

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-55-61>

Успешное проведение оперативных вмешательств у пациентов детского возраста с 3-м типом болезни Виллебранда

Т.А. Андреева¹, И.А. Лавриченко¹, О.А. Крашенинникова¹, А.К. Гурина², А.А. Быков²,
А.Л. Нестерчук², К.А. Папаян², В.В. Авраменко², А.Г. Веселов², С.И. Якунин²

¹Городской центр по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ²ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Карина Альбертовна Папаян rapayan@inbox.ru

Под нашим наблюдением в клинике СПбГПМУ 2018 по 2019 г. находились 2 пациента детского возраста с болезнью Виллебранда (БВ) 3-го типа, которые нуждались в проведении оперативного лечения. Хирургическое вмешательство проводилось на фоне применения препарата Гемате® П, который используется как для длительной, так и для краткосрочной профилактики при хирургических вмешательствах на фоне БВ. Использование препарата Гемате® П было 100 % эффективным в обоих случаях.

Ключевые слова: педиатрия, коагулопатия, болезнь Виллебранда, геморрагический синдром, эффективность Гемате® П, хирургия, ортопедия

Для цитирования: Андреева Т.А., Лавриченко И.А., Крашенинникова О.А., Гурина А.К., Быков А.А., Нестерчук А.Л., Папаян К.А., Авраменко В.В., Веселов А.Г., Якунин С.И. Успешное проведение оперативных вмешательств у пациентов детского возраста с 3-м типом болезни Виллебранда. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):55–61.

Successful surgical interventions in pediatric patients with type 3 disease of von Willebrand

T.A. Andreeva¹, I.A. Lavrichenko¹, O.A. Krasheninnikova¹, A.K. Gurina², A.A. Bykov²,
A.L. Nesterchuk², K.A. Papayan², V.V. Avramenko², A.G. Veselov², S.I. Yakunin²

¹City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37; 6 Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia;
²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

There were two pediatric patients under our supervision at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University clinic from 2018 to 2019 with type 3 disease of von Willebrand, who needed the surgical treatment. The surgery was made with Haemate® P which is used as for long-term prophylaxis, as for short-term prophylaxis with surgical treatment for disease of von Willebrand. Application of Haemate® P was 100 % successful in both cases.

Key words: pediatrics, coagulopathy, von Willebrand's disease, hemorrhagic syndrome, effectiveness Haemate® P, surgery, orthopedics

For citation: Andreeva T.A., Lavrichenko I.A., Krasheninnikova O.A., Gurina A.K., Bykov A.A., Nesterchuk A.L., Papayan K.A., Avramenko V.V., Veselov A.G., Yakunin S.I. Successful surgical interventions in pediatric patients with type 3 disease of von Willebrand. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):55–61.

Информация об авторах

Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhemophilia@mail.ru; Author ID: 954196, SPIN-код: 8529-6758

И.А. Лавриченко: врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»

О.А. Крашенинникова: врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»

А.К. Гурина: студентка 6-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: anastasia_spbgpmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7795-8696>, SPIN-код: 3711-8953, Author ID: 1038862

А.А. Быков: студент 5-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: aleksey.bykov.00@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7718-7593>, SPIN-код: 4437-9031

А.Л. Нестерчук: студентка 6-го курса педиатрического факультета СПбГПМУ, e-mail: brownnastyayandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8140-8742>, SPIN-код: 1278-8292

К.А. Папаян: к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ, e-mail: rapayan@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8692-0315>, SPIN-код: 7437-0916, Author ID: 783499

В.В. Авраменко: к.м.н., врач-ортопед-травматолог, заведующий хирургическим отделением № 2 СПбГПМУ

А.Г. Веселов: к.м.н., врач-травматолог-ортопед хирургического отделения № 2 СПбГПМУ, e-mail: drveselov@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6977-3966>, SPIN-код: 7502-2280

С.И. Якунин: к.м.н., врач-детский хирург, заведующий хирургическим отделением Консультативно-диагностического центра СПбГПМУ

Information about the authors

T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37, e-mail: spbhemophilia@mail.ru; Author ID: 954196, SPIN-code: 8529-6758

I.A. Lavrichenko: Hematologist City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37

O.A. Krasheninnikova: Clinical Laboratory Diagnostics Doctor City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Polyclinic № 37

A.K. Gurina: 6th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: anastasia_spbgpmu@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7795-8696>, SPIN-code: 3711-8953, Author ID: 1038862

A.A. Bykov: 5th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: aleksey.bykov.00@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7718-7593>, SPIN-code: 4437-9031
 A.L. Nesterchuk: 6th year Student of the Faculty of Pediatrics of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: brownnastya@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8140-8742>, SPIN-code: 1278-8292
 K.A. Papayan: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Faculty of Pediatrics at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: papayan@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8692-0315>, SPIN-code: 7437-0916, Author ID: 783499
 V.V. Avramenko: Cand. of Sci. (Med.), Orthopedist-traumatologist, Head of the Surgical Department No. 2 at the St. Petersburg State Pediatric Medical University
 A.G. Veselov: Cand. of Sci. (Med.), Orthopedist-traumatologist Surgical Department No. 2 at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: drveselov@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6977-3966>, SPIN-код: 7502-2280
 S.I. Yakunin: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon, Head of the Surgical Department of the Consultative and Diagnostic Center at the St. Petersburg State Pediatric Medical University

Вклад авторов

Т.А. Андреева, И.А. Лавриченко, О.А. Крашенинникова, А.К. Гурина, А.А. Быков, А.Л. Нестерчук, К.А. Папаян: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи, составление резюме
 В.В. Авраменко, А.Г. Веселов, С.И. Якунин: ведение больных

Authors' contributions

T.A. Andreeva, I.A. Lavrichenko, O.A. Krashennnikova, A.K. Gurina, A.A. Bykov, A.L. Nesterchuk, K.A. Papayan: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing a list of references, scientific editing of the article, composing a resume
 V.V. Avramenko, A.G. Veselov, S.I. Yakunin: patient management

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенное наследственное нарушение свертывающей системы крови, которое обусловлено количественным и/или качественным дефектом фактора Виллебранда. В зависимости от характера нарушений фактора Виллебранда выделяют 3 основных типа болезни. Наиболее тяжелым и редко встречающимся является 3-й тип БВ, основным патогенетическим принципом лечения которого служит заместительная терапия комбинированными концентратами факторов VIII и Виллебранда (Гемате® Пи Вилате). Следует отметить, что заместительная патогенетическая терапия применяется не только при БВ 3-го типа, но также у пациентов со 2-м типом БВ с качественными дефектами фактора Виллебранда и с БВ 1-го типа при выраженном геморрагическом синдроме. В мировой практике накоплен большой опыт применения данных препаратов при хирургических вмешательствах как у взрослых, так и у детей [1–3]. Однако в отечественной литературе мало сведений об их использовании при операциях у детей с БВ.

Под нашим наблюдением с 2018 по 2019 г. находились 2 пациента детского возраста с 3-м типом БВ, которым было проведено оперативное лечение на базе клиник СПбГПМУ.

Интересным представляется случай проведения оперативного вмешательства по поводу артериовенозной мальформации левой височной области. Сосудистые мальформации у пациентов с БВ были впервые описаны в 1960 г. доктором Armand Quick [4]. Частота встречаемости ангиодисплазий варьирует в зависимости от типа БВ. При обследовании 4503 пациентов с БВ установили, что ангиодисплазия присутствует у больных с дефицитом высокомолекулярных мультимеров фактора Виллебранда (HMWVWF). Ангиодиспла-

зия наблюдалась у 2 % со 2-м и у 4,5 % пациентов с 3-м типом БВ [4]. Ассоциация между ангиодисплазией и желудочно-кишечными кровотечениями впервые была описана в 1976 г. Ramsay [4], она характеризуется расширением капилляров и хрупкой дисфункциональной сосудистой сетью [5]. Ангиодисплазия – основная причина желудочно-кишечных кровотечений у пожилых и пациентов среднего возраста в общей популяции (2,6–6,2 %) при типе 2А БВ с изолированным дефицитом HMWVWF [6].

Клинический случай № 1

Пациент К.А.Д., 13 лет, с 05.12.2018 по 27.12.2018 находился в отделении сосудистой хирургии СПбГПМУ с основным диагнозом: артериовенозная мальформация левой височной области, 3-й тип БВ, тяжелое течение; сопутствующий диагноз – аутоиммунный тиреозит.

Из анамнеза известно, что диагноз 3-й тип БВ, тяжелое течение (активность фактора VIII – 1,3 %, активность фактора Виллебранда – 0,4 %, антиген фактора Виллебранда < 1 %) установлен в Измайловской детской клинической больнице (г. Москва) в июне 2006 г. в возрасте 6 месяцев. Наследственный характер заболевания отрицается. Проявления: с раннего детского возраста в виде кожного геморрагического синдрома, рецидивирующих носовых кровотечений, гемартроза правого IV пястно-фалангового сустава (2014 г.), рецидивирующих гемартрозов левого голеностопного сустава с развитием хронического синовита (2018 г.) и артропатии I степени. Кожно-слизистый геморрагический синдром и гемартрозы явились основанием для назначения профилактической заместительной терапии факторами. Профилактическое лечение проводилось с 2006 по 2012 г. препаратами фактора VIII; с 2012 г. – комбинированным препаратом факторов VIII и Вилле-

бренда (Гемате® П) в дозе 500/1200 МЕ 3 раза в неделю с недостаточным клиническим эффектом. В связи с низкой приверженностью родителей к лечению пациент получал заместительную терапию нерегулярно. В 2014 г. больной консультирован в Городском центре по лечению гемофилии, было проведено фармакокинетическое исследование. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной профилактической дозировке препарата. Рекомендовано проведение профилактики препаратом Гемате® П в режиме 1000/2400 МЕ 3 раза в неделю, однако родители не придерживались назначенной терапии.

В конце сентября 2018 г. мать ребенка было случайно замечено мягкотканное образование в височной области слева.

Пациент был обследован по месту жительства (г. Вологда). 28.09.2018 проведена рентгенография черепа в 2 проекциях – костной патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование мягких тканей головы от 28.09.2018 – в височно-лобной области головы слева визуализируется анэхогенное образование линейной формы размерами 31 × 2 × 6 мм, контуры четкие, неровные с перетяжкой, структура однородная. В режиме цветового доплеровского картирования визуализируется высокоскоростной хаотичный турбулентный кровотоков.

При поступлении в клинику СПбГПМУ в отделении сосудистой хирургии проведена магнитно-резонансная томография с контрастным усилением – патологии головного мозга, ликворной системы не выявлено.

По ходу ветвей поверхностной височной артерии визуализируется расширенная, пульсирующая сосудистая сеть. Аускультативно выслушивается систолодиастолический шум.

Предоперационный диагноз: сосудистая мальформация тканей левой височно-лобно-теменной области.

03.12.2018 пациенту проведено фармакокинетическое исследование – определение показателей гемостаза до и через 30 мин после введения препарата Гемате® П 500 + 1200 МЕ из расчета 11 МЕ/кг массы тела по фактору VIII:C и 26 МЕ/кг массы тела по ристоцетин-кофакторной активности, вес пациента – 47 кг (табл. 1).

Данные фармакокинетического исследования свидетельствуют о том, что для проведения хирургического вмешательства за 30 мин до операции необходимо ввести 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П.

12.12.2018 выполнена операция (на фоне введения за 30 мин до операции 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П): устранение артериовенозной мальформации левой височной области. Изначально производилась разметка ветвей височной артерии. Выполнены 2 поперечных разреза длиной 1 см, затем выделены 2 ветви (рис. 1), взяты на турникеты (видна пульсация, стенка артерии дряблая, извитая). Приводящие концы артерий прошиты, перевязаны нитью 4/0. Вскрыт просвет сосуда, введено 5 фрагментов кетгута 4/0. Периферический конец перевязан. Сосуды пересечены. Кровотечения нет. Во время операции введено 300,0 мл раствора Рингера, по окончании – стерофундин изотонический 250,0 мл.

Таблица 1. Определение показателей гемостаза

Table 1. Determination of hemostasis indicators

Показатель Indicator	Коагулограмма от 03.12.2018 Coagulogram		
	до введения before introduction	через 30 мин after 30 minutes	норма norm
Время свертывания крови по Ли–Уайту Lee–White clotting time	12 мин 12 minutes	8 мин 40 с 8 minutes 40 seconds	5–11 мин 5–11 minutes
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	2,07 с 2.07 seconds	1,40 с 1.40 seconds	0,8–1,1 с 0.8–1.1 seconds
Каолиновое время Kaolin clotting time	105,1 с 105.1 seconds	76 с 76 seconds	60–90 с 60–90 seconds
Фактор VIII Factor VIII	4,1 %	33,3 %	58–160 %
Фактор Виллебранда (активность) Von Willebrand factor	0,4 %	32,7 %	55–160 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	< 1 %	50,8 %	55–165 %
Активность по Квику Quick prothrombin test	80,50 %		73–120 %
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,10		0,86–1,16
Фибриноген Fibrinogen	2,77 г/л 2.77 g/l		2,0–4,0 г/л 2,0–4,0 g/l
Число тромбоцитов Number of thrombocytes	325 × 10 ⁹		180–360 × 10 ⁹
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином Ristocetin-induced platelet aggregation	2 %	48 %	76–101 %



Рис. 1. Выделение ветвей височной артерии
 Fig. 1. Isolation of branches of the temporal artery

После вмешательства состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает, течение раннего послеоперационного периода гладкое. Швы состоятельны, гематом нет (рис. 2).



Рис. 2. Состояние швов в послеоперационном периоде
 Fig. 2. State of sutures in the postoperative period

В ходе послеоперационного контроля гемоглобин – 135 г/л. Заместительную терапию препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде проводили до полного заживления раны в течение 7 дней после вмешательства по следующей схеме: в день операции через 12 ч после ее окончания было внутривенно введено 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П; затем с первых по 7-е сутки вводили 1000 + 2400 МЕ препарата Гемате® П 1 раз в день. После выписки рекомендовано регулярное проведение профилактического лечения препаратом Гемате® П 1000 + 2400 МЕ 3 раза в неделю.

Следует отметить, что клиническая ситуация потребовала массивной заместительной терапии препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде. Данные коагулограммы, проведенные как в раннем послеоперационном периоде, так и в последующие дни, не выявили накопительного эффекта со стороны фактора VIII. Данный показатель важен с точки зрения риска развития тромбоза. Нами отмечено повышение фактора VIII в пределах физиологических значений: в первые сутки показатель достигал плато, а в дальнейшем – снижался.

После снятия швов раны зажили первичным натяжением. На 8-е сутки отмечено появление болезненного инфильтрата в клетчатке в послеоперационной зоне. Получал антибактериальную терапию, местное лечение. Признаков инфицирования кожи и мягких тканей не было. В динамике размеры инфильтрата и болевой синдром уменьшились.

Клинический случай № 2

Второй случай также демонстрирует эффективность патогенетической заместительной терапии препаратом Гемате® П при проведении ортопедической операции пациентке с 3-м типом БВ.

Пациентка С., 7 лет, поступила по направлению из Ростова-на-Дону в хирургическое отделение ортопедии и травматологии СПбГПМУ 24.05.2019 с жалобами на боли и нарушение подвижности в 5-м пальце левой кисти. Из анамнеза известно, что пациентка страдает 3-м типом БВ, тяжелое течение (активность фактора VIII 2,1 %, активность фактора Виллебранда 0,4 %, антиген фактора Виллебранда < 1 %).

Диагноз ребенку установлен на первом году жизни. Наследственный характер заболевания отрицается. Проявления: с раннего детского возраста в виде кожного геморрагического синдрома (множественные экхимозы, петехиальная сыпь), рецидивирующих носовых кровотечений, рецидивирующих гемартрозов голеностопных суставов, чаще левого. Хронический синовит левого голеностопного сустава. Пациентка регулярно проводит профилактическое лечение комбинированным препаратом фактора VIII/фактора Виллебранда (Гемате® П) в дозе 500/1200 МЕ 3 раза в неделю с достаточным клиническим эффектом. Показанием для назначения профилактической терапии послужили также кожно-геморрагический синдром и гемартрозы, что перекликается с данными международных исследований, в которых отмечено, что показаниями для профилактической терапии в большинстве случаев являются эти же симптомы [7]. J.C. Gill et al. рекомендуют проводить заместительную терапию как при рецидивирующих кровотечениях из слизистых, так и при рецидивирующих кровотечениях других локализаций. Несомненно, важно проводить профилактику кровотечения при оперативном вмешательстве [8].

Из анамнеза заболевания пациентки: 21.05.2019 получила травму, упав на улице. По месту жительства проведена иммобилизация кисти.

На момент госпитализации свежих геморрагических проявлений не отмечено. Пациентка с избыточным весом (вес без одежды и обуви – 38 кг). При ходьбе щадит левый голеностопный сустав, опора на носок. Местно: 5-й палец левой кисти отечен, гиперемирован, болезненный при осмотре. Проведено рентгеновское обследование: эпифизеолиз проксимальной фаланги 5-го пальца левой кисти (рис. 3).

На основании данных клинико-рентгенологического обследования показано оперативное лечение.

В 2018 г. проведено фармакокинетическое исследование до и после введения 500 + 1200 МЕ Гемате® П (13,5 МЕ/кг по фактору VIII и 32,4 МЕ/кг по ристоцетин-кофакторной активности) (табл. 2).

Оперативное вмешательство проводилось на фоне заместительной терапии препаратом Гемате® П: за 30 мин до хирургического вмешательства введено 1000 + 2400 МЕ. Выполнена закрытая репозиция костных отломков в месте перелома металлоостеосинтезом в области проксимального метаэпифиза основной



Рис. 3. Рентгенограмма левой кисти до оперативного вмешательства
Fig. 3. X-ray of the left hand before surgery



Рис. 4. Рентгенограмма, проведенная во время репозиции
Fig. 4. X-ray picture during reposition

фаланги 5-го пальца (рис. 4). Состояние костных отломков удовлетворительное (рис. 5). Для уменьшения возможной травматизации и снижения риска геморрагических осложнений костные отломки зафиксированы интрамедуллярной установкой инъекционной иглы.

В послеоперационном периоде проводился мониторинг показателей гемостаза в целях рационального выбора терапии (табл. 3).

Заместительную терапию препаратом Гемате® П в послеоперационном периоде проводили до полного заживления раны в течение 3 дней после операции по следующей схеме: 1000 + 2400 МЕ на введение утром

и 500 + 1200 МЕ на введение вечером, затем в течение 4 суток по 500 + 1200/1000 + 2400 МЕ на введение через день. Следует отметить, что при данной массивной заместительной терапии в послеоперационном периоде также не был зафиксирован накопительный эффект со стороны фактора VIII в коагулограмме. Активность фактора VIII в послеоперационном периоде колебалась от 98 до 132 % – в пределах референсных значений.

Через 25 дней после операции спицу удалили. Заместительная гемостатическая терапия при этом проводилась аналогично заместительной терапии при выполнении вмешательства.

Таблица 2. Показатели плазменного звена гемостаза

Table 2. Indicators of the plasma level of hemostasis

Показатель Indicator	Коагулограмма от 05.06.2018 Coagulogram			
	до введения before introduction	через 30 мин after 30 minutes	через 24 ч after 24 hours	норма norm
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	1,75 с 1.75 seconds	1,16 с 1.16 seconds	1,21 с 1.21 seconds	0,8–1,2 с 0.8–1.2 seconds
Фактор VIII Factor VIII	6,90 %	48,90 %	40,00 %	50–200 %
Фактор Виллебранда (активность) Von Willebrand factor	0,40 %	62,00 %	2,70 %	50–150 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	< 1 %	86,00 %	10,90 %	55–165 %
Активность по Квику Quick prothrombin test	88,50 %			73–120 %
Международное нормализованное отношение International normalized ratio	1,07			0,86–1,16



Рис. 5. Рентгенограмма: результат оперативного лечения
Fig. 5. X-ray: the result of surgical treatment

В связи с тем, что у пациентки наблюдаются рецидивирующие гемартрозы голеностопных суставов, в дальнейшем рекомендовано проведение регулярного профилактического лечения препаратом Гемате® П 1200 + 2400 МЕ 3 раза в неделю.

Обсуждение

Эффективность использования препарата Гемате® П при хирургических вмешательствах соответствует данным литературы. Например, в 2002 г. I. Schagger опубликовал сообщение с оценкой 111 случаев хирургических вмешательств (за исключением экстракции зубов) у 103 пациентов с БВ; операции проводились в период с 1984 по 2002 г., 76 из них были ортопедическими [9]. Ранее А.А. Kurth et al. представили 15-летний опыт проведения хирургических вмешательств у 43 пациентов с БВ [10]. Общий клинический результат у этих больных, перенесших суммарно 111 хирургических вмешательств на фоне терапии препаратом Гемате® П, в 99 % случаев характеризовался как отличный/хороший. Ряд пациентов с легкой формой БВ нуждались в проведении профилактики тромбозов. В 103 проанализированных случаях тромбозоэмболических событий не наблюдалось [9].

В данной работе представлены результаты оперативного вмешательства у пациентов с 3-м типом БВ на фоне применения препарата Гемате® П. Его использование было 100 % эффективным в обоих случаях, контроль гемостаза наблюдался на протяжении всего периоперационного периода. Доза насыщения составила 51 МЕ/кг и 64 МЕ/кг по ристоцетин-кофактор-

Таблица 3. Коагулограмма после оперативного вмешательства от 24.05.2019 (через 12 ч после введения препарата)

Table 3. Coagulogram after surgery intervention from 24.05.2019 (12 hours after administration of the drug)

Показатель Indicator	Коагулограмма от 25.05.2019 Coagulogram	Норма Norm
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	35,6 с 35.6 seconds	25,1–36,5 с 25.1–36.5 seconds
Фактор VIII Factor VIII	91,2 %	50–150 %
Антиген фактора Виллебранда Antigen Von Willebrand factor	120 %	40,6–152,6 %
Протромбиновое время Prothrombin time	12,1 с 12.1 seconds	10,1–13,0 с 10.1–13.0 seconds
D-димер D-Dimer	131 нг/мл 131 ng/ml	0–250 нг/мл 0–250 ng/ml
Антитромбин Antithrombin	122 %	79–112 %
Тромбиновое время Thrombin time	21,6 с 21.6 seconds	15,8–24,9 с 15.8–24.9 seconds
Фибриноген по Клаусу Claus Fibrinogen	3,89 г/л 3.89 g/l	1,4–4,0 г/л 1.4–4.0 g/l

ной активности в 1-м и 2-м случаях соответственно. Поддерживающая доза – 51 МЕ/кг и 32 МЕ/кг; интервал между введениями в первые сутки после операции составил 12 ч, а затем через 24 ч в течение 7 суток. Препарат оказался безопасным при применении больших объемов за короткий период времени. Его использование не сопровождалось токсическими, тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями. Более того, нами не отмечено накопительного эффекта фактора VIII.

Оба случая наглядно демонстрируют различные клинические ситуации, наблюдающиеся у пациентов с 3-м типом БВ при отсутствии адекватной заместительной терапии. У обоих детей в раннем возрасте отмечались гемартрозы. Данное клиническое проявление, по данным С. Escuriola, регистрируется у 8 % пациентов с БВ [11].

По литературным данным, профилактическое лечение наиболее часто назначалось больным с поражениями суставов. В исследовании, включавшем 5343 пациента с БВ, в 41 % случаев показанием для назначения профилактики было именно поражение суставов [12]. Другое исследование, проведенное в шведской популяции, подтверждает эту статистику. Отмечено, что наиболее частыми причинами для назначения профилактики при БВ в 22 % наблюдений являются гемартрозы, в 27 % – кожно-геморрагический синдром в сочетании с кровоизлияниями в суставы [13–15].

Профилактическая терапия препаратом Гемате® П способствовала значимому снижению количества

кровотечений с 11 до 1 в год, что позволяет полностью контролировать кожно-геморрагический синдром, а также предотвратить дальнейшее прогрессирование поражений суставов. Наилучшие результаты были получены при начале профилактической терапии в возрасте до 5 лет. При начале профилактической терапии в возрасте старше 15 лет у пациентов обнаруживались клинические и рентгенологические признаки поражения суставов, несмотря на значительное снижение количества кровотечений. Лечение препаратом Гемате® П было безопасным, ни тромбозов, ни передачи вирусов не зарегистрировано [14, 15].

Приведенные литературные данные полностью подтверждаются клиникой, наблюдавшейся у наших

пациентов с 3-м типом БВ, так как именно несвоевременное начало и низкая приверженность к профилактическому лечению, которые часто встречаются в данной группе больных, и привели к необратимым артропатиям.

Препарат Гемате® П более 30 лет эффективно используется для лечения БВ, для длительной и краткосрочной профилактики при хирургических вмешательствах. Кумулятивное количество препарата, реализованного во всем мире, составляет свыше 5,2 млрд МЕ, что соответствует приблизительно 2,6 млн стандартных доз. Объем потребления – около 25 тыс. пациентов. Приведенные данные подтверждают высокую безопасность препарата, проверенную временем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Windyga J., von Depka-Prondzinski M.; European Wilate® Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072–9. doi: 10.1160/TH10-10-0631.
2. Gill J.C., Lethager S., Di Paola J., Mannucci P., Bernstein J., Manco-Johnson M., Bergman G., Nichols W.L. and the Humate-P Surgery Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate (Humate-P) for surgical prophylaxis of excessive bleeding in patients with severe von Willebrand disease (VWD). Poster presented at the Meeting of the World Federation of Haemophilia 2006; Poster #898.
3. Lethagen S., Kyrle P.A., Castaman G., Haertel S., Mannucci P.M. and the Haemate P Surgical Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1420–30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02588.x.
4. Selvam S., James P. Angiodysplasia in von Willebrand disease: Understanding the clinical and basic science. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(6):572–80. doi:10.1055/s-0037-1599145.
5. Franchini M., Mannucci P. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *ThrombHaemost* 2014;112:427–31. doi: 10.1160/TH13-11-0952.
6. Castaman G., Federici A.B., Tosetto A.S., Marca L.A., Stufano F., Mannucci P.M., Rodeghiero F. Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):632–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04661.x.
7. Frankini M., Targher G., Lippi G. Prophylaxis in von Willebrand disease. *Ann Hematol* 2007;86:699–704. doi: 10.1007/s00277-007-0343-1.
8. Gill J.C., Castaman G., Windyga J., Kouides P. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015;126(17):2038–46. doi: 10.1182/blood-2016-04-711259.
9. Scharrer I. Surgery in von Willebrand disease patients. *Biomedical Progress* 2002;15:18–22. doi: 10.1097/MBC.0000000000000500.
10. Kurth A.A., Ludwig G., Scharrer I. [Prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment of von Willebrand syndrome in orthopedic trauma patients]. *Orthopade* 1999;28(4):366–74. doi: 10.1007/PL00003619.
11. Oldenburg J., Young G., Santagostino E., Escuriola Ettingshausen C. The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients. *Expert Rev Hematol* 2018;11(11):857–62. doi: 10.1080/17474086.2018.1521718.
12. Lassila R., Holme P.A., Landorph A., Petrini P., Onundarson P.T., Hillarp A. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:495–502. PMID: 22102192.
13. Berntorp E., Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(Suppl. 1):S23–S26. doi:10.1097/01.mbc.0000167659.23262.18.
14. Lethagen S. Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006;118(Suppl. 1):S9–S11. doi: 10.1016/j.thromres.2006.01.021.
15. Berntorp E., Abshire T.; vWD Steering Committee. The von Willebrand disease prophylaxis network (VWD PN): exploring a treatment concept. *Thromb Res* 2006;118 Suppl. 1: S19–S22. doi: 10.1016/j.thromres.2006.01.016.

Статья поступила в редакцию: 08.11.2019. Принята в печать: 20.12.2019.
Article was received by the editorial staff: 08.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.