

УДК 61.616-005.1

**С.Ю. Романенко<sup>1</sup>, К.В. Вільчевська<sup>2</sup>,  
І.О. Бахчиванджи<sup>2</sup>, Ю.В. Мартиненко<sup>2</sup>****Рідкісні порушення згортання крові**<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Центр патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 97-100. doi 10.15574/SP.2022.126.97

**For citation:** Romanenko SYu, Vilchevska KV, Bakhchivandzhi IO, Martinenko YuV. (2022). A rare disorder of blood coagulation. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 97-100. doi 10.15574/SP.2022.126.97.

Проблема порушення гемостазу залишається на сьогодні досі актуальною. Клініцисти часто забувають про рідкісні порушення згортання крові, які викликають кровотечі, загрозові життю пацієнтів.

Рідкісні порушення згортання крові — генетично обумовлена група коагулопатій, викликаних дефіцитом плазмових білків, що беруть участь у гемостазі, а також дефіцитами фібриногену, протромбіну, фактора V згортання крові (FV), факторів згортання крові V та VIII (FV+FVIII), фактора згортання крові VII (FVII), фактора згортання крові X (FX), фактора згортання крові XI (FXI), фактора згортання крові XII (FXII), фактора згортання крові XIII (FXIII), які клінічно проявляються кровотечами. Кількість фактора зумовлює не тільки характер кровотеч, але й їхню тяжкість, а також прогноз захворювання. У таких пацієнтів має значення загальний гемостатичний баланс, оскільки важливими залишаються як рівень кожного фактора згортання крові, так і загальний контроль гемостазу, що допоможе визначити ризик кровотеч.

**Мета** — привернути увагу лікарів різних спеціальностей до проблематики клінічних проявів рідкісних спадкових коагуляційних порушень, що можуть супроводжуватися кровотечами, загрозовими здоров'ю та життю пацієнтів.

**Клінічний випадок.** Наведено клінічний випадок, який ілюструє перебіг рідкісного порушення згортання крові в дитині з однієї сім'ї, де проведений складний діагностичний пошук лікарями різних спеціальностей для встановлення остаточного діагнозу.

**Висновок.** Рідкісні порушення згортання крові — патологія, яка нечасто зустрічається в популяції, однак клінічні симптоми можуть мати негативні наслідки для здоров'я і життя пацієнта. Діти з різними проявами геморагічного синдрому потребують ретельного діагностичного обстеження в спеціалізованих лабораторіях. Лікарі суміжних спеціальностей мають здійснювати пошук імовірного рідкісного дефіцитного фактора згортання крові при ранніх і пізніх ускладненнях у післяопераційному періоді або після медичних маніпуляцій. Необхідно пам'ятати про спадковий генез цієї патології та обстежувати всіх членів сім'ї.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** фактор згортання крові, рідкісні коагулопатії, гомозиготи, геморагічний синдром, кровотечі.

**A rare disorder of blood coagulation****S.Yu. Romanenko<sup>1</sup>, K.V. Vilchevska<sup>2</sup>, I.O. Bakhchivandzhi<sup>2</sup>, Yu.V. Martinenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Centre of hemostasis pathology of the Okhmatdyt National Health Service of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The problem of impaired hemostasis remains relevant even today. Rare bleeding disorders that cause life-threatening bleeding in patient are often overlooked by clinicians.

Rare blood coagulation disorders are a genetically determined group of coagulopathies caused by a deficiency of blood plasma proteins involved in hemostasis, as well as a deficiency of fibrinogen, prothrombin, blood coagulation factor V (FV), blood coagulation factors V and VIII (FV+FVIII), blood coagulation factor VII (FVII), blood coagulation factor X (FX), blood coagulation factor XI (FXI), blood coagulation factor XII (FXII), blood coagulation factor XIII (FXIII), which are clinically are manifested by bleeding. The amount of the factor determines not only the nature of bleeding, but also their severity and prognosis for the disease.

In such patients, the general hemostatic balance is important, since the level of each blood coagulation factor and the general control of hemostasis, which can determine the risk of bleeding, remain important.

**Purpose** — to draw the attention of doctors of various specialties to the problem of clinical manifestations of rare hereditary disorders of blood coagulation, which can be accompanied by bleeding that poses a threat to the health and life of patient.

**Clinical case.** A clinical case is presented that illustrates the course of a rare blood coagulation disorder in children from one family, where a comprehensive diagnostic search was conducted by doctors of various specialties to establish a final diagnosis.

**Conclusions.** Rare blood coagulation disorders are a pathology that is not often found in the population, but clinical symptoms can have negative consequences for a person's health and life. Children with various manifestations of hemorrhagic syndrome need a thorough diagnostic examination in specialized laboratories. Physicians of related specialties should look for a possible rare deficiency of the coagulation factor in early and late complications in the postoperative period or after medical manipulations. It is necessary to remember the hereditary genesis of this pathology and examine all family members.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** blood coagulation factor, rare coagulopathy, homozygotes, hemorrhagic syndrome, bleeding.

**Вступ**

**П**роблема порушення гемостазу залишається досить актуальною на сьогодні. Зазвичай, якщо в дитини виникає кровотеча, то виключають найпоширеніші коагулопатії — гемофілію та хворобу Віллебранда. Однак надмірні кровотечі, крім гемофілії, можуть спостерігатися в людей гомозиготних за рецесивною генною мутацією [6].

На жаль, клініцисти не завжди пам'ятають про рідкісні порушення згортання крові (РПЗК). До цієї групи захворювань належать коагулопатії, викликані дефіцитом плазмових білків, що беруть участь у гемостазі [3,8], а також спричинені дефіцитом фібриногену, протромбіну, фактора V згортання крові (FV), факторів згортання крові V та VIII (FV+FVIII), фактора згортання крові VII (FVII), фактора згортання крові X (FX), фактора згортання крові XI (FXI),

фактора згортання крові XII (FXII), фактора згортання крові XIII (FXIII) [3]. Це призводить до порушень формування фібрину, який становить основу тромбу при згортанні крові [3].

Гемофілія та хвороба Віллебранда займають 92–95% спадкових коагулопатій, дефіцит FXI становить 1–2%, а дефіцит FVIII та FV – 0,5–1%. Усі інші форми входять до групи вкрай рідкісних коагулопатій [3,8]. За іншими джерелами, РПЗК становлять 3–5% усіх спадкових дефіцитів згортання крові [3,7].

Враховуючи, що РПЗК зустрічаються досить рідко (з частотою 1 на 500 000 і навіть 1 на 2 000 000 населення), у всьому світі не проводилися рандомізовані клінічні дослідження у зв'язку з малою вибіркою [4,8]. В Україні станом на 2020 р., за даними Всесвітньої федерації гемофілії, 44 134 693 особи в популяції 350–400 000 людей живуть із гемофілією. Щороку зростає кількість хворих, які страждають на РПЗК крові, однак достовірної статистики на сьогодні немає [8].

У клінічній картині цих станів перше місце посідають кровотечі. Геморагічний синдром при РПЗК має певні особливості залежно від того, який фактор дефіцитний [8].

Цікавим залишається той факт, що немає послідовної кореляції між кількістю дефіцитного фактора в крові та загальною тяжкістю кровотечі [3], який може визначити ризик кровотечі [2].

Існує три форми тяжкості РПЗК залежно від активності FII, FVII, FX, FXIII, який можна визначити лабораторним методом [3,8]. Тяжка форма зустрічається при концентрації фактора в крові менше 10%, захворювання передбачає наявність тяжких спонтанних кровотеч, крововиливу в органи, що загрожує життю пацієнта, тривалі післяопераційні та посттравматичні кровотечі. Середній ступінь захворювання асоційований з виникненням легких або помірних спонтанних або посттравматичних кровотеч спостерігається при концентрації фактора від 10% до 20–40%. Легкий ступінь захворювання зазвичай перебігає безсимптомно, і приводом для подальшого діагностичного пошуку може бути випадкове виявлення збільшення протромбінового часу в пацієнта. Частіше такий ступінь відмічається за концентрації фактора в крові понад 20–40%. Взагалі концентрація усіх факторів крові у здорової людини становить 50–200% [3].

Причинами розвитку РПЗК є рецесивне успадкування нуклеотидних змін у генах кодуєчих коагуляційних факторів або в генах білків, необхідних для посттрансляційних мо-

дифікацій таких факторів. Рецесивні генетичні порушення виникають у тому разі, якщо дитина успадковує той самий дефектний ген від кожного з батьків [3]. Більшість РПЗК є рідкісними аутосомно-рецесивними станами, що мають клінічний прояв тільки в людей, гомозиготних за рецесивною генною мутацією [3]. РПЗК найчастіше зустрічаються в етнічних групах, у яких прийняті кровноспоріднені шлюби і спостерігається висока ймовірність гомозиготного носія дефектного гена [3,8]. Проте за деякими факторами відзначається набутий дефіцит, що зустрічається частіше за спадкову форму. До таких, наприклад, належить FVII. Причинами набутого дефіциту можуть бути тяжкі захворювання печінки, перенесений сепсис, дефіцит вітаміну К і постійне застосування деяких лікарських засобів, наприклад варфарину [3].

У центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» також бувають пацієнти, у яких діагностують рідкісні порушення згортання крові.

У вищезазначеному центрі за період 2017–2022 рр. діагностовано 21 випадок рідкісних дефіцитних факторів згортання крові. Ця патологія частіше зустрічалася серед дівчат – 13 дівчаток і 8 хлопчиків. Діти за віком на момент встановлення діагнозу розподілилися так: до 3 років – 5 дітей; від 3 до 7 років – 5 дітей; від 7 до 13 років – 7 дітей; від 13 до 18 років – 4 дитини. Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження з оцінкою загального аналізу крові, підрахунком тромбоцитів і визначенням їх агрегаційної здатності за допомогою АДФ та ристоцитину, а також з оцінкою коагулограми та визначенням інших факторів згортання крові.

Переважну більшість (19 дітей) становив дефіцит FVII – 90,4%. Серед цих дітей тяжкий ступінь захворювання (FVII <10%) спостерігався у 12 (63,1%) дітей; в інших 5 (26,3%) дітей відмічався легкий ступінь захворювання. У клінічній картині цих дітей у дівчат превалювали скарги на рясні та затяжні менорагії, поява спонтанних гематом. Серед хлопчиків переважали скарги на рясні носові кровотечі та спонтанні гематоми. 19% дітей не мали взагалі скарг і обстежувалися планово, оскільки в брата або сестри був виявлений дефіцит FVII різного ступеня.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

**Мета** дослідження – привернути увагу лікарів-клініцистів до проблематики клінічних

проявів рідкісних спадкових коагулопатій для запобігання ускладнень у вигляді кровотеч, загрозливих здоров'ю та життю пацієнтів.

### Клінічний випадок

Хлопчик Т., віком 12 років, який спостерігається в центрі патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» з 2017 р. зі скаргами на виражений шкірно-геморагічний синдром у вигляді гематом на нижніх і верхніх кінцівках. Батьки звернулися у 2017 р. для обстеження дитини. Скарги на кровоточивість спостерігалися від народження у вигляді кровотечі з пупкового залишку, з приводу чого дитину прооперовано. У віці 3 роки хлопчик прикусив язик, кровотеча тривала до однієї доби. Батьки по медичну допомогу не зверталися. Протягом усього періоду життя в дитини постійно з'являлися гематоми по тілу. У вересні 2016 року (дитині було майже 6 років) хлопчик знову прикусив язик, кровотеча тривала до двох діб. Батьки звернулися по медичну допомогу за місцем проживання. Хлопчик отримувал інфузійну терапію, амінокапронову, транексамову кислоту, дицинон. За місяць потім під час зміни зубів виникла кровотеча з ясен, яку зупиняли в стаціонарі за місцем проживання.

У центрі патології гемостазу дитині зроблено усі клініко-лабораторні аналізи, які могли підтвердити діагноз коагулопатії: гемофілія та хвороба Віллебранда.

Показники коагулограми, концентрація факторів VII, VIII, IX, фактора Віллебранда відповідали віковим нормам. Зразок крові відправлено до Німеччини для визначення факторів, які не можна було визначити в референс-лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Отриманий результат FXIII становив 8% (норма – 50–200%).

У хлопчика є старша *сестра К.*, віком 14 років, яка в 2016 р. проходила обстеження та лікування у відділенні пластичної та реконструктивної мікрохірургії зі скаргами на пухлиноподібне утворення верхньої третини правого стегна. Дівчинка також мала кровотечу з пупкового залишку за два тижні після народження. Виконали ушивання. У подальшому, коли вона почала ходити, батьки неодноразово помічали гематоми в різних місцях після травматизації або самостійно. Декілька разів були спонтанні носові кровотечі. Дитину неодноразово обстежували гематологи, однак змін у коагулограмі та клініко-лабораторних аналізах не виявили.

Діти – кровні родичі, народжені від одних батьків. У матері вагітності – без патології,

фізіологічні пологи, ускладнень у пологах та післяпологовому періоді не було. Діти росли і розвивалися відповідно до віку.

У 2016 р. дівчинку прооперували з приводу видалення між'язової гематоми у верхній третині стегна. Перед операцією дитині виконали такі аналізи. Коагулограма: активований частковий тромбопластиновий час – 33,8 с; протромбіновий час – 15,5 с; тромбіновий час – 13,7 с, фібриноген – 3,3 г/л; а також фактори згортання крові: vW:Rco – 60%; FII – 108%; FV – 103%; FVII – 89,5%; FVIII-108%; FIX – 81,2%; FX – 95%; ATIII – 110,6%; рівні антикоагулянтів: протеїн С – 84,4%; протеїн S – 86%; визначення агрегації тромбоцитів з АДФ та ристоцетином – у нормі. Операція пройшла успішно. Однак на другу добу після операції з'явилися великі гематоми в місці прилеглих тканин, післяопераційної рани та в ділянці зовнішніх статевих органів. Післяопераційна пов'язка наскрізь просякла геморагічним вмістом. Лікували гемостатичними препаратами, однак стан дівчинки погіршився, розвинулася постгеморагічна анемія з гемоглобіном 60 г/л, з приводу чого дитині виконали переливання еритроцитарної маси. Також неодноразово проводили переливання свіжозамороженої плазми, після чого стан дитини поліпшився, а рана загоїлася первинним натягом.

Два місяці потому дитину обстежили в лабораторії м. Берліна: FXII – 83%, FXIII – нижче 4%.

Наразі діти з цієї сім'ї при масивних кровотечах отримують свіжозаморожену плазму та гемостатичні препарати. Стан дітей задовільний.

### Обговорення

Фактор VII (FVII) – проконвертин, є вітамін К-залежним фактором, утворюється в гепатоцитах. Його середня концентрація у крові становить 0,03 мкмоль/мл. Це –  $\alpha$ -глобулін, профермент (протеаза), який разом з FIII і  $Ca^{2+}$  активує FX по зовнішньому шляху згортання крові. Також у комплексі з тканинним фактором FVIIa активує FX і FIX тромбін, що беруть участь у генерації тромбіну. Спадковий дефіцит фактора передається аутосомно-рецесивним шляхом успадкування. Викликається мутаціями гена F7, розташованого на хромосомі 13 [4,6]. Дефіцит FVII є найчастішим розладом коагуляції і становить приблизно третину всіх РПЗК [8].

Клінічно запідозрювати дефіцит FVII слід при рецидивних кровотечах і крововиливах, які виникають спонтанно або внаслідок травми. Найчастіше це — слизові кровотечі: носові, ясенові, мелена або гематокезія, гематурія, рясні та тривалі менструальні кровотечі, спонтанні гематоми м'яких тканин різної локалізації і, як правило, непропорційні травми [3]. У деяких пацієнтів зовнішні симптоми кровотечі можуть бути відсутніми, помірними або потенційно тяжким, іноді — небезпечними для життя, які дають ускладнення вже в дитинстві [7]. Кровотечі в центральній нервовій системі та гемартроз, за даними літератури, спостерігаються в 16–18% хворих [1].

Клінічну настороженість слід мати лікарю, якщо він відзначає в новонародженої дитини аномальну кровотечу з кукси пуповини.

Фактор FXIII — фібрин-стабілізуючий фактор, що утворюється в гепатоцитах і тромбоцитах. Його середня концентрація у крові становить 0,1 мкмоль/мл. Це —  $\beta$ -глобулін, профермент (трансглютамідаза). Цей профермент зшиває  $\alpha$  і  $\gamma$  ланцюги фібрину, що призводить до більш сильного згустку з більшою стійкістю до фібринолізу [4] FXIII-A синтезується в клітинах кісткового мозку, а FXIII-B — у гепатоцитах. Спадковий дефіцит фактора передається аутосомно-рецесивним шляхом успадкування. Викликається мутаціями гена FXIII, розташованого на хромосомах 6 та 1. Поширеність дефіциту FXIII серед населення становить 1 на 2000000 населення [1].

Клінічні прояви в більшості випадків пов'язані з генетичним варіантом FXIII-A і прояв-

ляються затримкою загоєння ран, надмірними кровотечами під час інвазивних процедур, гематомами в м'які тканини, спонтанними кровотечами в центральній нервовій системі і гемартрозами. Ранньою ознакою такого дефіциту можуть бути ранні кровотечі з пуповини і кефалогематоми, що тривало зберігаються в неонатальному періоді [1].

## Висновки

На сьогодні лікарі не виявляють достатньої настороженості щодо рідкісних факторів системи згортання крові саме через низьку частоту цих факторів. Однак слід пам'ятати, що без визначення вмісту фактора згортання крові надзвичайно складно поставити правильний діагноз; а це, своєю чергою, може спричинити небажані ускладнення, які можуть загрожувати життю пацієнта.

Якщо в практиці лікаря зустрічаються хворі з геморагічними проявами у вигляді частих кровотеч зі слизових оболонок, спонтанних крововиливів у м'які тканини, гемартрозів, рясних менорагій, які призводять до тяжкої постгеморагічної анемії з переливанням крові, то такі хворі обов'язково потребують спеціалізованого обстеження на визначення вмісту факторів згортання крові.

Інформація про клінічні випадки має мотивувати лікарів до діагностичного пошуку в складних ситуаціях за наявності в пацієнта геморагічного синдрому.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. European Haemophilia consortium. (2014). Extremely Rare Bleeding Disorders. URL: <https://www.ehc.eu/bleeding-disorders/rare-bleeding-disorders/>.
2. Franchini M, Marano G, Pupella S. (2018, Sep). Rare congenital bleeding disorders. *Annals of Translational Medicine*. 6: 17.
3. Hartung H. (2018). Pediatric Factor VII Deficiency. Accessed March 5. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/factor-vii-deficiency/>.
4. ICH GCP. (2019). Cross-section study on prevalence of coagulation factors deficiency in Assiut University Children Hospital. URL: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03273998>.
5. Mahmood R, Mahmood A, Khan M et al. (2020). Rare bleeding disorders: spectrum of disease and clinical manifestations in the Pakistani population. *Blood Res*. 55 (3): 146–150.
6. Menegatti M, Pegvandi F. (2019). Treatment of rare factor deficiencies than hemophilia. *Blood*. 133 (5): 415–424.
7. Moake JL, Baylor College of Medicine. (2021). Uncommon Hereditary Coagulation Disorders. URL: <https://www.msdsmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/coagulation-disorders/uncommon-hereditary-coagulation-disorders>.
8. World Federation of Hemophilia. (2009). What are rare clotting factor deficiencies? URL: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1337.pdf>.

### Відомості про авторів:

**Романенко Світлана Юрївна** — к.мед.н, доц. каф. педіатрії №4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Л. Толстого 10. <https://orcid.org/0000-0003-3518-8528>.

**Вільчевська Катерина Вікторівна** — к.мед.н., доц., зав. Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-1379-0852>.

**Бахчиванджі Ірина Олександрівна** — лікар гематолог Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-8391-7257>.

**Мартиненко Юлія Володимирівна** — лікар — педіатр Центру патології гемостазу НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України. Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-4634-7320>.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.