

терапии. Основная цель использования элексакафтора/тезакафтора/ивакафтора - улучшение показателей ФВД. У данного пациента прием CFTR-модулятора способствовал повышению показателей ОФВ1 и ФЖЕЛ. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы на протяжении всего наблюдения оставалась на уровне тяжелой недостаточности.

ВЫВОДЫ

Муковисцидоз характеризуется поражением, в первую очередь, дыхательной системы и ЖКТ, сопровождаясь нарушением работы всего организма. В данном клиническом наблюдении представлено подтверждение того, что тройная таргетная терапия приводит к улучшению состояния пациента, положительной динамике по основным клинико-лабораторным показателям при патогенном генетическом варианте с.1526G>T (p.G509V)/с.3107C>A (T1036N) в гене CFTR.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». – 2021. – 225 с. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/372> 2 (дата обращения: 14.03.2025). – Текст: электронный.
2. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология / А.В. Лазарева, И.В. Чеботарь, О.А. Крыжановская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2015. – Т.17, №3. – С. 170–186.
3. Pattnaik, S. Pathogenicity Mechanism of *Candida albicans* / S. Pattnaik, L. Maharana. // Bhubaneswar: Siksha O Anusandhan University, 2021. – С. 33.
4. Гудуева, Е.Н. Факторы патогенности *Acinetobacter baumannii* / Е.Н. Гудуева, О.С.Чемисова // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – № 14(1). – С. 66–74.
5. Огородник, Е.А. *Stenotrophomonas maltophilia* как фактор риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. / Е.А. Огородник // Актуальные проблемы современной медицины и фармации: материалы LXXVIII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Минск, 19-20 апреля 2022 г.). – Минск : БГМА, 2022. – С. 932-936.

Сведения об авторах

А.В. Тельминова - студент
Д.Г. Чеклецова* - студент
М.С. Шелепова - студент
Ю.О. Васенёва - ассистент кафедры

Information about the authors

A.V. Telminova - Student
D.G. Chekletsova* - Student
M.S. Shelepova - Student
U.O. Vasenyova - Department Assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
chekletsova.dasha@mail.ru

УДК: 616.053.2-616.151.5

ДЕФИЦИТ ФАКТОРА ХАГЕМАНА: ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ИЛИ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ КОАГУЛОПАТИЯ?

Третьякова Мария Александровна¹, Кузнецов Николай Николаевич²

¹Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Фактор XII – это белок плазмы, который играет важную роль в активации свертывания крови по внутреннему пути и фибринолизе. **Цель исследования** – проанализировать ретро- и проспективные клинические и лабораторные гемостазиологические данные у детей с дефицитом фактора Хагемана, наблюдавшихся на базе ОДКБ за 2019-2025 гг, выяснить зависимость увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) от снижения активности фактора XII, а также нужна ли медикаментозная терапия у детей с дефицитом фактора Хагемана. **Материал и методы.** Ретро-, и проспективный анализ 31 случая дефицита XII фактора у детей, находившихся на лечении в Областной детской клинической больнице г. Екатеринбурга в периоде с 2019 по 2024 гг. **Результаты.** В группе пациентов с тяжелой степенью дефицита фактора XII (FXII) отмечена обратная корреляционная взаимосвязь с АЧТВ. **Выводы.** За период с 2019 по 2024 года из 31 случая дефицита фактора Хагемана у одного из пациентов не были выявлены ни тромботические, ни геморрагические осложнения. При тяжелой и средней степени дефицита FXII получена обратная корреляционная взаимосвязь

удлинением АЧТВ от концентрации фактора Хагемана. Антигеморрагической и антикоагулянтной коррекции гемостаза не требовалось. Медикаментозные препараты, блокирующие фибринолиз противопоказаны. **Ключевые слова:** педиатрия, коагулопатия, тромбофилия, гемофилия, Фактор Хагемана, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

HAGEMAN FACTOR DEFICIENCY: HEMORRHAGIC OR THROMBOTIC COAGULOPATHY?

Maria Alexandrovna Tretyakova¹, Nikolay Nikolaevich Kuznetsov²

¹Department of Hospital Pediatrics

Ural State Medical University

²Regional Children's Clinical Hospital

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Factor XII is a plasma protein that plays an important role in the activation of blood clotting through the internal pathway and fibrinolysis. **The aim of the study.** To analyze retro- and prospective clinical and laboratory hemostasis data in children with Hageman factor deficiency in 2019-2025, to find out the dependence of the increase in APTT on the decrease in factor XII activity, children with Hageman factor deficiency children did not receive drug therapy. **Material and methods.** Retro- and prospective analysis of 31 cases of factor XII deficiency in children treated at the Regional Children's Clinical Hospital in Yekaterinburg in the period from 2019 to 2024. **Results.** In the group of patients with severe factor XII (FXII) deficiency, there is an inverse correlation with APTT. **Conclusions.** From 2019 to 2024, out of 31 cases of Hageman factor deficiency, none of the patients had either thrombotic or hemorrhagic complications. In severe and average FXII deficiency, we obtained an inverse correlation between the lengthening of APTT and the concentration of Hageman factor. There's no need prescribe an antihemorrhagic and anticoagulant correction of hemostasis. You can not prescribe medications that block fibrinolysis.

Keywords: pediatrics, coagulopathy, thrombophilia, hemophilia, Hageman factor, activated partial thromboplastin time (APTT).

ВВЕДЕНИЕ

В середине XX века считалось, что дефицит фактора XII относится к группе гемофилий, но после смерти Дж. Хагемана данную патологию определили как тромбофилию. На протяжении многих лет появлялись сообщения, связывающие фактор XII не только с тромбоэмболическими осложнениями, но и с послеродовыми кровотечениями, повторяющимися выкидышами [1].

В июле 1953 года англичанин Джон Хагеман был госпитализирован в больницу Кливленда с клиническим диагнозом перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, где ему планировалась операция. Он благополучно перенес операционный и послеоперационный период без каких-либо кровотечений, хотя в лабораторных анализах фиксировались значительные нарушения в первой фазе свертывания по внутреннему пути. Парадоксально, но в 1968 году Дж. Хагеман скончался от тромбоэмболии легочной артерии вследствие длительной иммобилизации после перелома тазовых костей. Именно после этого случая FXII стали ассоциировать с тромбозом.

Пациенты с гомозиготным мутантным носительством, как правило, имеют очень низкие или неопределяемые уровни активности фактора XII, распространенность их составляет 1:1000000. При гетерозиготном носительстве уровни активности фактора составляют 10–60% от нормы. Гетерозиготность по дефициту FXII была зарегистрирована у 1,5–3,0% здоровых доноров крови [2].

Дефицит FXII связан с увеличением активированного частичного тромбопластинового времени, однако повышенной склонности к кровотечениям обычно не наблюдается. Люди с дефицитом FXII фенотипически нормальны и не имеют признаков геморрагического синдрома [3]. Гемофилия-без гемофилии. Склонность к тромбофилии в настоящее время обсуждается.

Врожденный дефицит FXII, ген, которого расположен в 5-й хромосоме в локусе 5q33 [4]. как аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, нередко диагностируется

случайно во время рутинного анализа на свертываемость крови, например, перед операцией [5].

Цель исследования – проанализировать ретро- и проспективные клинические и лабораторные гемостазиологические данные у детей с дефицитом фактора Хагемана, наблюдавшихся на базе ОДКБ за 2019-2025 гг, выяснить зависимость увеличения АЧТВ от снижения активности фактора XII, а так же нужна ли медикаментозная терапия у детей с дефицитом фактора Хагемана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретро-, и проспективный анализ 31 случая дефицита XII фактора у детей в возрасте новорожденности до старшего школьного возраста, находившихся на лечении в Областной детской клинической больнице г. Екатеринбурга в периоде с 2019 по 2024 гг. Были проанализированы основные клинические диагнозы, сопутствующие заболевания, наличие геморрагических и тромботических симптомов. Критерием исключения стало удлинение АЧТВ при истинных гемофилиях, болезни Виллебранда, а также при наличии антифосфолипидного синдрома.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2019 по 2024 гг. в ОДКБ наблюдались 31 пациент с дефицитом FXII. Только у 4 (12,9%) пациентов были замечены легкие геморрагические проявления, в частности, нечастые носовые кровотечения. Тромботических состояний не было отмечено ни у одного пациента.

У 8 (25,8%) пациентов дефицит XII фактора был диагностирован случайно в сочетании с другими заболеваниями (рис.1)

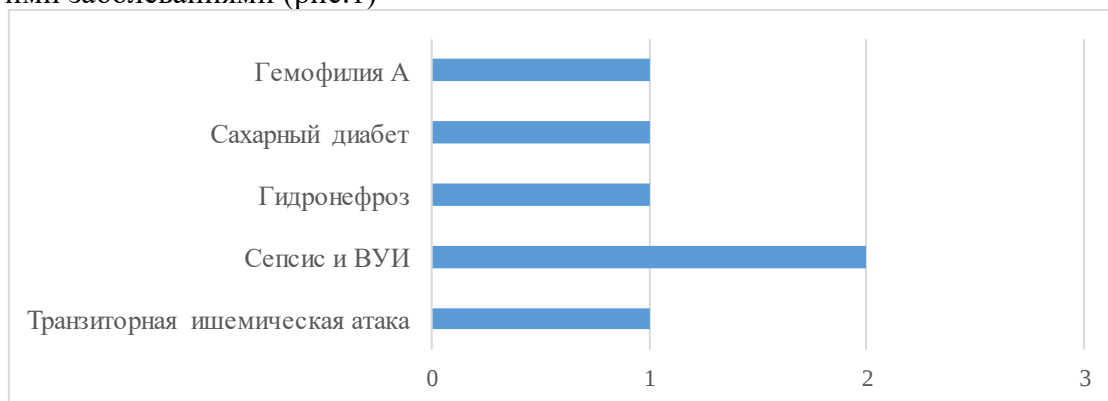


Рис.1. Распределение по основным клиническим заболеваниям среди пациентов с дефицитом FXII

Легкая степень дефицита FXII стала находкой при предоперационной подготовке у 5 (16,1%) пациентов.

В ходе анализа полученных данных было выделено 3 степени тяжести дефицита активности фактора Хагемана, данная классификация совпадает с описанной в Л.В. Шашок [2].

Из общего числа пациентов, у 9 (29%) человек наблюдался тяжелый дефицит фактора XII - 0,1-3%, у 4 (12,9%)- дефицит средней степени тяжести – 3,1-10%, у 18 (58,1%)- легкая степень - 10,1% и больше (рис.2).

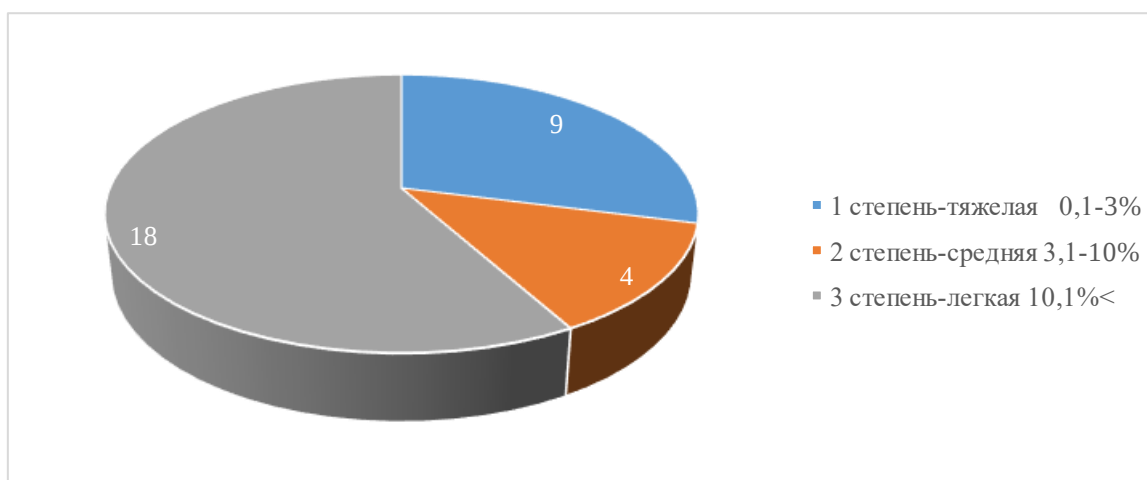


Рис. 2. Распределение дефицита FXII у исследуемых пациентов по степени тяжести

У детей грудного возраста (рис.3) наблюдалась легкая степень дефицита фактора XII. В остальных возрастных группах встречались разные степени тяжести данного заболевания.

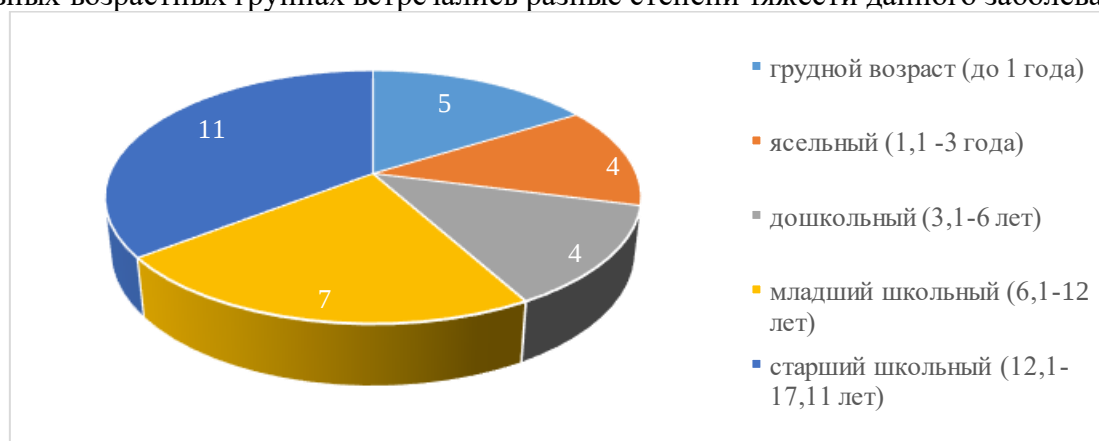


Рис. 3. Возрастное распределение пациентов с дефицитом FXII

В данной выборке пациентов были обнаружены 3 семейных случая (4 брата с тяжелой, 2 брата со средне-тяжелой, брат и сестра с легкой степенью тяжести заболевания). Проведённый корреляционный анализ с вычислением ранговой корреляции Спирмена показывает, что в группе пациентов с тяжелой степенью дефицита фактора коэффициент Спирмена $r = -0,67$ ($p \leq 0,05$), что подтверждает среднюю силу и обратную зависимость АЧТВ от активности FXII. Чем меньше активность фактора Хагемана, тем более высоких значений достигает АЧТВ вплоть до неопределяемых ($АЧТВ > 181$ сек). Слабая связь ($r = -0,44$, $p \leq 0,05$) выявлена в группе пациентов со средней степенью тяжести, связь очень слабая или отсутствует ($r = 0,09$, $p \leq 0,05$) при легкой степени заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, в клинических работах обсуждается риск тромбозов, поскольку причинно-следственные связи до сих пор не установлены. XII фактор играет важную роль в каскаде свертывания крови, при его недостатке другие факторы коагуляции компенсируют его снижение. В связи с этим клинически геморрагического синдрома во многих случаях не отмечается, но данная патология обнаруживается случайно лабораторно, например, во время подготовки к операции [1,3].

В том случае, когда XII-й фактор практически не определяется, а АЧТВ удлинено до неопределяемых значений, ещё до генетического исследования, можно предположить, что имеем дело с гомозиготной мутацией и, соответственно, со всеми рисками: одновременно с риском как тромбоза, так и повышенной кровоточивости.

Среди пациентов ОДКБ не было выявлено ни тромботических, ни геморрагических осложнений основного заболевания. Нужно ли корректировать выявленные лабораторные

нарушения у данных детей? На этот вопрос так же не нашлось однозначного ответа. В ретроспективном анализе случаев болезни Хагемана, описанными Флоринским Д. Б. при оперативном вмешательстве у пациентов так же не наблюдалось ни эпизодов кровотечения, ни тромботических проявлений. Поэтому автор полагает, что дефицит FXII - это лабораторная находка, которая не требует рутинной медикаментозной терапии [5].

Между тем, у пациентов с выраженным дефицитом FXII при операциях, которые сопряжены с высоким риском кровотечений, например, в кардиохирургии, рекомендуют проводить превентивную трансфузию донорской свежезамороженной плазмы из расчета 10 мл на 1 кг массы тела за 30 мин до операции, что позволяет скорректировать показатели АЧТВ и снизить риска развития геморрагических осложнений во время операций на открытом сердце. В раннем послеоперационном периоде при выявлении тенденции к гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза рекомендовано использование низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия в расчете 1,5 мг/кг 2 раза в сутки), а назначение ингибиторов фибринолиза (ингибиторы протеаз, транексамовая кислота) противопоказано [6].

В случае отсутствия иных факторов риска развития геморрагических осложнений и венозного тромбоэмболизма проведение заместительной терапии препаратами крови, назначение гемостатических препаратов, медикаментозной тромбопрофилактики не требуется [7].

ВЫВОДЫ

1. За период с 2019 по 2024 гг. из 31 случая дефицита фактора Хагемана ни у одного из пациентов не были выявлены ни тромботические, ни геморрагические осложнения.

2. В группе пациентов с тяжелой и средней степенью дефицита FXII нами получена обратная корреляционная взаимосвязь между удлинением активированного частичного тромбопластинового времени и концентрацией фактора Хагемана.

3. Коррекции гемостаза как антигеморрагической, так и антикоагулянтной направленности не требовалось.

4. Медикаментозные препараты, блокирующие фибринолиз противопоказаны.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Arimuthu, D.A. A Rare Case of Factor Xii Deficiency in a Pregnant Woman / D.A. Arimuthu, C.T. Seong // Lim Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences – 2021. – Vol. 17, №3. – P. 319-321.
2. Шашок, Л.В. Дефицит FXII фактора свертывания (фактора Хагемана) – редкая коагулопатия или частая лабораторная находка? / Л.В. Шашок, Е.Н. Кабаева, Д.Г. Цвирко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа – 2023. – Т.12, № 4. – С. 551-557.
3. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория / И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин, Д.С. Мкртычев // Медицинский совет Практика – 2019. – Т. 16. – С. 72-77
4. Konrath, S. Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces / S. Konrath, R.K. Mailer, T. Renné // Hamostaseologie – 2021. – Vol. 41. – P. 489-501.
5. Дефицит XII фактора у детей. коагулопатия или лабораторная находка? / Д. Б. Флоринский, А. В. Пшонкин, Д. В. Федорова [и др.] // Анестезиология и реаниматология – 2022. – Т. 101, №2. - С. 50-55.
6. Периоперационное ведение пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII при кардиохирургической операции (клинический случай) / Н.А. Воробьева, М.В. Елизаров, А.В. Аверьянова [и др.] // Анестезиология и реаниматология – 2019. - № 3. - С. 97-104.
7. Болезнь Хагемана (наследственный дефицит XII фактора). Обзор литературы, клинические наблюдения / А.А. Поликарпова, С.В. Игнатьев, А.В. Лянгузов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2024. – Т. 11, № 3. – С. 66-70.

Сведения об авторах

М. А. Третьякова* - студент

Н. Н. Кузнецов - кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

M. A. Tretyakova* - Student

N. N. Kuznetsov - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

amtretiyakova01@mail.ru