

Случай артериального тромбоза с атипичным фибриновым тромбом

Рафаэль Рафикович Хисматуллин^{1*}, Ася Закиевна Шакирова^{1,5},
Алина Дмитриевна Пешкова², Анвар Наилевич Хузиахмедов⁴,
Сейфедин Магомедович Хизриев⁴, Рустем Игоревич Литвинов^{2,3}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

³Университет Пенсильвании, г. Филадельфия, США;

⁴Городская клиническая больница № 7, г. Казань, Россия;

⁵Отделенческая клиническая больница на станции Казань, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Описание случая артериального тромбоза с атипичным строением тромба, образованного вследствие глубоких патологических изменений клеточного и белкового состава крови.

Методы. Сканирующая электронная микроскопия прижизненного тромба, извлеченного из общей бедренной артерии.

Результаты. В структуре артериального тромба, извлеченного из общей бедренной артерии, обнаружено значительное преобладание фибрина при практически полном отсутствии тромбоцитов и лейкоцитов во всех слоях. Не обнаружены характерные для тромбов морфологические признаки прижизненной контракции (ретракции): единичные эритроциты не подверглись компрессионной деформации, отсутствовало перераспределение фибрина и тромбоцитов с их накоплением на периферии тромба. Образование атипичного артериального тромба в сосуде с атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки обусловлено, вероятно, сочетанием выраженной гиперфибриногенемии и тромбоцитопении.

Выводы. Строение тромбов зависит не только от сосудистой локализации (артерия или вена), но и от клеточного и белкового состава крови. Данные обстоятельства диктуют диверсификацию антитромботической терапии с учетом состава и свойств тромба, независимо от места и гемодинамических условий его образования.

Ключевые слова: артериальный тромб, фибрин.

Для цитирования: Хисматуллин Р.Р., Шакирова А.З., Пешкова А.Д. и др. Случай артериального тромбоза с атипичным фибриновым тромбом. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 994–997. DOI: 10.17816/KMJ2018-994.

A case of arterial thrombosis with formation of an atypical fibrin-rich thrombus

R.R. Khismatullin¹, A.Z. Shakirova^{1,5}, A.D. Peshkova², A.N. Khuziakhmedov⁴, S.M. Khizriev⁴, R.I. Litvinov^{2,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA;

⁴City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia;

⁵Departmental Clinical Hospital of Station Kazan, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To describe a case of arterial thrombosis with a thrombus that had atypical composition due to profound pathological changes in the cellular and protein composition of the blood.

Methods. Scanning electron microscopy of an *ex vivo* thrombus extracted from the common femoral artery.

Results. In the absence of platelets and leukocytes there was a significant prevalence of fibrin over other blood components in all layers of the arterial thrombus. There were no morphological signs of intravital contraction

(retraction) characteristic for thrombi: single erythrocytes were not exposed compressive deformation, redistribution of fibrin and platelets within the thrombus toward the periphery. Formation of the atypical arterial thrombus in the vessel with atherosclerotic vessel damage is probably due to association with severe hyperfibrinogenemia and thrombocytopenia.

Conclusion. The structure of a thrombus depends not only on its vascular location (arterial or venous), but also on the cellular and protein composition of the blood. These factors support diversification of antithrombotic therapy, considering composition and properties of thrombi irrespective of the place and hemodynamic conditions of their formation.

Keywords: arterial thrombus, fibrin.

For citation: Khismatullin R.R., Shakirova A.Z., Peshkova A.D., et al. A case of arterial thrombosis with formation of an atypical fibrin-rich thrombus. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 994–997. DOI: 10.17816/KMJ2018-994.

Артериальные и венозные тромбы обычно прикреплены к сосудистой стенке в месте ее повреждения, где и начинается тромбообразование. Классический артериальный тромб имеет смешанное строение с преобладанием агрегированных тромбоцитов, особенно в области прикрепления его к субэндотелию. Адгезия тромбоцитов к обнаженному коллагену в месте повреждения эндотелиальной выстилки осуществляется либо напрямую через рецепторы GPVI и интегрин $\alpha 2\beta 1$, либо через фактор фон Виллебранда, связанный с коллагеном и взаимодействующий с тромбоцитами через рецепторный комплекс GPIIb-IX-V и интегрин $\alpha IIb\beta 3$ [1]. Гораздо менее выраженными компонентами артериального тромба являются волокна или пучки фибрина, эритроциты и лейкоциты [2, 3]. Сравнительно малое содержание эритроцитов дало основание называть артериальные тромбы «белыми», в отличие от венозных тромбов, называемых «красными» из-за большой объемной доли эритроцитов. Характерный состав артериальных тромбов обусловлен относительно высокой скоростью кровотока в артериях, когда активация, адгезия и агрегация тромбоцитов преобладают над реакциями свертывания крови и фибринообразования.

В представленной работе описан артериальный тромб, хирургически извлеченный у пациента из общей бедренной артерии, который имеет нетипичный состав, подвергающий сомнению парадигму образования и строения артериальных тромбов как преимущественно тромбоцитарных образований с малым содержанием фибрина.

Пациент Х, мужского пола, 59 лет, 28 ноября 2016 г. экстренно поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани с жалобами на сильную боль и онемение в обеих нижних конечностях.

Клинический диагноз (заключительный)

Основное заболевание — атеросклероз ар-

терий нижних конечностей. Состояние после маммарокоронарного шунтирования передней межжелудочковой ветви, аортокоронарного шунтирования артерии интермедии и задней межжелудочковой артерии на бьющемся сердце (18 ноября 2016 г.). Посттромботическая окклюзия подколенной артерии, берцовых артерий левой нижней конечности. Острая артериальная недостаточность III степени обеих нижних конечностей.

Осложнения основного заболевания — полиорганная недостаточность, острая сердечная и сосудистая недостаточность, отек легких.

Сопутствующие заболевания — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический эрозивный гастродуоденит в стадии обострения, гепатоз, гепатомегалия, перегиб желчного пузыря, варикозная болезнь нижних конечностей, каликозэкстазия обеих почек, мочекаменный диатез, состояние после аденомэктомии предстательной железы, гипергликемия, ожирение I степени, анемия смешанного генеза легкой степени тяжести, печеночно-почечная недостаточность.

Проведенное оперативное вмешательство — тромбэктомия из подвздошных, бедренных, подколенных и берцовых артерий левой нижней конечности (1 декабря 2016 г.).

Получаемые препараты, влияющие на свертывающую систему крови, — «Фраксипарин», 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха) 2 раза в день; «Ксарелто» (ривароксабан), 15 мг 2 раза в день.

Послеоперационный период протекал тяжело, прогрессировала сосудистая недостаточность с развитием гангрены, что потребовало проведения ряда хирургических вмешательств, включая ампутацию обеих нижних конечностей. Смерть наступила 7 декабря 2016 г. вследствие полиорганной недостаточности.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание — атеросклеротическая сухая гангрена обеих нижних конечностей, атеросклероз артерий нижних

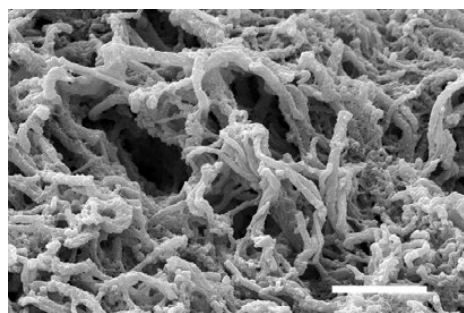


Рис. 1. Нетипичное строение артериального тромба с преобладанием фибрина и полным отсутствием тромбоцитов. Фибрин представлен тяжисто-волоконистыми структурами (протяженные пучки и нити), плотно расположенными во всех участках тромба. Сканирующая электронная микроскопия. Линейка = 5 мкм

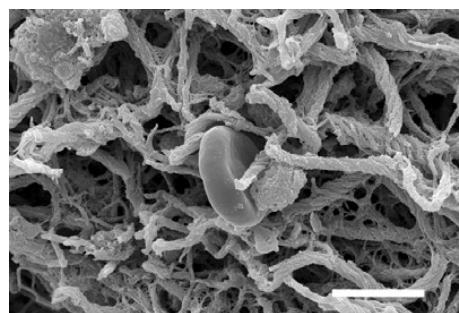


Рис. 2. В составе атипичного артериального тромба среди большого количества фибриновых волокон и тяжей встречаются единичные эритроциты, которые имеют двояковогнутую форму, близкую к естественной. Сканирующая электронная микроскопия. Линейка = 5 мкм

конечностей (3 степень, III стадия, стеноз до 50%, тромботическая окклюзия подколенной, берцовых артерий левой и правой нижних конечностей), острая артериальная недостаточность обеих нижних конечностей.

Проведенные оперативные вмешательства — тромбэндартерэктомия из поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии и берцовых артерий правой нижней конечности, тромбэндартерэктомия из общей подвздошной артерии с обеих сторон (29 ноября 2016 г.), тромбэктомия из подколенной и берцовых артерий правой нижней конечности, аутовенозное шунтирование на правой нижней конечности (30 ноября 2016 г.), тромбэктомия из общей подвздошной, общей бедренной, поверхностной бедренной, глубокой бедренной, подколенной и берцовых артерий на левой нижней конечности (1 декабря 2016 г.), ампутация обеих нижних конечностей на уровне средней трети бедра (6 декабря 2016 г.).

Осложнения основного заболевания — синдром системного воспалительного ответа (дистрофия паренхиматозных органов; по клиническим данным — лейкоцитоз (число лейкоцитов — $21,8 \times 10^9/\text{л}$ от 5 декабря 2016 г.), тахикардия (96 ударов в мин от 6 декабря 2016 г.), тахипноэ (частота дыхания — 21 ударов в мин от 6 декабря 2016 г.), острая левожелудочковая недостаточность — интраальвеолярный отек легких, венозное полнокровие селезенки, почек, печени, надпочечников, острая почечная недостаточность (очаговый тубулярный некроз, полнокровие пирамид), анемия смешанного генеза легкой степени тяжести (эритроциты — $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 95 г/л, гематокрит — 28,5% от 5 декабря 2016 г.), тромбоцитопения (число тромбоцитов — $29 \times 10^9/\text{л}$ от 5 декабря 2016 г.), гиперфибриногенемия

(уровень коагулируемого фибриногена в плазме крови — 4,9 г/л от 5 декабря 2016 г.).

Реанимационные мероприятия — нижняя трахеостомия (6 декабря 2016 г.).

Сопутствующие заболевания — гипертоническая болезнь (гипертрофия левого желудочка, толщина стенки — 2,0 см, масса миокарда — 420 г), стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (2 степень, II стадия, стеноз до 50%), аортокоронарное шунтирование и маммарокоронарное шунтирование (2016 г.), аденоектомия (2016 г.), ожирение I степени.

Непосредственная причина смерти — синдром системного воспалительного ответа с последующей полиорганной дисфункцией как осложнения длительно протекающей атеросклеротической сухой гангрены нижних конечностей. Случай рассматривается как совпадение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов по рубрике основного заболевания.

Сканирующая электронная микроскопия

Тромб, прижизненно извлеченный из общей бедренной артерии в ходе хирургического вмешательства 1 декабря 2016 г., промыли в изотоническом растворе натрия хлорида и зафиксировали в 2% глутаровом альдегиде на забуференном фосфатами изотоническом растворе натрия хлорида. Фиксированный тромб промывали в 50 мМ какодилатном буфере (рН=7,4), содержащем 150 мМ хлорида натрия, затем обезвоживали в этаноле в возрастающих концентрациях 30–100 об.% и высушивали гексаметилдисилазаном. Образец покрывали напылением золото-палладиевой смеси. После фиксации тромб разрезали и внутреннее содержимое образца исследовали в сканирующем электронном микроскопе FEI Quanta 250 (FEI, Hillsboro, OR, США). Получено

и проанализировано 8 снимков, сделанных в случайно выбранных участках тромба.

При электронно-микроскопическом исследовании тромб имел относительно однородный состав в виде большого количества фибрина в форме плотно расположенных пучков и волокон, а также их обрывков или хлопьев во всех частях извлеченного тромба (рис. 1). В отдельных участках фибрин находился в виде глыбчатых скоплений (продукт фрагментации волокнистых фибриновых структур). В структуре тромба также находились немногочисленные тромбоциты, лейкоциты и единичные эритроциты, не связанные с нитями фибрина и расположенные хаотично в различных его участках как по длине, так и по глубине. Эритроциты имели вид двояковогнутого диска без признаков деформации (рис. 2). Скоплений фибрина на периферии, характерной для сжатых тромбов и тромботических эмболов [4], не обнаружено, что свидетельствует о нарушении контракции исследуемого тромба.

Главной особенностью описанного случая является то, что в составе артериального тромба почти отсутствуют тромбоциты, что является следствием тромбоцитопении (число тромбоцитов $29 \times 10^9/\text{л}$), и очень много фибрина вследствие высокого содержания фибриногена в крови (4,9 г/л). Необычный состав «бестромбоцитного» тромба объясняет отсутствие морфологических признаков прижизненной контракции, таких как плотно упакованные сжатые эритроциты многогранной формы (полиэдроциты), а также концентрация фибрина на периферии тромба [5], поскольку для механической контракции, или сжатия, тромба необходимо достаточное количество тромбоцитов, способных генерировать сократительную силу [6, 7].

Следует отметить, что у данного пациента обширный тромбоз развился несмотря на антикоагулянтную терапию, которая оказалась неэффективной, поскольку была не адекватной острой массивной внутрисосудистой активации системы гемостаза. Возможно, лечение должно было включать антитромбоцитарные препараты и быть направлено на предотвращение «тромбоцитопатии потребления», которая и привела к глубокой тромбоцитопении. Учитывая преобладание фибрина в составе тромба, представляется оправданным проведение интенсивной тромболитической терапии с целью реканализации тромбов. Таким образом, представленный случай диктует необходимость учитывать возможность образования аномальных по составу тромбов, профилактика и лечение которых требуют нестандартных мер вне

зависимости от локализации тромба и гемодинамических условий его образования.

ВЫВОДЫ

Особенность данного случая состоит в образовании артериального тромба, не содержащего тромбоцитов и состоящего преимущественно из фибрина на всем протяжении, в то время как обычно артериальные тромбы более полиморфны, состоят в основном из тромбоцитов и в меньшей степени — из фибрина и лейкоцитов.

Артериальный тромбоз развился на фоне глубокой тромбоцитопении, что обусловило отсутствие прижизненной контракции (ретракции) тромба, которая могла бы уменьшить степень окклюзии и частично нормализовать локальную гемодинамику.

Описанные выше морфологические характеристики тромба могли стать причиной неэффективности проводимой антитромботической терапии, что требует дальнейшего изучения, в том числе в целях поиска путей улучшения и корректировки протоколов ведения пациентов с тромботическими осложнениями.

Статья написана в рамках выполнения Программы повышения конкурентоспособности среди мировых научно-образовательных центров Казанского федерального университета. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Республики Татарстан, грант 18-415-160004.

ЛИТЕРАТУРА

- Shida Y., Rydz N., Stegner D., et al. Analysis of the role of von Willebrand factor, platelet glycoprotein VI-, and $\alpha 2\beta 1$ -mediated collagen binding in thrombus formation. *Blood*. 2014; 124 (11): 1799–1807. DOI: 10.1182/blood-2013-09-521484.
- Koupenova M., Kehrel B.E., Corkrey H.A., et al. Thrombosis and platelets: an update. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 785–791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw55.
- Silvain J., Collet J.P., Nagaswami C., et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (12): 1359–1367. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.077.
- Litvinov R.I., Khismatullin R.R., Shakirova A.Z., et al. Morphological signs of intravital contraction (retraction) of pulmonary thrombotic emboli. *BioNanoScience*. 2017; 8 (1): 428–433. DOI: 10.1007/s12668-017-0476-1.
- Cines D.B., Lebedeva T., Nagaswami C., et al. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2013; 123 (10): 1596–1603. DOI: 10.1182/blood-2013-08-523860.
- Tutwiler V., Litvinov R.I., Lozhkin A.P., et al. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2015; 127 (1): 149–159. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647560.
- Tutwiler V., Wang H., Litvinov R.I., et al. Interplay of platelet contractility and elasticity of fibrin/erythrocytes in blood clot retraction. *Biophysical Journal*. 2017; 112 (4): 714–723. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.01.005.