https://doi.org/10.17116/terarkh201789776-84

© Коллектив авторов, 2017

Тромботические осложнения у больных гемофилией

Г.М. ГАЛСТЯН, О.А. ПОЛЕВОДОВА, А.Ю. ГАВРИШ, Т.Ю. ПОЛЯНСКАЯ, В.Ю. ЗОРЕНКО, М.С. САМПИЕВ, Л.С. БИРЮКОВА, С.В. МОДЕЛ, Л.А. ГОРГИДЗЕ, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Приводятся 4 клинических наблюдения тромботических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит глубоких вен, острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт), возникших у больных гемофилией. Обсуждаются возможные причины их развития, методы профилактики и лечения. В качестве одного из методов лечения предлагается управляемая естественная гипокоагуляция, при которой доза вводимого дефицитного фактора уменьшается до такой степени, чтобы поддерживать у больного безопасный уровень гипокоагуляции (плазменная активность фактора 15—20%, активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5—2 раза больше нормы).

Ключевые слова: гемофилия, фактор свертывания VIII, фактор свертывания IX, тромбоз глубоких вен, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, тромбофилия, гипокоагуляция, тромбоэластография.

Thrombotic events in patients with hemophilia

G.M. GALSTYAN, O.A. POLEVODOVA, A.Yu. GAVRISH, T.Yu. POLYANSKAYA, V.Yu. ZORENKO, M.S. SAMPIEV, L.S. BIRYUKOVA, S.V. MODEL, L.A. GORGIDZE, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper describes 4 clinical cases of thrombotic events (pulmonary embolism, deep vein thrombophlebitis, acute myocardial infarction, ischemic stroke) that have occurred in patients with hemophilia. It discusses the possible causes of their development and methods for their prevention and treatment. Controlled natural hypocoagulation, in which the dose of an administered deficient factor decreases to such an extent that in order to maintain the safe level of hypocoagulation (plasma factor activity is 15—20%; activated partial thromboplastin time is 1.5—2 times normal values), is proposed as one of the treatment options.

Keywords: hemophilia, coagulation factor VIII, coagulation factor IX, deep vein thrombosis, ischemic stroke, pulmonary embolism, myocardial infarction, thrombophilia, hypocoagulation, thromboelastography.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ГНЦ МЗ РФ — Гематологический научный центр Минздрава России
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИИ — ишемический инсульт
ИМ — инфаркт миокарда
ТЭГ — тромбоэластограмма
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФР — фактор риска
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭхоКГ — эхокардиография
F VIII — фактор свертывания крови VIII
rF IX — рекомбинантный факторов свертывания крови IX

Гемофилия — наследственное заболевание, характеризующееся снижением содержания в крови одного из факторов свертывания крови: фактора VIII (FVIII) при гемофилии А, FIX при гемофилии В и FXI при гемофилии С. Основным клиническим проявлением гемофилии служит рецидивирующий геморрагический синдром [1]. Распространенность гемофилии А составляет 30—100 на 1 млн населения. В Российской Федерации, по данным Минздрава РФ, зарегистрирован 5801 больной гемофилией А и 992 больных гемофилией В [2]. До открытия криопреципитата в 1965 г. большинство больных гемофилией умирали в детском или юношеском возрасте [3]. После внедрения в клиническую практику криопреципитата, концентратов протромбинового комплекса, плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови проблема лечения геморрагического синдрома во многом решена. В результате средняя продолжительность жизни больных гемофилией, составлявшая в начале XX века 16 лет, к настоящему времени приблизилась к таковой в общей популяции [3, 4]: в Великобритании — 63 года, в Нидерландах — 70 лет, в Канаде — 73 года [5], в США в 60-х годах прошлого века она составляла 35 лет, а к началу 80-х годов — 78—80 лет [4]. Однако по мере увеличения продолжительности жизни больные гемофилией стали «доживать» до «возрастной» патологии: онкологических заболеваний, сахарного диабета, болезней, вызываемых атеросклерозом сосудов сердца, головного мозга, нижних конечностей, болезней почек и т.д. [4, 5]. Им проводятся хирургические, кардиохирургические, ортопедические, нейрохирургические операции, химиотерапевтическое лечение, терапия, замещающая функцию почек, и трансплантация органов [6]. У больных гемофилией стали регистрироваться не только геморрагические, но и тромботические осложнения, о которых известно меньше. Нет единого подхода к их лечению и профилактике, мало известно об эффективности и безопасности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у больных этой категории.

Цель настоящей работы представить различные случаи возникновения тромботических осложнений у больных гемофилией и различные подходы к их лечению.

Клиническое наблюдение №1. У больного *С.*, 40 лет, тяжелая форма гемофилии А (FVIII <1%) диагностирована в детстве. Заболевание проявлялось гемартрозами и осложнилось развитием анкилозов коленных и тазобедренных суставов. Проводилось лечение криопреципитатом, что привело к инфицированию вирусом гепатита С. В возрасте 11 лет у пациента диагностирована кожно-суставная форма псориаза, осложнившаяся развитием псориатических артритов крупных суставов. В течение 29 лет для лечения псориаза принимал преднизолон в дозе 5—10 мг/сут, что привело к развитию синдрома Иценко—Кушинга, остеопороза, в результате которого произошел травматический перелом шейки правой бедренной кости. Больной госпитализирован в ГНЦ МЗ РФ, где выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Во время операции вводили 6000 МЕ FVIII (октанат, Австрия), активность в плазме FVIII составляла 118%, интраоперационная кровопотеря — 700 мл. В послеоперационном периоде согласно принятым правилам [7] активность в плазме FVIII поддерживали на уровне 75—100%. Через 1 мес после операции в области оперированного сустава отмечено нарушение функции конечности, из послеоперационной раны стал выделяться сливкообразный гной, при микробиологическом исследовании получен рост *Staphylococcus aureus*. Диагностирован перипротезит с нестабильностью компонентов сустава, выполнено иссечение некротизированных тканей, начата антибактериальная терапия эртапенемом (1 г/сут). Через 1 мес после операции в результате травмы произошел вколоченный перелом шейки левой бедренной кости. По жизненным показаниям выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В периоперационном периоде вводился концентрат FVIII (октанат, Австрия, 4000 МЕ) [7]. Интраоперационная кровопотеря составила 1900 мл, возмещена свежезамороженной плазмой и эритроцитной взвесью. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 30 с, протромбин по Квику 75%, фибриноген по Клауссу 1,8 г/л, активность FVIII 71%. В послеоперационном периоде в течение 7 дней больному проводили антибактериальную терапию эртапенемом и терапию преднизолоном 30 мг/сут. Состояние больного оставалось удовлетворительным, начата его активизация, он стал самостоятельно передвигаться с помощью костылей. Однако спустя еще неделю появились лихорадка до 38 ℃, непродуктивный кашель. На рентгенограмме выявлена двусторонняя нижнедолевая пневмония. Состояние больного ухудшилось и спустя 3 дня он был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении больной жаловался на сухой кашель, ощущение нехватки воздуха, лихорадку до 39 °С. На коже нижних конечностей, туловища имелись псориатические изменения с эпидермолизом: при прикосновении кожа отслаивалась, обнажая кровоточащую поверхность **(рис. 1 см. на цв. вклейке)**. Одышка до 36 дыханий в 1 мин, в легких выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, ослабление дыхания в нижних отделах. В общем анализе крови: гемоглобин 85 г/л, эритроциты $3{,}48 \cdot 10^{12}$/л, лейкоциты $32 \cdot 10^9$/л, сегментоядерные нейтрофилы 78%, палочкоядерные нейтрофилы 18%, лимфоциты 3%, моноциты 1%, тромбоциты $96 \cdot 10^9$/л; СОЭ 25 мм/ч. Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови выше 10 нг/мл. В коагулограмме: АЧТВ 49 с, протромбин по Квику 119%, фибриноген 4,4 г/л, активность FVIII 50,2%, по данным тромбоэластографии — тенденция к гиперкоагуляции **(рис. 2)**. По данным компьютерной томографии — двусторонняя пневмония. При эхокардиографии (ЭхоКГ) нарушений локальной сократимости сердца не выявлено, признаков легочной гипертензии нет. На электрокардиограмме синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 98 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца влево, имелись признаки субэндокардиальной аноксии. Начата эмпирическая антибактериальная терапия имипенемом, амикацином, линезолидом, ацикловиром и амфотерицином В, которая оказалась неэффективной, и больному выполнена фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом. При исследовании лаважной жидкости данных, подтверждающих бактериальную, вирусную, грибковую, пневмоцистную инфекцию, не получено. Прогрессировала острая дыхательная недостаточность, и спустя сутки больной переведен на искусственную вентиляцию легких. У него сохранялись контактный эпидермолиз, кровоточивость в местах отслойки эпидермиса. Продолжена заместительная терапия FVIII (2000 МЕ каждые 12 ч), плазменная активность FVIII поддерживалась на уровне 50%, АЧТВ 35—70 с. Состояние больного продолжало ухудшаться, прогрессировала дыхательная недостаточность, от которой спустя 8 сут он умер. На аутопсии помимо правостороннего гнойного периартрита в области тазобедренного сустава и двусторонней нижнедолевой пневмонии выявлены тромбоз глубоких вен голеней и двусторонняя тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) **(рис. 3 см. на цв. вклейке)**, которая и явилась причиной смерти больного.

Клиническое наблюдение №2. Больной *Ш.* 60 лет с гемофилией А (FVIII <1%), страдавший гемофилической артропатией, хроническим вирусным гепатитом С, поступил для ортопедического лечения в ГНЦ МЗ РФ. 28 сентября 2016 г. выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава. Интраоперационная кровопо-

Сведения об авторах:

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., зав. научно-клиническим отд-нием реанимации и интенсивной терапии

Гавриш Анна Юрьевна — аспирант научно-клинического отд-ния гемодиализа и полиорганной патологии

Полянская Татьяна Юрьевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией

Зоренко Владимир Юрьевич — д.м.н., зав. отд-нием реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией

Сампиев Магомед Султанович — врач травматолог-ортопед отд-ния реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией

Бирюкова Людмила Семеновна — проф., д.м.н., зав. отд-нием полиорганной патологии и гемодиализа

Модел Сергей Викторович — к.м.н., с.н.с. научно-клинического отд-ния реанимации и интенсивной терапии

Горгидзе Лана Анзоровна — к.б.н., с.н.с. научно-клинического отд-ния реанимации и интенсивной терапии

Савченко Валерий Григорьевич — акад. РАН, д.м.н., ген. дир. ФГБУ ГНЦ МЗ России

Контактная информация:

Полеводова Олеся Алексеевна — аспирант научно-клинического отд-ния реанимации и интенсивной терапии; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4А; тел.: +7(495)612-4859; e-mail: polevodova_md@mail.ru

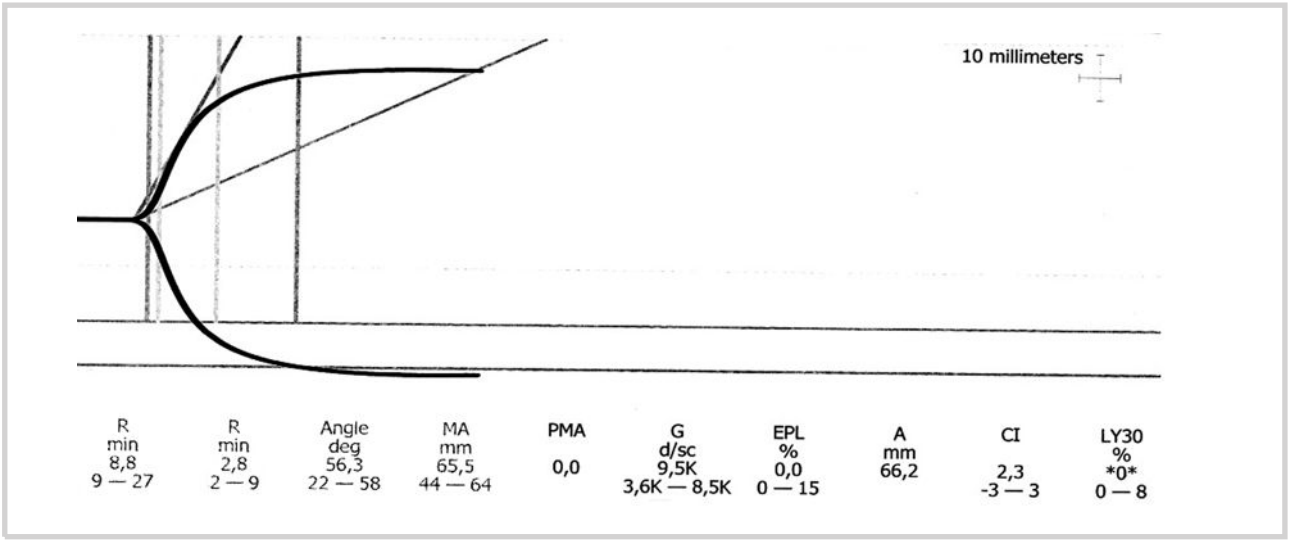


Рис. 2. **ТЭГ больного *С.*: гиперкоагуляция (уменьшение R, увеличение MA).**

теря составила 400 мл, возмещена электролитными растворами. После операции в анализе крови: гемоглобин 85 г/л, эритроциты $2{,}70 \cdot 10^{12}$/л, лейкоциты $7{,}4 \cdot 10^{9}$/л, тромбоциты $262 \cdot 10^{9}$/л. Инфузия rFVIII (адвейт, бакстер) в дозе 3000 МЕ началась за 2 ч до операции и повторялась каждые 12 ч в послеоперационном периоде, активность FVIII во время операции составила 98%, через 6 ч после операции — 65%. Послеоперационный период протекал без осложнений. Учитывая выраженную артропатию правого коленного сустава и невозможность больного полноценно передвигаться, 25 октября 2016 г. ему выполнили тотальное эндопротезирование правого коленного сустава. Кровопотеря во время второй операции составила 300 мл, также возмещена кристаллоидными растворами, придерживались той же тактики гемостатической терапии [7], что и во время первой операции: активность FVIII во время операции 100%, в послеоперационном периоде 65—70%, АЧТВ 38 с, протромбин 73%, фибриноген 3,8 г/л. На 6-е сутки после операции у больного возникли отек правой голени и болезненность в правой подколенной области. При ультразвуковом исследовании выявлен тромбоз подколенной и поверхностной бедренной вен справа. При обследовании мутация FV Лейден, а также мутации генов протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы не обнаружены. В анализе крови выявлен тромбоцитоз до $464 \cdot 10^{9}$/л, в коагулограмме — АЧТВ 40 с, протромбин 80%, фибриноген 4,6 г/л, FVIII 101%, на тромбоэластограмме (ТЭГ) — гиперкоагуляция (MA 79,8 мм) **(рис. 4, а)**.

Для лечения острого тромбоза решено достигнуть гипокоагуляции путем снижения дозы вводимого rFVIII. Доза rFVIII 500 МЕ/сут (адвейт, бакстер) позволила достичь АЧТВ 50—60 с при плазменной активности FVIII 17—20%. При ТЭГ определялось удлинение R, хотя MA сохранялась выше нормы **(рис. 4, б)**. На 3-й день лечения отмечено уменьшение проявлений тромбоза, через 7 дней при ультразвуковом исследовании выявлена полная реканализация вен.

Клиническое наблюдение №3. Больной *С.*, 62 года, страдает тяжелой формой гемофилии А (FVIII <1%). В течение 2 лет отмечались протеинурия 4—5 г/сут, артериальная гипертония, никтурия, обследование по поводу заболевания почек не проводилось. Поступил в ГНЦ МЗ РФ с жалобами на одышку, боли за грудиной, пастозность лица, голеней и стоп, артериальную гипертонию до 170/100 мм. рт.ст. На ЭКГ синусовый ритм, умеренная гипертрофия левого желудочка, диффузные изменения в миокарде. В биохимическом анализе концентрация в сыворотке мочевины 19,7 ммоль/л, креатинина 0,66 ммоль/л, калия 6,15 ммоль/л, общий белок 59 г/л, альбумин 29 г/л. Диурез сохранен, однако относительная плотность мочи 1,010, протеинурия 18,7 г/л. Амбулаторно начат программный гемодиализ через сформированную артериовенозную фистулу в области правого предплечья по 4 ч 3 раза в неделю. Антикоагуляцию во время гемодиализа осуществляли болюсным введением гепарина в дозе 5000 ед., одновременно вводили FVIII 2000 МЕ. 05 мая 2002 г. у больного возникли интенсивные боли за грудиной давящего характера, не купировавшиеся приемом нитроглицерина. Артериальное давление 80/60 мм рт.ст., ЧСС 100 уд/мин. На ЭКГ выявлены признаки острого повреждения миокарда перегородки, острый проксимальный внутрижелудочковый блок проведения (периинфарктная блокада) с частичным поражением левой ножки пучка Гиса и характерными реполяризационными изменениями *ST—T*. При ЭхоКГ выявлена субэндокардиальная гиперэхогенная зона 35×9 мм с гипоэхогенными участками до 5 мм в области нижнесептального и передневерхушечного сегментов левого желудочка (вероятно, геморрагическое пропитывание), гипокинезия переднего и среднего сегмента межжелудочковой перегородки, снижение сократительной способности миокарда, митральная регургитация I—II степени. Диагностирован острый инфаркт миокарда (ИМ). Начата постоянная инфузия нитроглицерина 1 мг/ч, нефракционированного гепарина (1000 ед/ч), концентрата FVIII (1000—2000 МЕ/сут), плазменная активность FVIII составила 120%, АЧТВ 60—85 с, протромбин 86%, фибриноген 4,7 г/л. В результате проводимой терапии на ЭКГ отмечены регрессия признаков острого повреждения миокарда, частичное восстановление внутрижелудочкового проведения и формирование очагового

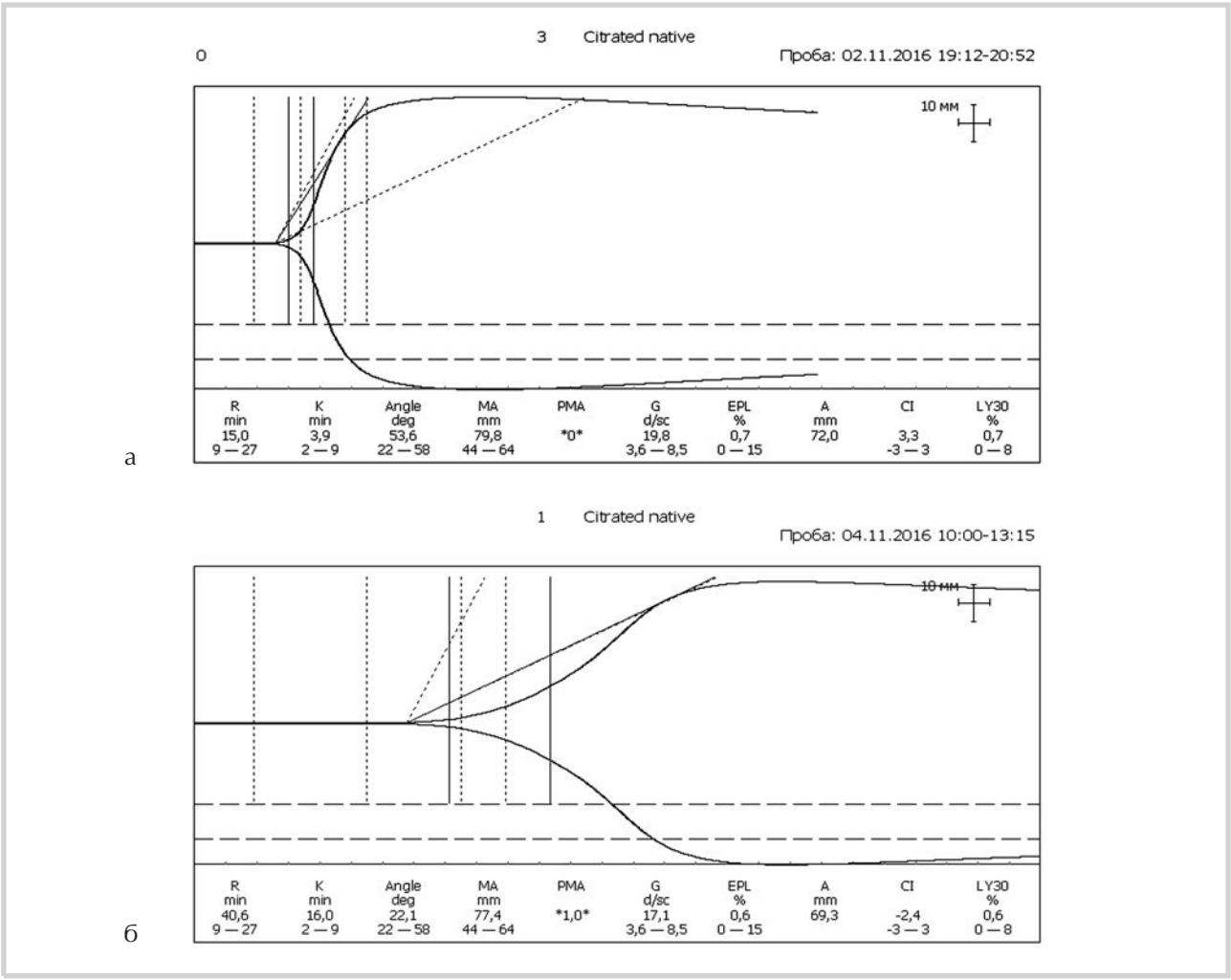


Рис. 4. **ТЭГ Больного *Ш.* после операции при развитии тромбоза (а) и после редукции дозы FVIII (б).**

кардиофиброза. Больной выписан из стационара на 35-е сутки, в дальнейшем ему амбулаторно продолжено лечение гемодиализом, но доза FVIII уменьшена до 500 ЕД/сут, чтобы активность FVIII:C составляла 15—20%, АЧТВ 50—60 с, что позволяло бы проводить гемодиализ без дополнительной антикоагуляции гепарином.

Клиническое наблюдение №4. Больной *Л.* страдает гемофилией В (плазменная активность FIX 1—2%). Заболевание протекало с редкими обострениями, проявлявшимися гемартрозами, в детском возрасте выполнена синовэктомия правого коленного и левого голеностопного суставов. Вне обострений FIX не получал. В возрасте 68 лет у больного внезапно появился правосторонний гемипарез. Врач скорой медицинской помощи предположил нарушение мозгового кровообращения, и больного доставили ГНЦ МЗ РФ. При поступлении он был в сознании, понимал обращенную речь, однако имелись моторная афазия, снижение зрения справа, правосторонний гемипарез. В коагулограмме: АЧТВ 93 с, фибриноген 2,7 г/л, активность фактора IX 2%. В крови: гемоглобин 145 г/л, лейкоциты $8{,}7 \cdot 10^9$/л, тромбоциты $211 \cdot 10^9$/л. Предположено кровоизлияние в левое полушарие головного мозга и экстренно введено 2000 МЕ FIX (октанайн Ф, Австрия), после чего активность FIX стала 55%, АЧТВ 40 с. Однако на выполненной компьютерной томографии кровоизлияние не выявлено. При магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастным усилением обнаружен ишемический очаг в левой гемисфере в бассейне средней церебральной артерии. При дуплексном сканировании экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов в области общей левой сонной артерии с переходом на заднюю стенку внутренней сонной артерии и переднюю стенку наружной сонной артерии лоцировались гетерогенные кальцинированные атеросклеротические бляшки, суживающие просвет на 30—35 и 45—50% соответственно; справа выявлен угловой изгиб общей сонной артерии, диаметр позвоночной артерии сплава 3,5 мм, слева 2,8 мм, снижение кровотока по обеим позвоночным артериям. При трансторакальной и транспищеводной ЭхоКГ обнаружено уплотнение и включение кальция в коронарных створках аортального клапана и задней створке митрального клапана, тромбы в ушке левого предсердия не выявлены. Больной осмотрен неврологом, который рекомендовал сосудистую терапию, дезагреганты и антикоагулянты. Однако при подобной терапии имелась угроза геморрагического пропитывания, поэтому поддерживали есте-

ственную гипокоагуляцию, контролируя ее выраженность введением небольших доз FIX. Начата терапия FIX (октанайн Ф, Австрия) 500 МЕ/сут, при которой сохранялась гипокоагуляция: АЧТВ 60 с, плазменная активность FIX 20—22%, гипокоагуляция по ТЭГ **(рис. 5)**. Подобная терапия проводилась в течение 10 дней. За это время регрессировала неврологическая симптоматика, после чего терапия FIX была прекращена. Спустя 3 нед больной выписан из стационара.

Обсуждение

Больные гемофилией естественно защищены от тромбозов за счет дефицита одного из факторов свертывания [8, 9], поэтому тромботические осложнения у них встречаются редко. Частота венозных тромбозов составляет 1 на 27 000 у больных гемофилией, в то время как среди мужчин в обычной популяции — 1 на 1000—2000 человек [10]. В обзоре литературы, опубликованном в 2006 г. [10], сообщается лишь о 27 случаях венозных тромбозов различной локализации, не связанных с центральными венозными катетерами, описанных у больных гемофилией в возрасте от 9 до 67 лет. Однако можно предполагать, что число этих случаев значительно больше. Например, во Франции, Канаде, Сингапуре, Бельгии, Великобритании, где зарегистрировано от 400 до 5900 больных гемофилией, сообщается лишь по 1 случаю венозных тромбозов. В то же время в России, где количество больных гемофилией достигает 14 500, также сообщается об 1 случае венозного тромбоза [10], а в США, где число больных гемофилией составляет 28 800, т.е. в 2 раза больше, описано 15 случаев венозных тромбозов [10]. Конечно, не о всех случаях тромбозов у больных гемофилией в нашей стране известно, да и факторы свертывания в США могут применяться чаще, но только в этой статье мы приводим четыре описания тромботических осложнений при гемофилии.

В литературе имеется лишь несколько описаний спонтанных венозных тромбозов у больных гемофилией: тромбоз левой базилярной вены у больного гемофилией с гематомой мягких тканей левой верхней конечности, который получал заместительную терапию только свежезамороженной плазмой [11], тромбоз поверхностных бедренных вен у 40-летнего больного гемофилией после перелета на самолете [12], тромбоз поверхностной бедренной вены у ВИЧ-инфицированного больного гемофилией А, который перед этим не получал FVIII [13]. В отличие от спонтанного тромбоза во всех описанных нами случаях у больных гемофилией имелись предрасполагающие факторы.

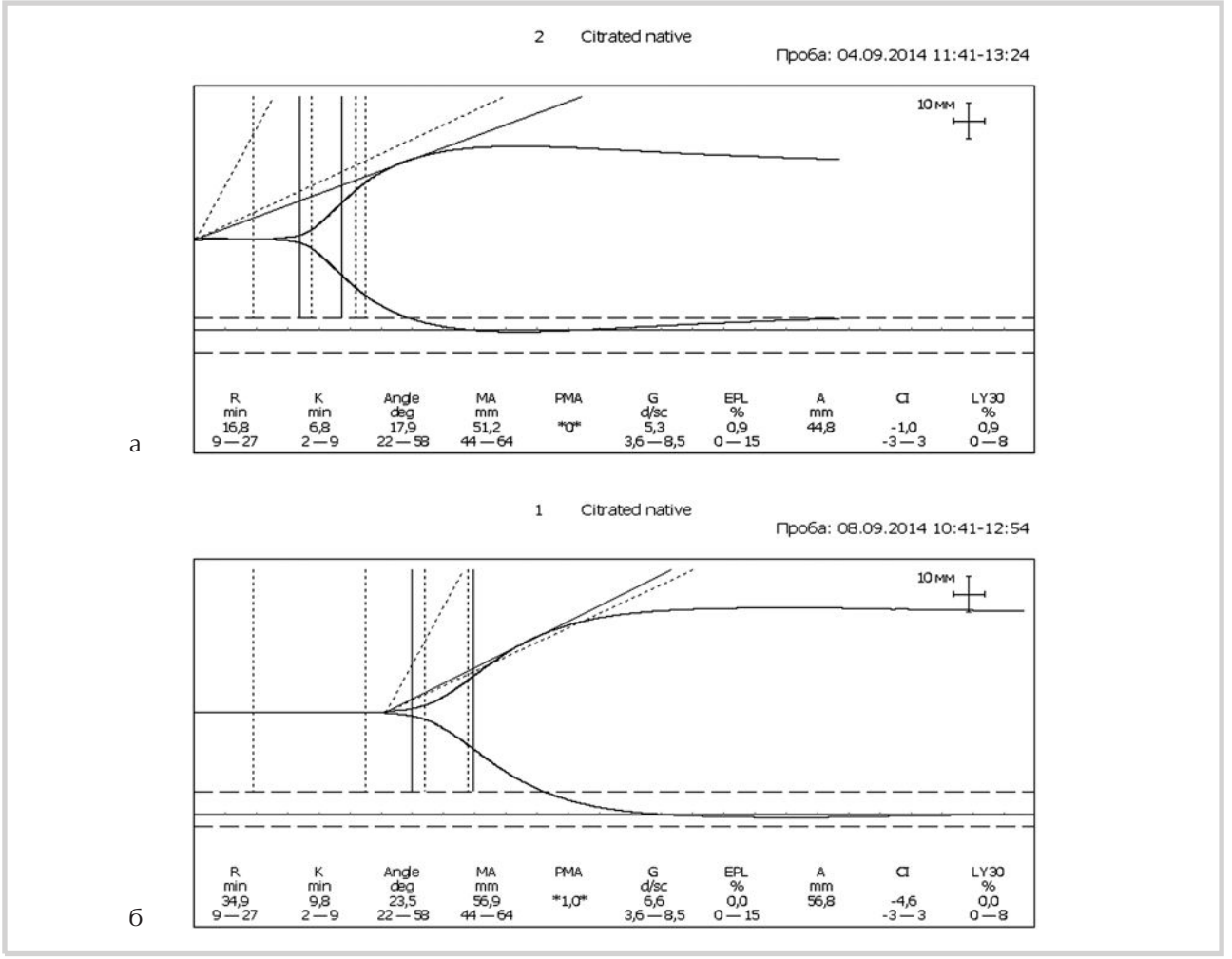


Рис. 5. **ТЭГ больного гемофилией В при поступлении после введения FIX (а) и после редукции дозы FIX (б).**

Основными условиями, при которых возникают тромботические осложнения при гемофилии, являются тромбофилия, длительное использование центральных венозных катетеров, интенсивное применение факторов свертывания крови, прежде всего, шунтирующих препаратов, хирургические вмешательства, возрастные изменения и сопутствующие заболевания [14].

Фактором риска (ФР) развития тромботических осложнений у больных гемофилией, как ни удивительно, является тромбофилия. Сочетание гемофилии и тромбофилии встречается редко. Полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией, встречается в 3—6% в популяции, такая же частота у нее и среди больных гемофилией [10]. Описаны различные мутации, ассоциированные с тромбофилией, которые находят у больных гемофилией: мутация FV Лейден, мутация G20210A в гене протромбина, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, сниженная активность активированного протеина С и др. [15]. Описаны острый тромбоз правой поверхностной и общей бедренной вен у больного гемофилией В и мутацией V фактора Лейден (Arg506Gln), возникший после артропластики правого тазобедренного сустава на фоне терапии FIX, несмотря на профилактику эноксапарином в дозе 60 мг/сут [16]. Описан сочетанный врожденный дефицит FIX и протеина С [17]. Сочетание с тромбофилией ослабляет выраженность геморрагического синдрома при гемофилии. W. Nicolas и соавт. [18] обследовали 6 больных гемофилией с различными мутациями и обнаружили, что мутация фактора V Лейден ассоциировалась у них с менее тяжелым течением гемофилии. Однако ни в одном из наблюдаемых нами случаев не выявлено генетической тромбофилии.

Частой причиной тромботических осложнений при гемофилии является длительное использование центральных венозных катетеров, как правило, имплантируемых порт-систем либо туннелированных катетерах, [9]. У 13 (81%) из 16 больных гемофилией, у которых центральные венозные катетеры использовались от 2 мес до 6,7 года (в среднем 1 год), при венографии обнаружены катетерассоциированные тромбозы [19]. Это несколько больше, чем в исследовании J. Journeycake и соавт. [20], по данным которых частота развития катетерассоциированных тромбозов при гемофилии составляет 53%. У значительного числа больных в обоих исследованиях тромбозы протекали бессимптомно, а для их лечения ни в одном случае не использовали фибринолитики и/или антикоагулянты. В наших наблюдениях ни в одном случае венозные катетеры длительно не использовались и не были причиной тромботических осложнений.

Другой причиной тромботических осложнений у больных гемофилией является терапия факторами свертывания крови. Применение факторов свертывания может привести не только к нормализации их уровня в крови, но и к гиперкоагуляции, тромботическим осложнениям. Даже у больных без гемофилии повышенный в послеоперационном периоде плазменный уровень FVIII способствует развитию тромбоэмболических осложнений [8], а его блокада с помощью нового антикоагулянта TB 402, представляющего собой IgG4-антитело человека, блокирующее активность FVIII:C, предотвращает тромбоэмболические осложнения более эффективно, чем эноксапарин [21]. В наших наблюдениях высокая активность FVIII в крови у больных во время и в первые дни после операции могла явится причиной тромботических осложнений в первых двух наблюдениях.

Помимо высокого содержания FVIII у больных имелись и сопутствующие заболевания, которые также способствовали развитию тромботических осложнений. К венозным тромбозам у больных гемофилией приводят ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфицирование вирусом гепатита С [15]. В наших наблюдениях 2 больных инфицированы вирусом гепатита С, длительно иммобилизированы, а первый больной длительно получал кортикостероиды, у него имелось гнойное воспаление.

Еще одной причиной тромботических осложнений при гемофилии является использование концентратов протромбинового комплекса. ФР развития тромбозов при использовании протромбинового комплекса служит наличие в нем зависимых от витамина К зимогенов, т.е. неактивных форм факторов свертывания крови [14]. Исходно концентраты протромбинового комплекса созданы как источник FIX и использовались в 70—80-х годах прошлого века для лечения больных гемофилией В, они были весьма тромбогенны [22]. В одном из первых сообщений об их применении частота тромботических осложнений достигала 46% [23]. В настоящее время концентраты протромбинового комплекса стали безопаснее и почти не применяются для лечения больных гемофилией В, с этой целью используется концентрат FIX. В то же время для лечения ингибиторной формы гемофилии В используется активированный комплекс FEIBA. При использовании FEIBA частота развития тромботических осложнений составляет от 4 до 8,4 на 100 000 инфузий, среди них наиболее частым являлся ИМ [14, 24]. Другой шунтирующий препарат, используемый у больных с ингибиторной гемофилией, — рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa). При лечении rFVIIa больных гемофилией частота развития тромбоэмболических осложнений составила 3,75 на 100 тыс. введений стандартных доз (90 мкг/кг) [25]. В наших наблюдениях шунтирующие препараты не использовали.

ФР развития тромботических осложнений у больных гемофилией в последние годы стал атеросклероз, который может приводить к развитию ИМ, ишемического инсульта (ИИ). Данные о возрастных изменениях среди больных гемофилией противоречивы. Согласно исследованиям, выполненным в 1970—1980 гг., частота развития ишемической болезни сердца у больных гемофилией соответствует таковой в аналогичной возрастной группе в общей популяции населения [3, 4]. По данным аутопсий больных гемофилией, выраженность атеросклероза коронарных артерий у них также сходна с таковой в аналогичной возрастной популяции у больных без гемофилии [26]. Однако смертность от ИМ среди больных гемофилией ниже, чем в общей популяции [3, 4], стандартный показатель смертности от ИМ для больных гемофилией составлял 0,2—0,6 по отношению к общей популяции [5]. В США острый ИМ составлял всего 5,5% среди причин смерти больных гемофилией [4], а в Голландии смертность от острого ИМ среди больных гемофилией оказалась в 5 раз ниже ожидаемой для данной возрастной группы в общей популяции [27]. В то же время в последние годы появились и противоречащие данные. На основании сравнения заболеваемости в 2007—2009 гг. 2506 больных гемофилией А и 7518 больных в общей популяции установлено, что у

больных гемофилией чаще, чем в общей популяции, выявляются ишемическая болезнь сердца — ИБС (10,7% против 5,8%), ИМ (0,8% против 0,3%) и ИИ (4,7% против 2,7%) [28]. Данные о частоте сердечно-сосудистых заболеваний среди больных гемофилией в этой работе соответствуют результатам других авторов [29, 30]. Среди возможных причин этого феномена называют [28] то, что у больных гемофилией система гемостаза отвечает некоторым протромботическим состоянием, позволяющим нивелировать или ослабить дефицит фактора свертывания. Введение в этих условиях дефицитного фактора приводит к гиперкоагуляции. Кроме того, развитию тромботических осложнений способствуют сопутствующая инфекция (гепатит С, цитомегаловирусная инфекция), а также хроническое воспаление, вызываемое гемофилической артропатией [28].

Одним из фатальных сосудистых осложнений является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В структуре смертности больных гемофилией смерть от ТЭЛА составляет всего 0,2% [4]. Описано 8 случаев ТЭЛА, среди них один случай закончился летально [10]. Сообщается [30] о случае фатальной ТЭЛА у больного с гемофилией А, 74 лет, которому по поводу аденокарциномы прямой кишки выполнено иссечение опухоли. Операция прошла без технических сложностей, гемостаз во время операции и в послеоперационном периоде обеспечивался введением концентрата FVIII, концентрация FVIII:C в плазме поддерживалась на уровне 121—160 МЕ/дл, одновременно проводилась профилактика венозных тромбозов эноксапарином 20 мг/сут, эластической компрессией. Несмотря на проводимое лечение на 9-е сутки развилась ТЭЛА, приведшая к смерти [31]. Описан случай ТЭЛА у больного с ингибиторной формой гемофилии, который по поводу гематомы мягких тканей левой верхней конечности получал rFVIIa. Поскольку эффективность лечения была низкой, к терапии добавлена транексамовая кислота по 1,5 г 2 раза в день перорально, что позволило достичь хорошего гемостатического эффекта, но осложнилось ТЭЛА. Отмена транексамовой кислоты привела к разрешению симптомов ТЭЛА [32]. В нашем наблюдении развитию ТЭЛА способствовали хроническое воспаление, гемофилическая и псориатическая артропатия, гнойный периартрит, гепатит С, длительный прием кортикостероидов.

Как предупреждать тромботические осложнения у больных гемофилией? В настоящее время нет единой точки зрения. Это демонстрируют результаты трех опросов в центрах гемофилии [33]. По данным C. Hermans и соавт. [34], при опросе, проведенном в 26 центрах гемофилии, охватывающем 15 различных европейских стран, в 50% из них с помощью низкомолекулярного гепарина проводится тромбопрофилактика после больших ортопедических операций. По данным A. Zakarija и L. Aledort [33], в 9 (47%) из 19 центров для взрослых больных гемофилией в США проводится тромбопрофилактика после ортопедических операций. По данным S. Pradhan и соавт. [35], согласно опросу 60 федеральных центров гемофилии в США, на вопрос: «Нужно ли проводить профилактику тромбоза глубоких вен при ортопедических операциях у больных гемофилией при проведении им заместительной терапии концентратом фактора?», 67% центров ответили «Да», 25% ответили «Нет» и 8% центров сочли вопрос неуместным; однако лишь в половине центров, ответивших положительно, в действительности проводится профилактика [35]. Ряд авторов считают, что при выполнении хирургических и ортопедических вмешательств у больных гемофилией нет необходимости в фармакологической профилактике, достаточно механической профилактики. При обследовании 85 больных гемофилией А и В в возрасте от 18 до 73 лет, которым проведено 139 хирургических вмешательств (ортопедические, абдоминальные, нейрохирургические, урологические операции), в послеоперационном периоде не зарегистрировано ни одного тромботического осложнения [36]. J. Perez Botero и соавт. [37] провели 71 эндопротезирование суставов у 42 больных гемофилией в возрасте от 15 до 74 лет. Больные гемофилией А получали терапию криопреципитатом и/или FVIII, гемофилией В — FIX, у всех больных тромботические осложнения предупреждали с помощью компрессионного трикотажа либо перемежающейся профилактической компрессией, у 2 больных использовали низкомолекулярный гепарин, при этом лишь у 1 из них с мутацией V фактора Лейден и ожирением развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Сопоставив свои данные с данными других 35 опубликованных исследований, авторы пришли к выводу, что частота развития тромботических осложнений у больных гемофилией после ортопедических операций составляет 6 (0,5%) на 1170 случаев и что эндопротезирование у больных гемофилией в повседневной практике может выполняться без фармакологической профилактики и увеличения при этом риска развития тромботических осложнений.

Однако какой тактики придерживаться при состояниях, когда высок риск развития тромботических осложнений, например при мерцательной аритмии, ИБС и др.? Согласно протоколу Университетского медицинского центра Утрехта (Голландия) [38] больным гемофилией и ИБС предпочтительно устанавливать металлические непокрытые стенты, показан прием аспирина, клопидогрела при проведении коронарного стентирования (нагрузочная доза 600 мг до стентирования, затем 75 мг/сут в течение 2 нед в сочетании со 100 мг аспирина, при двухкомпонентной терапии необходима коррекция дефицитного фактора свертывания). Могут использоваться нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс, прежде всего при выполнении аортокоронарного шунтирования, однако не рекомендуется выполнять у больных гемофилией тромболизис [38].

S. Schulman [3] предлагает придерживаться баланса между геморрагическим синдромом и тромбозами. В остром периоде он рекомендует постоянную инфузию концентрата фактора, позволяющую поддерживать уровень фактора в плазме 0,5 МЕ/мл, и проведение тромболизиса и/или введение гепарина и блокаторов рецепторов АДФ и аспирина. Автор подчеркивает необходимость именно постоянной инфузии, которая позволяет поддерживать безопасный уровень фактора в крови. Метод впервые предложен в 1954 г. K. Brinkhous [39] и позволяет избежать пиковых повышений концентрации в плазме. В подостром периоде ИМ предлагается применять блокаторы рецепторов АДФ и аспирин в сочетании с профилактическим введением фактора по 20 МЕ/кг 3 раза в неделю [3].

При мерцательной аритмии назначение антикоагулянтов предупреждает развитие ИИ, однако неясно, можно ли их применять при гемофилии [5]. Еще реже

встречается ИИ у больных гемофилией. Имеется описание [40] 73-летнего пациента с гемофилией А, перенесшего аортокоронарное шунтирование, у которого развился ИИ. При обследовании выявлены 90% стеноз правой внутренней сонной артерии и мерцательная аритмия, в связи с чем ему выполнены каротидная эндартерэктомия справа и установлен окклюдер ушка левого предсердия, что позволило избежать повторных ИИ без назначения варфарина [40].

Лечение тромботических осложнений у больных гемофилией в большинстве случаев осуществлялось назначением антикоагулянтов (чаще низкомолекулярные гепарины, редко нефракционированный гепарин) и отменой или уменьшением дозы концентрата дефицитного фактора [10, 11, 13].

В этой связи представляет интерес примененный нами метод управляемой естественной гипокоагуляции, когда фактор свертывания не отменяется полностью, а доза его уменьшается, чтобы достичь необходимо уровня гипокоагуляции. Эта гипокоагуляция контролируется не только по плазменной активности фактора (15—20%), но и по АЧТВ (45—60 с), и ТЭГ. Подобная тактика позволяет также проводить больным гемофилией гемодиализ без использования антикоагулянтов.

Заключение

Тромботические осложнения возникают у больных гемофилией при наличии у них ФР. В большинстве случаев больные гемофилией не нуждаются в фармакологической профилактике тромботических осложнений, однако она может быть предусмотрена пациентам из группы риска. В качестве метода лечения тромботических осложнений у больных гемофилией может быть выбрана управляемая естественная гипокоагуляция.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев Г.М. *Гемофилия*. Баку, Азербайджан; 1973.
2. Чернов В.М., Румянцев А.Г. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых. *Вопросы гематологии/иммунологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008;5-15.
3. Schulman S. The Act of Balancing Bleeding versus Thrombosis. *Cardiology Rounds*. 2005;9:302-308
4. Aronson D. Cause of death in hemophilia A patients in the United States from 1968 to 1979. *American Journal of Hematology*. 1988;27:7-12. https://doi.org/10.1002/ajh.2830270103
5. Dolan G. The challenge of an ageing hemophilic population. *Haemophilia*. 2010;16:11-16. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02287.x
6. Hazendonk H, Kruip M, Mathôt R, Cnossen MH. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a patient with haemophilia during renal transplantation. *BMJ Case Reports*. 2016;2016:bcr2016217069. https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217069
7. Андреев Ю.Н. *Многоликая гемофилия*. М.: Ньюдиамед; 2006.
8. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thrombosis Research*. 2012;130:S50-S52. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.274
9. Al-Trabolsi HA, Alshehri M. Are hemophiliacs naturally anti-coagulated? *Biomedical Research*. 2006;17:12-16.
10. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2006;21:279-284. https://doi.org/10.1007/s11239-006-6556-7
11. Kashyap R, Sharma L, Gupta S, Saxena R, Srivastava DN. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2006;12:87-89. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x
12. Stewart AJ, Manson LM, Dennis R, Allan PL, Ludlam CA. Thrombosis in a duplicated superficial femoral vein in a patient with haemophilia A. *Haemophilia*. 2000;6:47-49. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00366.x
13. Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A, Coppéré B, Ninet J, Négrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:407-409. https://doi.org/10.1097/00001721-200306000-00013
14. Ozelo MC. Surgery in patients with hemophilia: Is thromboprophylaxis mandatory? *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd; 2012;130:S23-S26. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.265
15. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10:319-326. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00906.x
16. Pruthi RK, Heit JA, Green MM, Emiliusen LM, Nichols WL, Wilke JL, et al. Venous thromboembolism after hip fracture surgery in a patient with haemophilia B and factor V Arg506Gln (factor V Leiden). *Haemophilia*. 2000;6:631-634. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00431.x
17. Negrier C, Vial J, Vinciguerra C, Berruyer M, Dechavanne M. Combined factor IX and protein C deficiency in a child: Thrombogenic effects of two factor IX concentrates. *American Journal of Hematology*. 1995;48:120-124. https://doi.org/10.1002/ajh.2830480210
18. Nichols WS, Amano K, Cacheris PM, Figueiredo MS, Michaelides K, Schwaab R, et al. Moderation of hemophilia A phenotype by the factor V R506Q mutation. *Blood*. 1996;88(4):1183-1187.
19. Price VE, Carcao M, Connolly B, Chait P, Daneman A, Temple M, et al. A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2004;2:737-742. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00653.x
20. Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR, et al. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood*. 2001;98:1727-1731. https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1727
21. Verhamme P, Tangelder M, Verhaeghe R, Ageno W, Glazer S, Prins M, et al. Single intravenous administration of TB-402 for the prophylaxis of venous thromboembolism after total knee replacement: a dose-escalating, randomized, controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2011;9:664-671. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04221.x

22. Sorensen B, Spahn D, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates: evaluation of safety and thrombogenicity. *Critical Care*. 2011;15:201. https://doi.org/10.1186/cc9311

23. Köhler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thrombosis Research*. 1999;95:S13-S17. https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00079-1

24. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8:83-90. https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00532.x

25. Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14:898-902. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01829.x

26. Dalldorf F, Taylor R, Blatt P. Arteriosclerosis in severe hemophilia. A postmortem study. *Arch Pathol Lab Med*. 1981;105(12):652-654.

27. Rosendaal F, Varekamp I, Smit C. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973—86. *British Journal of Haematology*. 1989;71:71-76. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb06277.x

28. Pocoski J, Ma A, Kessler CM, Boklage S, Humphries TJ. Cardiovascular comorbidities are increased in US patients with haemophilia A: a retrospective database analysis. *Haemophilia*. 2014;20:472-478.

https://doi.org/10.1111/hae.12339

29. Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A, Shapiro AD. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia*. 2011;17:597-604. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02463.x

30. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22:401-406. https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e328345f582

31. Butcher JH, Pasi RK. Fatal postoperative pulmonary embolism in mild haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:179-182. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01183.x

32. Taparia M, Cordingley FT, Leahy MF. Pulmonary embolism associated with tranexamic acid in severe acquired haemophilia. *Eur J Haematol*. 2002;68:307-309. https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2002.01607.x

33. Zakarija A, Aledort L. How we treat: venous thromboembolism prevention in haemophilia patients undergoing major orthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2009;15:1308-1310. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02060.x

34. Hermans C, Altisent C, Batorova A,Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A. et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15:639-658. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01950.x

35. Pradhan SM, Key NS, Boggio L, Pruthi R. Venous thrombosis prophylaxis in haemophilics undergoing major orthopaedic surgery: a survey of haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2009;15:1337-1338. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02084.x

36 Krekeler S, Alesci S, Miesbach W. Untersuchung zum postoperativen Verlauf bei Patienten mit Hämophilie. *Hämostasiologie*. 2012;32:S45-S47.

37. Perez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS, Ashrani AA, Trousdale RT, Pruthi RK. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res*. 2015;135:109-113. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.010

38. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15:952-958. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02020.x

39. Brinkhous KM. Hemophilia. Bull. NY. *Acad Med*. 1954;30(5): 325-342.

40. Cheung V, Hunter R, Ginks M, Schilling RJ, Earley MJ, Bowles L. Management of thromboembolic risk in persons with haemophilia and atrial fibrillation: is left atrial appendage occlusion the answer for those at high risk? *Haemophilia*. 2012;19:84-86. https://doi.org/10.1111/hae.12055

Поступила 16.03.17

К статье *О.А. Гаврилиной и соавт.* «Лимфопролиферативное EBV-позитивное заболевание с поражением центральной нервной системы, ассоциированное с иммуносупрессией после органной трансплантации: длительная ремиссия без химиотерапевтического лечения»

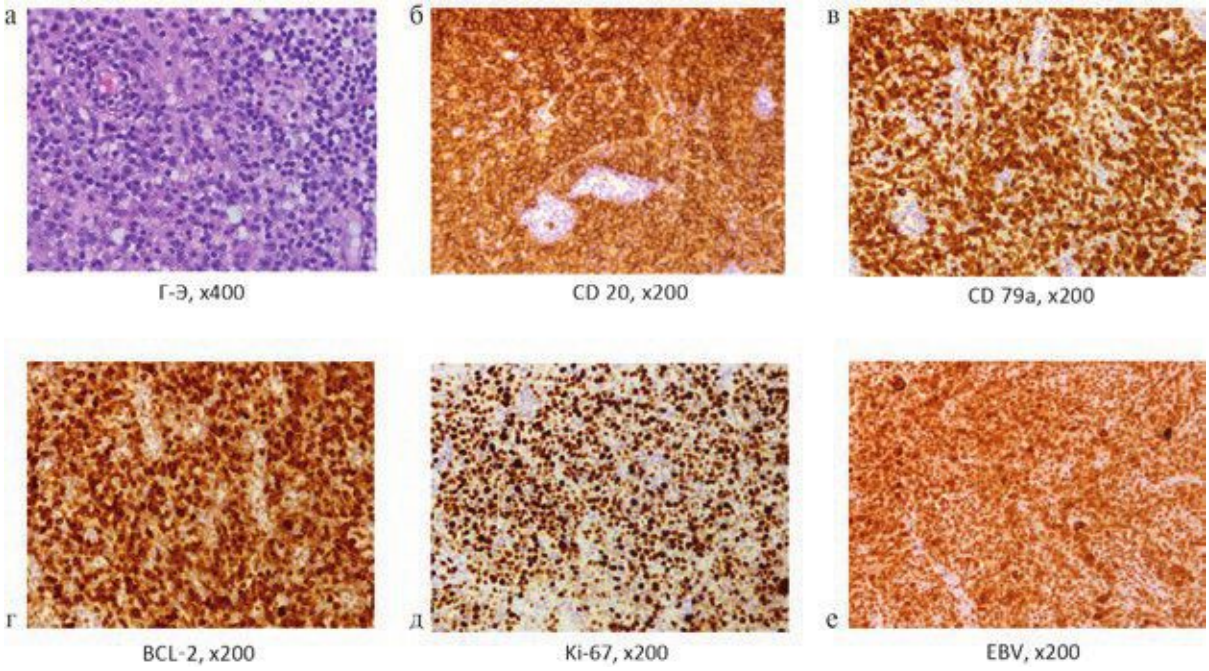


Рис. 2. **Данные гистологического (а; окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимического (б—е; окраска на CD20, CD79a, BCL-2, Ki-67 и EBV) исследований биоптата опухоли левой гемисферы мозжечка.**

К статье *Г.М. Галстяна и соавт.* «Тромботические осложнения у больных гемофилией»



Рис. 1. **Контактный эпидермолиз в поясничной области справа.**

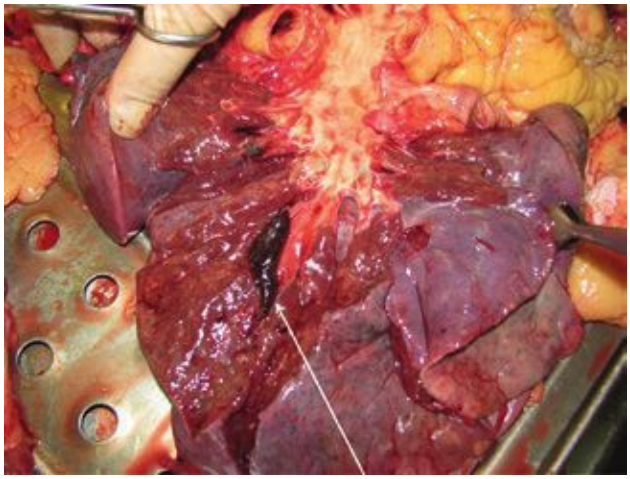


Рис. 3. **Данные аутопсии: тромб в просвете легочной артерии (указан стрелкой).**