

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Нечастые причины тромбофилии



**О. Е. Зайцева¹, Л. Г. Карпович¹,
О. И. Нишкумай¹, Л. В. Кушнир²**

¹ Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

² Александровская клиническая больница г. Киева

У пациентов с дисфункцией щитовидной железы могут наблюдаться различные нарушения коагуляции и фибринолиза: от субклинических, проявляющихся лишь лабораторными изменениями, до клинически значимых тромбозов или смертельных кровоизлияний. Состояние гипертиреоза чаще всего сопровождается повышением факторов свертывания (II, VII, IX и X) и увеличением сывороточного уровня гомоцистеина, фибриногена, фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 и антитромбина III. Клиническим проявлением этого состояния могут быть тромбозы разной локализации. Особенно значимым и распространенным фактором риска венозного тромбоэмболизма является повышение уровня фактора VIII. У пациентов с гипертиреозом наблюдается состояние повышенной адренергической активности, что может способствовать увеличению синтеза фактора VIII. Одновременно происходит снижение активности системы спонтанного фибринолиза: уменьшение сывороточного уровня активатора тканевого плазминогена и активированного частичного тромбопластинового времени. Оценку прокоагуляционного статуса пациента необходимо проводить для установления диагноза и своевременного назначения антикоагулянтной терапии. Инфекция, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ), является распространенным заболеванием, особенно у молодых лиц. В литературе обсуждаются случаи тромбоэмболизма разной локализации у пациентов с ЦМВ-инфекцией, в частности тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии. Однако мы не нашли в литературе клинического случая сочетания острой ЦМВ-инфекции и гипертиреоза, осложненных нарушениями системы коагуляции и фибринолиза. Данный клинический случай описывает множественные тромбозы у молодого пациента с субклиническим гипертиреозом на фоне ЦМВ-инфекции.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы, гипертиреоз, нарушения коагуляции и фибринолиза, цитомегаловирусная инфекция, тромбоз легочной артерии, тромбоз воротной вены.

Состояния, сопровождающиеся тромбофилией, включают первичные и вторичные клинические расстройства, характеризующиеся повышенной тенденцией к тромбоэмболии [1]. К первичным гиперкоагуляционным состояниям можно отнести редкие наследственные нарушения коагуляции, такие как дефицит белков C и S, аномалии фибринолитической системы. Вторичная или приобретенная гиперкоагуляция может быть следствием злокачественных новообразований, миелопролиферативных и системных заболеваний, беременности. Но у 25—50% пациентов с впервые выявленным венозным тромбозом очевидный фактор риска может отсутствовать [6]. Согласно литературным

данным, гипертиреоз сопровождается гиперкоагуляцией и гипофибринолитическим состоянием, которые могут способствовать увеличению риска тромбоэмболии [4, 8, 11]. У пациентов с гипертиреозом повышается уровень фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора тканевого плазминогена-1 и антитромбина III, факторов свертывания II, VII, IX и X, а также содержание в сыворотке крови гомоцистеина и фибриногена, снижается уровень активатора тканевого плазминогена, уменьшается активированное частичное тромбопластиновое время. Повышение уровня фактора VIII, вероятно, значимый и распространенный фактор риска венозного тромбоэмболизма. Активность фактора VIII прямо пропорционально коррелирует с уровнем метаболизма в тканях и содержанием катехоламинов в плазме. Чрезмерная адренергическая активность, развивающаяся у пациентов с гипертиреозом, может способствовать увеличению синтеза фактора VIII, о чем свидетельствует тот факт, что пропранолол может ингибировать это увеличение

Статья надійшла до редакції 25 лютого 2019 р.

Зайцева Оксана Євгенівна, к. мед. н.,
доцент кафедри внутрішньої медицини №2
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© О. Е. Зайцева, Л. Г. Карпович, О. И. Нишкумай, Л. В. Кушнир, 2019

[7]. Помимо явного гипертиреоза субклинический гипертиреоз также связан с повышенным риском венозного тромбоза [2, 9].

Состояния как клинически выраженного гипертиреоза, в виде тиреоидного шторма, так и субклинического гипертиреоза, могут быть индуцированы хирургическими вмешательствами, стрессами, вирусными инфекциями. Описано несколько клинических случаев цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), которые сопровождалась повышением сывороточного уровня тиреоидных гормонов и «случайно» обнаруженных тромбозов вен разной локализации, чаще — тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) или вен брыжейки [3].

Поскольку гипертиреоз и ЦМВ по отдельности могут сопровождаться венозной тромбофилией, их сочетание расценивают как состояние высокого риска тромбоэмболизма. Оценка прокоагуляционного статуса пациента может быть важна как для постановки диагноза, так и для правильного назначения антикоагулянтной терапии. Повышение уровня фактора VIII, дефицит антитромбина, снижение активности физиологического фибринолиза может приводить к развитию резистентности к гепарину и неадекватной антикоагуляции, проводимой медицинским персоналом [5, 10]. Так, известно, что средних терапевтических доз гепарина, как правило, бывает недостаточно в условиях повышенного содержания гормонов щитовидной железы и для получения хорошего терапевтического эффекта может потребоваться значительное увеличение дозы.

Приводим клинический случай системной тромбофилии с развитием множественных тромбозов легочных вен и вен брюшной полости у пациента с субклинически протекающим гипертиреозом и острой ЦМВ-инфекцией.

Пациент Д., 42 года, поступил в инфекционное отделение Александровской клинической больницы г. Киева с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, першение в горле, дискомфорт в околопупочной области. Анамнез заболевания: считает себя больным около 10–14 дней, когда отметил повышение температуры тела до 38,3 °С, першение в горле. Дискомфорт в околопупочной области появился за 5 дней до госпитализации.

При амбулаторном обследовании у пациента выявили лабораторно ДНК к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна—Барр (DNA CMV и DNA EBV). С диагнозом «моноклеоз» он был госпитализирован в инфекционное отделение Александровской клинической больницы г. Киева, а через 2 дня переведен в кардиологическое отделение.

Объективно. Состояние удовлетворительное. Кожа чистая. Лимфатические узлы увеличены до 1,5–2,0 см. Частота дыхательных движений — 16/мин, дыхание везикулярное. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 96/мин, ритм правиль-

ный, тоны сохранены. Живот мягкий, чувствителен в околопупочной области. Край печени на 3 см выступает из-под края реберной дуги, эластичный, болезненный. Пальпируется полюс селезенки.

В общем анализе крови, повторенном дважды, значимых изменений не выявлено (табл. 1).

По данным биохимического анализа крови выявили повышение уровня аминотрансфераз (табл. 2), что укладывалось в клинику острого гепатита в ходе ЦМВ-инфекции.

Серологическое вирусологическое исследование (табл. 3) подтвердило наличие ЦМВ-инфекции. А выявленная низкая avidность свидетельствовала в пользу острой инфекции.

Электрокардиограмма: ЧСС — 98/мин, частая суправентрикулярная экстрасистолия, частая желудочковая экстрасистолия по типу вставочной.

Т а б л и ц а 1

Данные общего анализа крови

Показатель	09.10.2018	13.10.2018
	Эритроциты, 10 ¹² /л	4,95
Гемоглобин, г/л	156	150
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	234	256
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1	1
Нейтрофилы сегментоядерные, %	24	56
Лимфоциты, %	62	39
Моноциты, %	10	4
СОЭ, мм/ч	4	4
Вирциты, %	12	

Т а б л и ц а 2

Данные биохимического анализа крови

Показатель	08.10.2018	11.10.2018	15.10.2018
	Аланинаминотрансфераза, ед./л	256	221
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	78,6	56	
Билирубин, мкмоль/л	5,3		
Глюкоза в крови, ммоль/л	5,8		
Г-глутамилтранспептидаза, ед./л	105	89	
K ⁺ , ед./л	4,02		
Na ⁺ , ед./л	146		
Cl ⁻ , ед./л	116		
Креатинин, мкмоль/л	133	101	89

Т а б л и ц а 3

Данные серологического вирусологического исследования

Показатель	ИФА	Авидность
IgG EBV	–	
DNA EBV	+/-	
IgM EBV	–	
DNA CMV	+/+	
IgG CMV		4,19 Низкая
IgM CMV	22,02	5,19 Низкая
HBsAg	–	
HCV	–	
ВИЧ	–	

Склонность к увеличению ЧСС и большое количество экстрасистол у молодого пациента стали поводом для определения гормонов щитовидной железы: тиреотропный гормон – 0,031 мкМЕ/мл, Т4 – 2,31 мкМЕ/мл, Т3 – 5,31 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе – 257,3 МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину – 116,2 МЕ/л, что свидетельствовало о гипертиреозе.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы увеличены обе доли. Контуры ровные. Структура однородная. Гиперплазия щитовидной железы.

На основании результатов обследования установлен диагноз: Диффузный зоб. Хронический тиреоидит. Субклинический гипертиреоз.

Проведенное эхокардиографическое исследование существенной патологии не выявило, но удивило повышенное до 34 мм рт. ст. давление в легочной артерии (ЛА). Размер левого предсердия – 3,9×5,2 см, правого предсердия – 3,99 см, правого желудочка – 2,1 см, конечнодиастолический размер левого желудочка – 113 мл, конечносистолический размер левого желудочка – 45 мл, фракция выброса левого желудочка – 60,2 %, диаметр нижней полой вены – 1,9 см, пролапс митрального клапана, незначительная регургитация на митральном и трикуспидальном клапанах.

Не соответствовали нормальным некоторые показатели коагулограммы: фибрин – 14,0 мг/100 мл, фибриноген – 3,5 г/л и протромбиновый индекс – 92 %. Превышало норму в несколько тысяч раз содержание D-димера – 7500 мкг FEU/мл.

Эти изменения требовали уточнения. В поисках тромбоза проведено УЗИ вен голени: глубокие и поверхностные вены проходимы, просветы свободны. Стенки не утолщены. Компрессия просветов полная.

Несмотря на отсутствие какой-либо клинической симптоматики спиральная компьютерная

томография (СКТ) органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП) «неожиданно» выявила существенные тромбозы вен разных бассейнов.

СКТ ОГК: в просвете сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА нижних сегментов S9–10 с обеих сторон определялись дефекты наполнения контрастом в виде гиперденсивных участков до 20 мм (тромбы). Объем легочной ткани сохранен. Пневматизация неравномерная. Бронхи проходимы. Корень структурен, лимфатические узлы не увеличены.

СКТ ОБП: определяются тромботические массы в проксимальном отделе портальной вены, обтурирующие более 50 % диаметра. На всем протяжении основной ветки верхней мезентериальной вены субтотальный тромбоз (заполняет больше 90 %), общая протяженность тромба – 8,3 см. КТ-признаки начальной портальной гипертензии: диаметр воротной вены – 19,0 мм, диаметр мезентериальной вены – 15,0 мм, правой гастрооментальной вены – 7,0 мм.

Таким образом, данные СКТ свидетельствовали о наличии тромбоза мелких ветвей ЛА, воротной, мезентериальной, оментальной вен с частичной спонтанной реканализацией, а также о портальной гипертензии.

Наличие множественных тромбозов с явлениями спонтанного фибринолиза у молодого пациента требовало исключение антифосфолипидного синдрома и онкологического заболевания.

Исследование на антифосфолипидный синдром дало отрицательный результат: анти-IgG к кардиолипину – менее 1,0 ед./мл, волчаночный антикоагулянт – 0,9 с, β₂-гликопротеин IgG < 1,4 ед./мл (норма < 20), β₂-гликопротеин IgA < 0,6 ед./мл (норма < 20), β₂-гликопротеин IgM 0,3 ед./мл (норма < 20).

Для исключения опухолей проведены фиброгастроудоденоскопия (недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс), колоноскопия (толстая кишка осмотрена до печеночного угла, органической патологии не выявлено), УЗИ простаты (патологии не выявлено). Данные КТ также свидетельствовали об отсутствии опухолей.

Таким образом, у пациента имело место состояние субклинического гипертиреоза, предрасполагающее к тромбозам. Надо было выяснить, какую роль в этом процессе сыграла активная острая ЦМВ-инфекция. У пациента выявлены низкий уровень антитромбина III – 68 % (норма – 80–120 %) и протеина С – 60 % (норма – 70–140 %), которые синтезируются печенью и на фоне острого гепатита в ходе ЦМВ являются показателями снижения антикоагулянтной активности плазмы, что значительно повышает степень тромботического риска и делает малоэффективной гепаринотерапию.

Пациенту был установлен клинический диагноз: Венозный тромбоз эмболизм: тромбоз воротной,

мезентериальної вен, спонтанний фібриноліз. Тромбоз мелких ветвей ЛА, невисокого ризику. Легочна артеріальна гіпертензія 1 ступеня. Диффузний зоб. Хронічний тиреоїдит. Субклінічний гіпертиреоз. Остра ЦМВ-інфекція. Острый гепатит.

Лечение больного предполагало назначение антикоагулянтов. Учитывая тромбоэмболию легочной артерии невисокого риска, назначили ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. Лечение гипертиреоза: метимазол в дозе 15 мг в сутки с последующим контролем гормонов щитовидной железы. Пропранолол в дозе 10 мг 3 раза в сутки с целью контроля экстрасистолии.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция исследования — О. З., Л. Г. К.; сбор материала — О. З., Л. В. К.; обработка материала — О. З., Л. Г. К.; написание текста — О. З., О. Н.; редактирование — Л. Г. К.

Данный клинический случай является яркой иллюстрацией ситуации, когда даже субклинический гипертиреоз индуцировал состояние гиперкоагуляции, которое проявилось множественными тромбозами в разных бассейнах. Провоцирующим фактором послужила острая ЦМВ-инфекция, в ходе которой развился острый гепатит. Следствием этого было достоверное лабораторно подтвержденное снижение антикоагулянтной активности за счет уменьшения уровня антитромбина III и протеина С, что стало предиктором тромбозов. Поэтому клиницистам важно определять не только скрининговые показатели коагулограммы, но и обязательно содержание антитромбина III и протеина С.

Литература

- Alfirevic Z., Alfirevic I. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology // Clin. Chem. Lab. Med. — 2010. — Vol. 48. — P. 15–26. doi: 10.1515/ccm.2010.371
- Bobrow R. S. Excess factor VIII: A common cause of hypercoagulability // J. Am. Board Fam. Pract. — 2005. — Vol. 18. — P. 147–149.
- Bountouris I., Moris D., Tsilimigras D. I. Pulmonary embolism in a young immunocompetent adult infected with cytomegalovirus. are novel oral anticoagulants an efficient alternative? // In Vivo. — 2017. — Vol. 6. — P. 1193–1195. doi: 10.21873/invivo.11189
- Danescu L. G., Badshah A., Danescu S. C. et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with thyroid dysfunction // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 15. — P. 676–680.
- Deconinck L., Plateau C., Pichenot M. Antiviral therapy of primary cytomegalovirus infection with vascular thrombosis in immunocompetent adults // Med. Mal. Infect. — 2016. — Vol. 46. — P. 87–92.
- Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability // Semin. Thromb. Hemost. — 2011. — Vol. 37. — P. 17–26.
- Franchini M., Lippi G., Targher G. Hyperthyroidism and venous thrombosis: A casual or causal association? A systematic literature review // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2011. — Vol. 17. — P. 387–392.
- Lin H. C., Yang L. Y., Kang J. H. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: A five-year follow-up study // J. Thromb. Haemost. — 2010. — Vol. 8. — P. 2176–2181. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03993.x.
- Patane S., Marte F., Curro A. Recurrent acute pulmonary embolism and paroxysmal atrial fibrillation associated with subclinical hyperthyroidism // Int. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 142. — P. 25–26.
- Puccia F., Lombardo V., Giannitrapani L. Case report: acute portal vein thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult // Journal of Ultrasound. — 2017. — Vol. 20. — P. 161–165. doi: 10.1007/s40477-016-0227-0
- Vescovi P. P., Favalaro E. J., Lippi G. et al. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders // Semin. Thromb. Hemost. — 2011. — Vol. 37. — P. 7–10. doi: 10.1055/s-0030-1270065

Нечасті причини тромбофілії

О. Є. Зайцева¹, Л. Г. Карпович¹, О. І. Нішкумай¹, Л. В. Кушнір²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня, Київ

У пацієнтів з дисфункцією щитоподібної залози можуть спостерігатися різні порушення коагуляції і фібринолізу: від субклінічних, котрі виявляються лише лабораторними змінами, до клінічно значущих тромбозів або смертельних крововиливів. Стан гіпертиреозу найчастіше супроводжується підвищенням факторів згортання (II, VII, IX і X) та збільшенням сироваткового рівня гомоцистеїну, фібриногену, фактора фон Віллебранда, інгібітора активатора тканинного плазміногену-1 і антитромбіну III. Клінічним виявом цього стану можуть бути тромбози різної локалізації. Особливо значущим і поширеним чинником ризику венозного тромбоемболізму є підвищення рівня фактора VIII. У пацієнтів з гіпертиреозом спостерігається стан підвищеної адренергічної активності, який може спричинити збільшення синтезу фактора VIII. Одночасно відбувається зниження активності системи спонтанного фібринолізу: зменшення сироваткового рівня активатора тканинного плазміногену і активованого часткового тромбопластинового часу. Оцінку прокоагуляційного статусу пацієнта необхідно проводити для встановлення діагнозу та своєчасного призначення антикоагулянтної терапії. Інфекція, спричинена цитоме-

галавірусом (ЦМВ), є поширеним захворюванням, особливо у молодих осіб. У літературі описано випадки тромбоемболізму різної локалізації у пацієнтів із ЦМВ-інфекцією, зокрема тромбоз глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії. Однак ми не знайшли в літературі клінічного випадку поєднання гострої ЦМВ-інфекції та гіпертиреозу, ускладнених порушеннями системи коагуляції і фібринолізу. Цей клінічний випадок описує множинні тромбози у молодого пацієнта із субклінічним гіпертиреозом на тлі ЦМВ-інфекції.

Ключові слова: дисфункція щитоподібної залози, гіпертиреоз, порушення коагуляції та фібринолізу, цитомегаловірусна інфекція, тромбоз легеневої артерії, тромбоз ворітної вени.

Infrequent causes of thrombophilia

O. E. Zaitseva¹, L. G. Karpovich¹, O. I. Nishkumay¹, L. V. Kushnir²

¹O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

In patients with thyroid dysfunction, various violations of coagulation and fibrinolysis can be observed: from subclinical, with only laboratory changes, to clinically significant thrombosis or fatal hemorrhages. The state of hyperthyroidism is often accompanied by an increase in coagulation factors (II, VII, IX and X) and an increase in serum levels of homocysteine, fibrinogen, von Willebrand factor, inhibitor of tissue plasminogen-1 activator and antithrombin III. The clinical manifestation of this condition can be thrombosis of various localizations. A particularly significant and common risk factor for venous thromboembolism is an increase in factor VIII. Patients with hyperthyroidism manifested a state of increased adrenergic activity, which can directly contribute to an increase in the synthesis of factor VIII. In parallel, the process of reducing the activity of the fibrinolysis system is noted: a decrease in the serum level of tissue plasminogen activator, shortening of the activated partial thromboplastin time. Evaluation of the patient's procoagulant status should be carried out for diagnosis and timely appointment of anticoagulant therapy. Cytomegalovirus (CMV) infection is a common disease, especially in young people. The literature commented on cases of thromboembolism of different localization, such as deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, in patients with CMV infection. However, in the literature, we did not find a clinical case of a combination of acute CMV infection and hyperthyroidism complicated by disorders of the coagulation system and fibrinolysis. This clinical case describes multiple thromboses in a young patient with subclinical hyperthyroidism at the background of cytomegalovirus infection.

Key words: thyroid dysfunction, hyperthyroidism, coagulation and fibrinolysis disorders, cytomegalovirus infection, pulmonary artery thrombosis, portal vein thrombosis.