

Венозный тромбоз эмболизм как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо)

Дворецкий Л.И.¹, Дядьков И.Н.², Степанченко А.П.², Дубровская Н.В.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет (Первый МГМУ) имени И.М. Сеченова Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

²Городская клиническая больница (ГКБ) имени С.С. Юдина Россия, 115446, г. Москва, Коломенский пр., 4

РЕЗЮМЕ

Приводится описание больного со скрыто протекающим опухолевым процессом, у которого развились рецидивирующие тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, общих подвздошных вен, тромбоз эмболизм легочной артерии, тромб в правом желудочке, инфаркт селезенки. При обследовании выявлен бронхогенный рак легкого с метастазами в бронхопульмональные лимфоузлы и печень, подтвержденный при патологоанатомическом исследовании.

Ключевые слова: венозные тромбозы, злокачественные опухоли, паранеопластическая тромбофилия.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии источника финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоз эмболизм как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо). *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 232–237. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-232-237>.

Venous thromboembolism as the first manifestation of disseminated malignancy (Trusso's syndrome)

Dvoretzky L.I.¹, Dyadkov I.N.², Stepanchenko A.P.², Dubrovskaya N.V.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

²S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Health Department
4, Kolomenskiy Pr., Moscow, 115446, Russian Federation

ABSTRACT

A description is given of a patient with a latent tumor process that has developed recurrent thrombosis of the superficial and deep veins of the lower extremities, common iliac veins, PE, a blood clot in the right ventricle, and a spleen infarction. The examination revealed bronchogenic lung cancer with metastases to the bronchopulmonary lymph nodes and liver, confirmed by an autopsy.

Key words: venous thrombosis, malignant tumors, paraneoplastic thrombophilia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Dvoretzky L.I., Dyadkov I.N., Stepanchenko A.P., Dubrovskaya N.V. Venous thromboembolism as the first manifestation of disseminated malignancy (Trusso's syndrome). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 232–237. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-232-237>.

ВВЕДЕНИЕ

Среди причин венозных тромбозов важное место занимают злокачественные опухоли. На ассоциацию венозных тромбозов с опухолевыми заболеваниями первым обратил внимание известный французский клиницист Арман Труссо [1]. Венозные тромбозы в сочетании с тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА), обозначаемые в литературе как венозный тромбоемболем (ВТЭМ), диагностируются у 20% больных злокачественными опухолями, а у 50% выявляются на аутопсии. Особенностями паранеопластических ВТЭМ являются: развитие на разных стадиях опухолевого процесса, повышенный риск рецидивов и ТЭЛА по сравнению с неопухолевыми больными, более высокий риск кровотечений при антикоагулянтной терапии [2]. В ряде случаев ВТЭМ опережают клинические проявления злокачественных опухолей и могут становиться ключевым признаком в диагностике скрыто протекающего онкологического заболевания. Приводим собственное наблюдение.

Клинический пример

Больной К., 51 г., поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) № 2 ГКБ им. С.С. Юдина 17.06.2018 г. с жалобами на выраженную одышку, общую слабость. С 18.05.2018 по 25.05.2018 г. находился в ГКБ им. В.В. Вересаева в связи с тромбозом поверхностной вены голени справа, по поводу чего произведена перевязка большой подкожной вены (кроссэктомия). Через три недели после выписки появилась нарастающая одышка, слабость, в связи с чем госпитализирован в ОРИТ № 2 ГКБ им. С.С. Юдина. Анамнез жизни без особенностей. Общее состояние при поступлении тяжелое. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы бледные, горячие, влажные. Послеоперационный рубец в

правой паховой области. Периферических отеков нет. Температура тела 36,8 °С. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно легочный звук одинаковый с обеих сторон. ЧД 20 в минуту, SpO₂ 94%. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов не выслушивается. Ритм правильный, ЧСС 120 в минуту АД 125/95 мм рт. ст. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Язык влажный, розовый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из подреберья на 3 см, плотная, с неровной поверхностью. Стул неоформленный однократный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рис. 1), ангиопульмонография (рис. 2), КТ органов брюшной полости (рис. 3, 4).

Общий анализ крови: Hb – 101 г/л; Эр – 3,62 x 10¹²/л; МСН – 27,8 pg; Ht – 31,8; Л – 26 x 10⁹/л, Э – 5%, П – 5%, С – 74%, А – 9%, М – 7%; тромбоциты – 66 x 10⁹/л. Биохимический анализ крови: общий белок – 64 г/л; мочевины – 3,6 ммоль/л; креатинин – 75 мкмоль/л; билирубин прямой – 9,7 мкмоль/л; КФК – 36 Ед/л; АСТ – 102 Ед/л; АЛТ – 24 Ед/л; ЛДГ – 1 300 Ед/л; натрий – 137 ммоль/л; калий – 4,2 ммоль/л; СРБ – 384 мг/л; фибриноген – 1,47 г/л; АЧТВ – 86 с; протромбиновое время – 22,2 с; МНО – 1,8; D-димер – 7 734 нг/мл; антитромбин III – 46,2. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1 028; белок – 0,7 г/л; Л – 10–15 в п/зр.; цилиндры гиалиновые 3–5 в п/зр.

На основании данных клинико-лабораторного обследования был поставлен клинический диагноз: тромбоз правой общей подвздошной вены. Тромб правого желудочка.

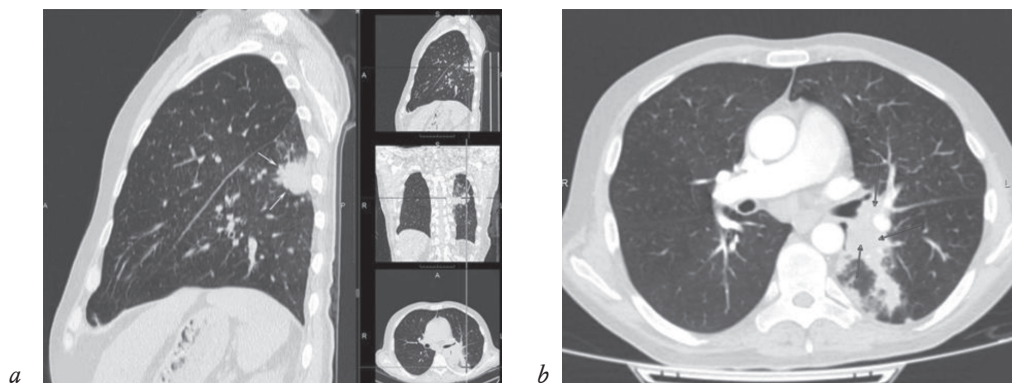


Рис. 1. КТ органов грудной клетки: *a* – периферическое объемное образование левого легкого. В плевральных отделах левого легкого с вовлечением в процесс костальной плевры визуализируется объемное образование с неровными бугристыми контурами и периферическим интерстициальным лимфангитом в виде лучистого венчика (белые стрелки); *b* – гиперплазия регионарных лимфоузлов корня легкого (черные стрелки)

Fig. 1. CT scan of the chest: *a* – peripheral volumetric formation of the left lung. In the peripheral parts of the left lung with involvement of the costal pleura, a volumetric formation is visualized with uneven tuberosous contours and peripheral interstitial lymphangitis in the form of a radiant aureola (white arrows); *b* – hyperplasia of regional lymph nodes of the lung root (black arrows)

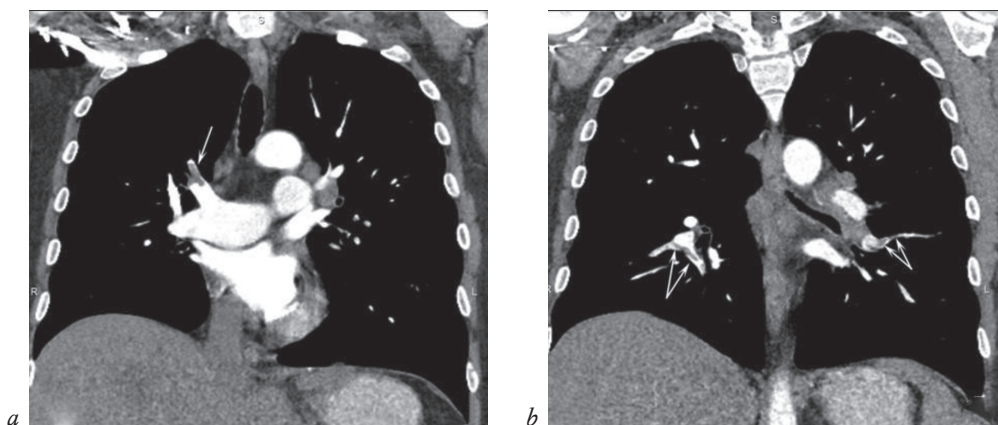


Рис. 2. На уровне трифуркации правой верхнедолевой легочной артерии определяется дефект контрастирования (центрально расположенный тромб), распространяющийся в проксимальные отделы сегментарных артерий верхней доли (*a*, стрелка). В нижнедолевых легочных артериях справа и слева визуализируются пристеночные дефекты контрастирования (пристеночные тромбы), распространяющиеся в каудальном направлении по просвету сегментарных артерий обеих нижних долей (*b*, двоянные стрелки). В правом желудочке дефект контрастирования, не позволяющий исключить тромб

Fig. 2. At the level of trifurcation of the right upper lobar pulmonary artery, a contrast defect (centrally located thrombus) is determined, which extends to the proximal sections of the segmental arteries of the upper lobe (*a*, arrow). In the lower lobe pulmonary arteries, parietal contrast defects (parietal thrombi) are visualized on the right and left, propagating in the caudal direction along the lumen of the segmental arteries of both lower lobes (*b*, double arrows). In the right ventricle, there is a contrast defect that does not allow excluding a blood clot

Состояние после перевязки большой подкожной вены с обеих сторон». Осложнения: ТЭЛА с обеих сторон, инфаркт селезенки. Начато лечение гепарином в суточной дозе 36 тыс. ед. дозатором. Состояние больного несколько улучшилось, и он был переведен из ОРИТ в отделение для лечения и дальнейшего обследования.

Данные КТ органов грудной клетки позволяли заподозрить наличие у больного бронхогенного

рака. К тому же при КТ органов брюшной полости выявлены объемные образования в печени (см. рис. 3), что еще с большей вероятностью позволяло предполагать распространенный опухолевый процесс с окончательно не верифицированной первичной локализацией. Наиболее вероятной представлялась первичная опухоль легких (бронхогенный рак) с метастазами в бронхопульмональные лимфоузлы и печень.

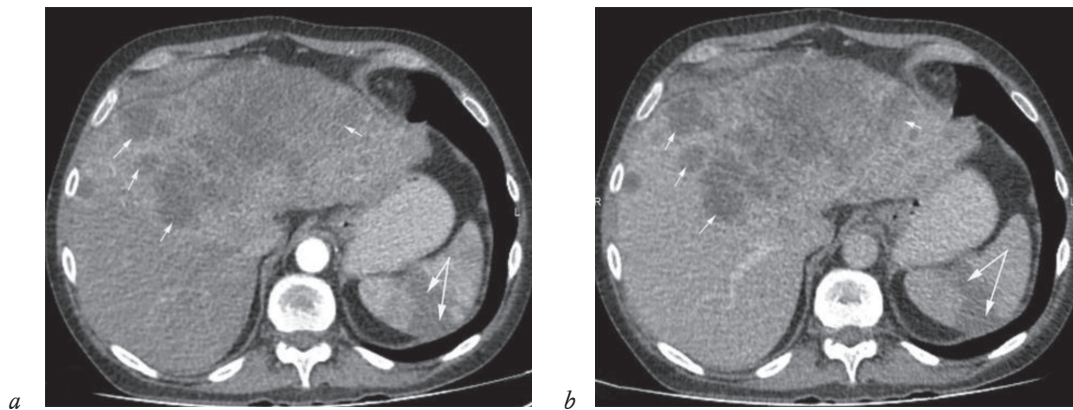


Рис. 3. Фазы внутривенного болюсного контрастирования при КТ органов брюшной полости: *a* – артериальная; *b* – венозная. Печень увеличена в размерах, в ее паренхиме множественные гиподенсные (кистозно-солидного характера) образования диаметром 10–75 мм с тенденцией к слиянию, причем в венозную фазу отмечается более выраженная акцентуализация рисунка солидного компонента (стрелки). В паренхиме селезенки стойкая зона снижения перфузии как в артериальную, так и в венозную фазы (сдвоенные стрелки)

Fig. 3. CT scan of abdominal organs with intravenous bolus contrast: *a* – arterial; *b* – venous. The liver is enlarged in size, in its parenchyma there are multiple hypodense (cystic-solid character) formations with a diameter 10–75 mm with a tendency to merge, and in the venous phase there is a more pronounced accentuation of the pattern of the solid component (arrows). In the spleen parenchyma there is a stable zone of perfusion reduction in both the arterial and venous phases (double arrows)

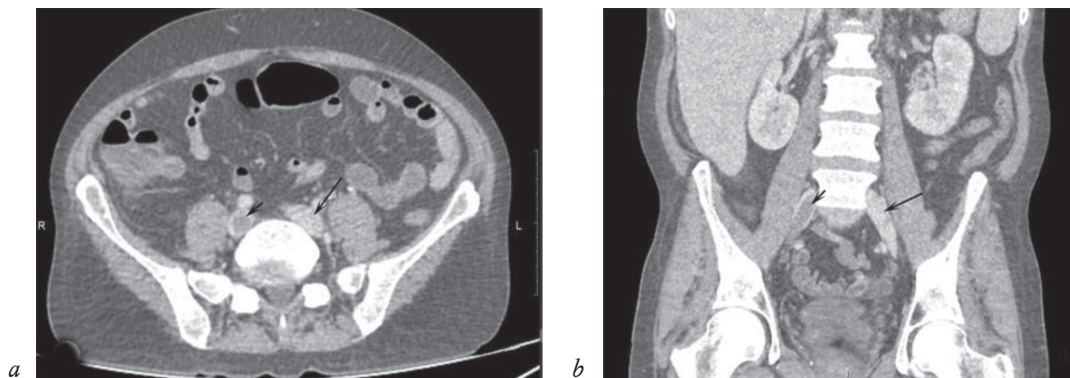


Рис. 4. В правой общей подвздошной вене определяется дефект контрастирования (тромб), полностью обтурирующий просвет: *a* – аксиальный срез (головка стрелки); *b* – корональная 2D-реконструкция по оси сосуда (головка стрелки). На обоих изображениях стрелкой обозначена интактная левая подвздошная вена

Fig. 4. In the right common iliac vein, a contrast defect (thrombus) is determined, completely obstructing the lumen: *a* – axial section; *b* – and 2D coronal reconstruction along the axis of the vessel, image B (arrowhead). In both images, the arrow indicates the intact left iliac vein

К сожалению, больной отказался от дальнейшего обследования, был выписан по собственному желанию и скончался дома 06.07.2018 г.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: «центральный рак нижней доли левого легкого (pE4N1M1) с метастазами в лимфоузлах с обеих сторон, в печени (поражено более 80% паренхимы), в легких, в миокарде. Канцероматоз плевры». Осложнения основного заболевания: Желтуха. Параканкротическая левосторонняя пневмония. Реактивный серозно-геморрагиче-

ский плеврит. Тромб полости правого желудочка. Местный тромбоз ветвей левой легочной артерии. Паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов (печень, почки). Гистологическое исследование легких: низкодифференцированный плоскоклеточный неорогосевающий рак легкого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение является иллюстрацией паранеопластической тромбофилии у

большого бронхогенным раком. К особенностям данного случая относятся:

- развитие ВТЭМ на фоне скрыто протекающего опухолевого процесса;
- рецидивирующий характер венозных тромбозов на протяжении месяца;
- распространенность тромботического процесса, затрагивающего как венозное, так и артериальное русло (поверхностные вены, общая подвздошная вена, наличие тромба в правом желудочке, ТЭЛА, инфаркт селезенки);
- наличие лабораторных признаков ДВС-синдрома (высокие показатели D-димера, фибриногенемия, тромбоцитопения, снижение показателя антитромбина III).

Имеющийся тромботический процесс явился первой клинической манифестацией опухолевого заболевания, которое, несмотря на распространенность (поражение легких, бронхопульмональных лимфоузлов, печени), ничем не проявлялось и было выявлено при целенаправленном диагностическом поиске. Именно подобные клинические ситуации, когда идиопатические венозные тромбозы возникают у больных со скрыто протекающими опухолевыми заболеваниями, были впервые описаны и подробно обсуждены А. Труссо в его клинической лекции [1]. Подтвержденные в последующих многочисленных исследованиях наблюдения Труссо послужили поводом ассоциировать подобные ситуации с именем французского ученого и обозначать их как «синдром Труссо» [3]. В настоящее время установлено, что в основе патогенеза паранеопластической тромбофилии лежит активация как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев свертывания крови, что обеспечивается:

- нарушением структурной целостности и функциональной стабильности сосудистого эндотелия опухолевыми клетками и цитокинами;
- активацией тромбоцитов опухолевыми клетками, приводящей к их повышенной адгезии и агрегации;
- синтезом прокоагулянтов (тканевой фактор, раковый прокоагулянт) и ингибиторов фибринолиза опухолевыми клетками;
- прокоагулянтной активностью опухоль-ассоциированных макрофагов и активированных моноцитов периферической крови [4].

В серии многочисленных исследований оценивались клиническая целесообразность и экономическая оправданность скрининговых обследований больных с идиопатическим ВТЭМ с целью раннего выявления опухолевого процесса. Рабочая группа по гемостазу Немецкого общества гематологов и онкологов рекомендует следовать программам расширенного обследования больных с идиопатическими ВТЭМ с использованием эндоскопических методов и компьютерной томографии [5]. По данным кокрэновского обзора, расширенное обследование с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ с целью выявления опухолевого процесса у больных с идиопатическим ВТЭМ способствовало более ранней диагностики опухоли с меньшим распространением опухолевого процесса по сравнению с группой пациентов, обследованных без проведения ПЭТ/КТ [6].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: Clinique Medicale d'Hotel-Dieu de Paris. Paris: JB Balliere et Fils, 1865; (3): 654–812.
2. Lyman G. Venous thromboembolism in the patient with cancer: Focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer*. 2011; 117: 1334–1339. DOI: 10.1002/cncr.25714.
3. Khorana A. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1: 2463–2465.
4. Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D., Huo Q., Gardiner C., Sargent I.L., Adam M., Woodhams B.J., Francis J.L., Bogdanov V.Y., Amirkhosravi A. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 186–196. DOI: 10.1111/jth.12475.
5. Matzdorff A., Riess H., Bergmann F., Bisping G., Koschmieder S., Parmentier S., Petrides P., Sosada M. Cancer Screening in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism – a Position Paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol. Res. Treat.* 2015; 38: 454–458. DOI: 10.1159/000437451.
6. Robertson L., Yeoh S., Stansby G., Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 23: 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010837.pub3.

Сведения об авторах

Дворецкий Леонид Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-3186-0102.

Дядков Игорь Николаевич, зав. отделением сосудистой хирургии, ГКБ им. С.С. Юдина, г. Москва.

Степанченко Андрей Петрович, канд. мед. наук, зав. рентгенологическим отделением, ГКБ им. С.С. Юдина, г. Москва.

Дубровская Нелли Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва.

✉ **Дворецкий Леонид Иванович**, e-mail: dvoretski@mail.ru.

Поступила в редакцию 15.01.2018

Подписана в печать 11.06.2019

Authors information

Dvoretzky Leonid I., DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3186-0102.

Dyadkov Igor N., Head of the Department of Vascular Surgery of S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation.

Stepanchenko Andrei P., PhD, Head of the X-ray Department of S.S. Yudin City Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation.

Dubrovskaya Nelli V., PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy № 2 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

✉ **Dvoretzky Leonid I.**, e-mail: dvoretski@mail.ru.

Received 15.01.2018

Accepted 11.06.2019