТЭО, о чем свидетельствует его повышенная концентрация у пациентов, имеющих ТЭО [21].

Анализ лабораторных показателей (показатели лейкоцитоза, тромбоцитоза, C-реактивный белок, фибриноген) выявил достоверную зависимость риска развития ТЭО от активности воспалительного процесса.

Наше исследование не показало какой-либо существенной разницы в распространенности ТЭО между БК и ЯК, что согласуется с данными других авторов [5, 10, 24, 25].

Обсуждение

Данные литературы свидетельствуют о том, что тромбозы встречаются при самой различной патологии, даже у больных гемофилией [26], которые естественно защищены от них за счет дефицита одного из факторов свертывания.

ВЗК сами по себе являются независимым клиническим фактором риска ТЭО, не связанным с травмой и операцией [21]. Помимо этого пациенты с ЯК и БК имеют дополнительные факторы риска, такие как активное воспаление ВЗК, длительная иммобилизация, ГКС-терапия, ТЭО в анамнезе, наличие варикозной болезни. В совокупности все факторы в разы повышают риски развития ТЭО у больных ЯК и БК [27–33]. Частично результаты нашего исследования сопоставимы с исследованием С. Suarez Ferrer и соавт., которые показали, что более обширное вовлечение поверхности кишки и тяжелая воспалительная активность стали факторами риска тромбоза у пациентов с ВЗК, но они не обнаружили значимой связи между классическими факторами риска, такими как использование контрацептивов, нарушения свертываемости крови или курение [3].

Установлено, что в патогенезе ВЗК гиперкоагуляция играет важную роль [14, 15], и будущее изучение этого феномена поможет выявить потенциальные терапевтические мишени для лечения ВЗК. Артериальные и венозные ТЭО являются грозными внекишечными проявлениями и осложнениями ВЗК, осложняющими лечение больных ЯК и БК, ухудшающими прогноз заболевания и повышающими летальность [25]. Например, в США ежегодно на 500 тыс. госпитализаций 100 тыс. смертей связаны с ТЭО [34].

Тем не менее осведомленность врачей о рисках развития ТЭО, мерах первичной и вторичной профилактики, способах лечения имеет важное значение для предотвращения развития венозных тромбозов и ТЭО у пациентов с ВЗК. Клинические исследования должны предоставить клиницистам надежные методы или маркеры оценки протромботического риска у пациентов с ВЗК, чтобы иметь

возможность оперативно применять профилактические меры ТЭО. Поскольку антикоагулянтная терапия повышает риск усиления кишечного кровотечения (характерного симптома для пациентов с ВЗК) [35], ведение пациентов с ВЗК, имеющих ТЭО или их высокий риск, должно быть индивидуализировано (в отношении каждого конкретного случая) с учетом особенностей клинической картины заболевания и требует мультидисциплинарного подхода. В настоящее время решение о тромбопрофилактике принимается на основании консилиума врачей [36] и рекомендаций Европейской организации по изучению болезни Крона [37]. В отечественных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ЯК и БК информация о профилактике и лечении ТЭО отсутствует. Между тем ТЭО у пациентов с ВЗК является важной медико-социальной проблемой, значимость которой в настоящее время возрастает.

Заключение

На основании проведенного анализа мы можем сделать заключение о том, что такие факторы риска развития ТЭО, как статус курильщика, длительный постельный режим, прием гормональных контрацептивов, варикозное расширение вен нижних конечностей, высокая активность заболевания, терапия ГКС, протяженность поражения кишки у больных ВЗК, генетические факторы, должны учитываться врачами-гастроэнтерологами при лечении больных ЯК и БК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал

ИМ – индекс Мейо
 ИМТ – индекс массы тела
 ИХБ – индекс Харви-Брэдшоу
 ОР – относительный риск
 ТЭО – тромбозомболические осложнения
 ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017 [Khat'kov IE, Parfenov AI, Kniazev OV, et al. *Vospalitel'nye zabolevaniia kishechnika v praktike terapevta i khirurga*. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:174-86. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x.
- Suárez Ferrer C, Vera Mendoza MI, Amo San Román L, et al. Risk of thromboembolic phenomena in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:634-9. DOI:10.1016/j.gastrohep.2012.07.003
- Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: Mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:166-73. DOI:10.1196/annals.1361.058
- Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:619-23.
- Sloan WP Jr, Bagen JA, Gage RP. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: A review of 2,000 cases. *Gastroenterology*. 1950;16:25-38.
- Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis III complications. *Gut*. 1964;5:1-22.
- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:140-5.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001;85:430-4.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:953-62. DOI:10.1111/apt.12294
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375:657-63. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61963-2
- Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9:1001275. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:97-101. DOI:10.1046/j.1572-0241.2003.04026
- Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:266-72. DOI:10.1038/ncpgasthep0190
- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis – current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149:824. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
- Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2036-4116. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.42029
- Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146:835-48. DOI:10.1053/j.gastro.2014.01.042

18. Alkim H, Koksall AR, Boga S, et al. Etiopathogenesis, Prevention, and treatment of thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):501-10. DOI:10.1177/1076029616632906
19. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7-36 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Draft Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*. 2019;18(4):7-36 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
20. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмобилических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2017;4(2):44-6 [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology*. 2017;4(2):44-6 (in Russian)].
22. Кузнецова Б.А. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Под ред. И.Н. Бокарева; РАТГПСС им. А. Шмидта. М.: Минздравсоцразвития РФ, 2011 [Kuznetsova BA. Laboratory methods of investigation of the blood coagulation system. Under the editorship of I.N. Bokareva; RATGPSS im. A. Shmidt. Moscow: Minzdravsotsrazvitiia RF, 2011 (in Russian)].
23. Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза. *Мед. альманах*. 2017;2:96-8 [Stomenskaia IS, Kostrova Olu, Struchko Glu, Timofeeva Nlu. Thromboelastometry is a method. I.S. Stomenskaya, et al. *Medical Almanac*. 2017;2:96-8 (in Russian)].
24. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4857-72. DOI:10.3748/wjg.v20.i17.4857
25. Algahtani FH, Farag YMK, Aljebreen AM, et al. Thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(6):423-7. DOI:10.4103/1319-3767.195558
26. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., и др. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив*. 2017;89(7):76-84 [Galstyan GM, Polevodova OA, Gavrish AYU, et al. Thrombotic complications in patients with hemophilia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(7):76-84 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789776-84
27. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1996;334:619-23.
28. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:555-9.
29. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:457-62. DOI:10.1056/NEJM200008173430702
30. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res*. 1996;82:137-46.
31. Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, et al. Prothrombin fragment 1+2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1183-8.
32. Heits F, Stahl M, Ludwig D, et al. Elevated serum thrombopoietin and interleukin-6 concentrations in thrombocytosis associated with inflammatory bowel disease. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19:757-60.
33. Sands BE, Bank S, Sninsky CA, et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:58-64.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations – United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:401-4.
35. Faye AS, Hung KW, Cheng K, et al. Minor hematochezia decreases use of venous thromboembolism prophylaxis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;26(9):1394-400. DOI:10.1093/ibd/izz269; PMID: 31689354
36. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):953-62. DOI:10.1111/apt.1229
37. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2272-80. DOI:10.1111/j.15720241.2008.02052.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021



OMNIDOCTOR.RU