

## ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

В.А. Елыкомов<sup>1,2</sup>, А.Н. Копылов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

**Контакты:** Андрей Николаевич Копылов [kopylovandrei2011@yandex.ru](mailto:kopylovandrei2011@yandex.ru)

**Цель исследования** – выявить возможные факторы тромбогенного риска и пути его предотвращения у пациентов с болезнью Виллебранда.

**Описание случая.** Больная X., 42 лет, страдает болезнью Виллебранда 3-го типа с 5-летнего возраста. Находилась на плановом стационарном лечении в ортопедическом отделении в связи с левосторонним коксартрозом III стадии. Предоперационная подготовка включала инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови. Операция – тотальная цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В послеоперационном периоде проводили обезболивание, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, антикоагулянтную терапию прямым антикоагулянтом дабигатраном в профилактической дозе, эластическую компрессию нижних конечностей, назначены препараты железа. В послеоперационном периоде проводили инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови в течение 20 дней. На 3-й день после операции у больной был выявлен тромбоз глубоких вен бедренного сегмента (флотирующий тромб).

**Результаты.** Пациентке выполнена операция по экстренным показаниям в условиях отделения рентгенэндоваскулярной хирургии – установка венозного кава-фильтра типа «Волан». Дабигатран отменен, назначен клексан в течение 3 мес. В нашем клиническом примере у больной отсутствовали такие факторы риска тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии, как ожирение, возраст, курение, длительная иммобилизация, прием эстрогенов. Передозировки VIII фактора не отмечалось – его уровень не превысил 135 % на фоне трансфузий. В то же время у пациентки были обнаружены полиморфизмы в генах мембранного гликопротеина A2 (ITGA2), фибриногена (FGB), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы (MTR) – гетерозиготы, метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) – мутантной гомозиготы, что может свидетельствовать о наследственных факторах тромбогенного риска. Объемное оперативное вмешательство (тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава) также является существенным фактором риска. Несмотря на профилактические меры (эластическая компрессия, тромбопрофилактика дабигатраном, ранняя активизация), не удалось избежать тромботического осложнения.

**Заключение.** В данной статье представлено наблюдение, демонстрирующее тромботическое осложнение у пациентки с болезнью Виллебранда 3-го типа в послеоперационном периоде тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Показано, что, несмотря на профилактические мероприятия, развилось весьма редкое для болезни Виллебранда явление – тромбоз глубоких вен. Кровотечений не отмечалось. Тромбоэмболии легочной артерии удалось избежать благодаря установке кава-фильтра.

**Ключевые слова:** тромбоз, болезнь Виллебранда, гемостаз, тромбопрофилактика, эндопротезирование, остеоартроз, геморрагический диатез, тромбогенный риск, генетический полиморфизм, фактор свертывания крови

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-2-50-54

### DEEP VEIN THROMBOSIS IN PATIENT WITH VON WILLEBRAND DISEASE

V.A. Elykomov<sup>1,2</sup>, A.N. Kopylov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia;

<sup>2</sup>Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 40 Prospekt Lenina, Barnaul, 656038, Russia

**Objective:** to identify the possible factors of thrombogenic risk and ways of its prevention in patients with von Willebrand disease.

**Case description.** Patient X., 42 years old, who suffers from von Willebrand disease type 3 with 5-years of age. Asked on reception to the traumatologist in the polyclinic of the Regional Hospital with pain in the left hip joint. Recommended planned operative treatment in the Altai Regional Clinical Hospital. Preoperative preparation included the infusion of concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII. Operation – cement total arthroplasty of the left hip joint. In the postoperative period analgesic treatment, elastic compression of the lower extremities, iron supplements, also conducted infusion of concentrate of von Willebrand factor and coagulation factor VIII for 20 days and thromboprophylactic with dabigatran. On the 3<sup>rd</sup> day after the operation the patient revealed deep vein thrombosis of the femoral segment (floating clot).

**Results.** The patient was operated for emergency indications in the Department of endovascular surgery – installation of venous cava filter “Volan”. Dabigatran is cancelled, appointed clexane for 3 months. In our clinical example the patient lacked risk factors of pulmonary embolism as obesity, age, smoking, prolonged immobilization, estrogen therapy. Overdose of factor VIII were not observed – the level of factor did not exceed 135 % on transfusions. At the same time, the patient was found polymorphisms in the genes ITGA2, FGB, MTHFR, MTR – heterozygote, MTRR – mutant homozygote, which may indicate the genetic factors of thrombogenic risk. Also a significant risk fac-

tor was massive surgical intervention (total hip replacement). Despite preventive measures (elastic compression, thromboprophylactic dabigatran, early activation) we cannot to avoid thrombotic complications.

**Conclusion.** This article presents a case demonstrating a thrombotic complication in patients with von Willebrand disease type 3 in the post-operative period of total hip arthroplasty. It is shown that despite preventive measures, she developed a very rare von Willebrand disease the phenomenon of deep vein thrombosis, bleeding was not observed. Pulmonary embolism was avoided by the installation of cava filter.

**Key words:** thrombosis, von Willebrand disease, hemostasis, thromboprophylaxis, arthroplasty, osteoarthritis, haemorrhagic diathesis, thrombogenic risk, genetic polymorphism, coagulation factor

## Введение

Интерес ученых и исследователей к изучению болезни Виллебранда не ослабевает на протяжении многих лет с момента открытия заболевания в 1926 г. Данная наследственная патология выявляется у 1 % населения, что делает ее одной из наиболее распространенных. Этот вид геморрагического диатеза встречается как у мужчин, так и у женщин, однако зачастую у женщин детородного возраста заболевание протекает более тяжело вследствие его сочетания с глубокой анемизацией, обусловленной менструациями [1, 2]. В настоящее время выделяют 3 типа заболевания. При 1-м типе дефект фактора Виллебранда количественный, при 2-м — качественный (синтезируется аномальная молекула), при 3-м типе молекула фактора отсутствует полностью. В клинической картине наиболее часто встречаются кровотечения в полости рта и носовые кровотечения [3].

Поскольку усилия врачей в большей степени направлены на коррекцию дефицита фактора Виллебранда, возможным тромботическим осложнениям уделяется мало внимания, тем более что тромбообразование у этой категории больных встречается крайне редко [4–7]. Данному осложнению болезни Виллебранда посвящен наш клинический пример.

**Цель работы** — выявить возможные факторы тромботического риска и пути его предотвращения у пациентов с болезнью Виллебранда.

## Описание случая

**Пациентка X.**, 42 года, страдает болезнью Виллебранда 3-го типа с 5-летнего возраста, когда стали беспокоить десневые, носовые кровотечения, кровоточивость после порезов, подкожные гематомы при малой травматизации. Лечение концентратами фактора Виллебранда не проводилось, в анамнезе многократные трансфузии свежезамороженной плазмы. Сопутствующие заболевания: хронический неактивный вирусный гепатит С, хроническая железодефицитная анемия с 3-летнего возраста, диффузно-узловой токсический зоб щитовидной железы, тиреотоксикоз, спондилез поясничного отдела позвоночника, грыжи дисков L4–S1, остеоартроз тазобедренных суставов.

Из анамнеза: роды в 1996 г. и операция по удалению яичника в 1997 г. сопровождалась сильными кровотечениями с возмещением свежезамороженной плазмой,

эпизоды кровотечений около 1–2 раз в год, в том числе кровотечения при удалении зубов в 2009–2015 гг. При геморрагиях принимала транексам.

Обратилась к травматологу в Краевую консультативную поликлинику в августе 2015 г. в связи с болями в левом тазобедренном суставе. При осмотре: кожные покровы естественной окраски, множественные петехии на нижних конечностях, экхимозы на левом предплечье, визуальных дефектов кожных покровов нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Объем движений в левом тазобедренном суставе ограничен. Рентгенография тазобедренных суставов (02.09.2015): двусторонний коксартроз III стадии слева, I–II стадии справа. Рекомендовано оперативное лечение в Алтайской краевой клинической больнице в плановом порядке.

Госпитализирована в ортопедическое отделение 07.09.2015, где проведено общеклиническое обследование. Параметры системы гемостаза представлены в табл. 1.

Предоперационная подготовка включала инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора. Операция выполнена (09.09.2015) в объеме тотального цементного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Динамика изменений системы гемостаза представлена в табл. 2.

Обследование на выявление мутаций в генах гемостаза (11.09.2015): обнаружены гетерозиготные полиморфизмы в генах мембранного гликопротеина A2 (ITGA2), генах фибриногена (FGB), генах метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), генах метионин-синтазы (MTR), мутантная гомозигота в гене метионин-синтазы редуктазы (MTRR).

В послеоперационном периоде проводили инфузии концентрата фактора Виллебранда и VIII фактора свертывания крови в течение 20 дней, а также обезболивающую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, эластическую компрессию нижних конечностей, назначены препараты железа.

Согласно клиническим рекомендациям по профилактике тромбоземболических синдромов [8] назначен препарат дабигатран в суточной дозе 110 мг в 1-й день через 4 ч после операции, в последующем — 220 мг. По общим клиническим тестам выявлена гипокоагуляция (см. табл. 2). Вместе с тем на 3-й день после операции у больной появились выраженные боли в левой ноге, отек, цианоз. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (12.09.2015):

Таблица 1. Пациентка X.: исследование системы гемостаза за 1 мес до операции

Показатель	Результат	Контроль
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	64	29
Протромбиновое время, с	12,2	12,1
Международное нормализованное отношение	1,0	0,7–1,1
Фибриноген, г/л	5,2	2–4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/100 мл	16,0	< 3,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	271	170–350
Концентрация VIII фактора, %	0,4	70–150
Концентрация IX фактора, %	90	70–150
Агрегация тромбоцитов по ристомичину, %	2	70–90
Агрегация тромбоцитов по аденозиндифосфату, %	55	70–80
Агрегация тромбоцитов по адреналину, %	29	70–80
Агрегация тромбоцитов по коллагену, %	52	70–80
Содержание фактора Виллебранда, %	0,1	50–160
Активность фактора Виллебранда, %	5,4	50–150

Таблица 2. Пациентка X.: исследование системы гемостаза в послеоперационном периоде

Показатель	Через 1 день	Через 2 дня	Через 6 дней	Через 3 мес	Контроль
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	44	48	38	48	29
Протромбиновое время, с	12,9	14,2	12,2	11,3	12,1
Тромбиновое время, с	24	19	16	19	17
Международное нормализованное отношение	1,1	1,2	1,0	0,9	0,7–1,1
Фибриноген, г/л	3,3	5,3	5,1	4,6	2–4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг/100 мл	11,0	19,0	21,0	11,0	< 3,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	222	224	236	283	170–350
Концентрация VIII фактора, %	94	135	133	6,8	70–150
Агрегация тромбоцитов по ристомичину, %	57	59	57	5	70–90
Агрегация тромбоцитов по аденозиндифосфату, %	58	52	56	48	70–80
Агрегация тромбоцитов по адреналину, %	35	40	39	28	70–80
Агрегация тромбоцитов по коллагену, %	55	60	58	52	70–80
Содержание фактора Виллебранда, %	59	72	45	10	50–160
Активность фактора Виллебранда, %	5,4	5,4	5,4	5,4	50–150

*признаки тромбоза вен бедренного сегмента слева (общая бедренная вена, глубокая бедренная вена).*

*В связи с обнаружением тромбоза дабигатран отменен, назначен клексан в дозе 160 мг/сут (из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки), флеботоники. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (16.09.2015): флотирующий тромб в дистальных отделах общей бедренной вены и в устье глубокой бедренной вены (размер всего тромба) 2,7 см. Общий анализ крови (16.09.2015): гемоглобин 85 г/л, эритроциты  $2,8 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $7,0 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов 42 мм/ч.*

*Выполнена операция по экстренным показаниям в условиях отделения рентгенэндоваскулярной хирургии (16.09.2015): установка венозного кава-фильтра типа «Волан»; проведена флебография нижней полой вены. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (18.09.2015): кава-фильтр проходим, дефект наполнения в дистальных отделах общей бедренной вены.*

*Дозировка клексана на 7-й день после обнаружения тромбоза (18.09.2015) снижена до 80 мг/сут, на 8-й день — до 40 мг/сут (снижена до профилактической дозы в связи с риском кровотечений: у пациентки множественные петехии и экхимозы; риск тромбоэмболии нивелирован установкой кава-фильтра). Триплексное сканирование вен нижних конечностей (21.09.2015): просвет общей бедренной вены свободный, глубокая бедренная вена с минимальными пристеночными дефектами наполнения. Общий анализ крови (23.09.2015): гемоглобин 103 г/л, эритроциты  $3,1 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $6,4 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов 34 мм/ч. Больная выписана 25.09.2015 в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием клексана 0,4 мг/сут.*

*По данным контрольного обследования через 2 мес: триплексное сканирование вен нижних конечностей (23.11.2015) — тромбоз в области кава-фильтра с распространением в проксимальном направлении не менее 3 см (тромб находится в кава-фильтре). По показаниям 26.11.2015 выполнена операция: удаление кава-фильтра вместе с тромбом. Клексан отменен, назначен курс флеботоников. Триплексное сканирование вен нижних конечностей (22.01.2016): признаков тромбоза в системе нижней полой вены не обнаружено.*

### Обсуждение

Тромбоз является редким, но тяжелым осложнением, которое возникает при лечении болезни Виллебранда и может приводить к тромбоэмболии легочной артерии.

Упоминания об образовании тромбов при болезни Виллебранда весьма редки. Одно из исследований, проведенное в Гематологическом научном центре РАМН с 1995 по 2005 г., свидетельствует о 2 случаях (4,4 %) тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с болезнью Виллебранда в послеоперационном периоде после объемного хирургического вмешательства [9]. Причинами могли стать передозировка VIII фактора (250 и 240 % соответственно) и отсутствие тромбопрофилактики.

В зарубежной литературе за аналогичный период описаны 19 случаев венозного тромбоза у европейских жителей с болезнью Виллебранда (А. Girolami и соавт.), их них у 6 пациентов зарегистрирован 3-й тип заболевания, в 8 случаях проводили оперативное вмешательство [4]. В качестве фактора риска указывались тромбогенные полиморфизмы генов системы гемостаза, встретившиеся у 5 больных из 19.

В нашем клиническом наблюдении у пациентки отсутствовали такие факторы риска тромботических осложнений, как ожирение, возраст, курение, длительная иммобилизация, прием эстрогенов. Передозировки VIII фактора не отмечалось — его уровень не превысил 135 % на фоне трансфузий. В то же время у больной были обнаружены полиморфизмы в генах *ITGA2*, *FGB*, *MTHFR*, *MTR*-гетерозиготы, *MTRR*-мутантной гомозиготы, что может говорить о наследственных факторах тромбогенного риска. Пациентка подверглась объемному хирургическому вмешательству — тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава. Несмотря на профилактические меры (эластическая компрессия, тромбопрофилактика дабигатраном, ранняя активизация), у больной возник тромбоз глубоких вен нижней конечности на 3-й день после операции, что в дальнейшем потребовало оперативного лечения — установки кава-фильтра.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о существовании тромбогенного риска у больных врожденными геморрагическими диатезами, такими как болезнь Виллебранда. У пациентов с данной патологией необходимо учитывать такие факторы риска, как оперативное вмешательство и полиморфизмы генов системы гемостаза, предрасполагающие к появлению тромбов, избегать значительного повышения VIII фактора в крови и своевременно осуществлять тромбопрофилактику антикоагулянтами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лихачева Е.А. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Международный опыт диагностики и лечения болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология 2013;58(4):45–9. [Likhachyova E.A., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. International experience of diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Gematologiya i transfuziologiya = Gematology and Transfusiology 2013;58(4):45–9. (In Russ.)].
2. Мамаев А.Н., Тимошенко В.И. Носовые кровотечения (основы патогенеза и дифференцированной терапии при геморрагических заболеваниях и синдромах). Тверь: Триада, 2007. [Мамаев А.Н., Timoshenskiy V.I. Nosebleeds (the foundations of pathogenesis and differentiated therapy at hemorrhagic diseases and syndromes). Tver': Triada, 2007. (In Russ.)].
3. Змачинский В.А. Диагностика и лечение болезни Виллебранда. Здравоохранение 2012;(4):66–8. [Zmachinskiy V.A. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Zdravookhranenie = Health 2012;(4):66–8. (In Russ.)].
4. Girolami A., Tezza F., Scapin M. et al. Arterial and venous thrombosis in patients with von Willebrand disease: a critical review of the literature. J Thromb Thrombolysis 2006;21(2):175–8.
5. Franchini M., Krampera M., Veneri D. Deep venous thrombosis after orthopedic surgery in a patients with type 1 von Willebrand disease and mutations in the *MTHFR* and beta-fibrinogen genes. Thromb Haemost 2003;90(5):963–4.
6. Franchini M. Thrombotic complications in von Willebrand disease. Hematology 2006;11(1):49–52.
7. Mannucci P.M. Venous thromboembolism in von Willebrand's disease. Thromb Haemost 2002;88(3):378–9.
8. Клинические рекомендации (протоколы лечения) «Профилактика тромбоэмболических синдромов». ГОСТ Р 56377–2015 (утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 31.03.2015 № 201-ст). М.: Стандартинформ, 2015. [Clinical recommendations (treatment protocols) "Prevention of thromboembolic syndromes". GOST R 56377–2015 (approved and promulgated by Order of the Federal Agency for technical regulation and Metrology of the Russian Federation from 31.03.2015 No. 201-st). Moscow: Standartinform, 2015. (In Russ.)].
9. Галстян Г.М., Васильев С.А., Галузяк В.С. и др. Тромбоэмболия легочной артерии при болезни Виллебранда. Терапевтический архив 2005;77(12):33–9. [Galstyan G.M., Vasil'ev S.A., Galuzyak V.S. et al. Thromboembolism of the pulmonary artery in von Willebrand disease. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2005;77(12):33–9. (In Russ.)].