

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

ФЛОРИНСКИЙ ДМИТРИЙ БОРИСОВИЧ

**СТРУКТУРА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Москва 2023 год

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Жарков Павел Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патологии гемостаза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Зозуля Надежда Ивановна – доктор медицинских наук, заведующая отделом коагулопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, главный гематолог МО РФ, начальник гематологического центра Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Жуков Николай Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Редкие коагулопатии – гетерогенная группа наследственных качественных или количественных дефицитов факторов, включающая дефициты фибриногена, протромбина (фактор II), фактора V, VII, X, XI, XIII, комбинированный дефицит FV + FVIII и наследственный комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Эти заболевания занимают около 3–5% от всех наследственных коагулопатий, в основном имеют аутосомно–рецессивное наследование, частота их распространения варьирует от 1 на 500 000 для дефицита VII фактора до 1 на 2 000 000 для дефицита протромбина и фактора XIII. Распространенность редких коагулопатий выше в тех местах, где люди проживают крайне компактно, и распространены близкородственные браки [Mannucci et al., 2004].

В связи с крайне низкой распространенностью данных дефицитов и недостаточной их изученностью на данный момент выявлены следующие проблемы: 1) недостаточные знания и знакомство с генетическими и клиническими особенностями данных дефицитов у врачей как общей практики, так и специалистов; 2) риск смертности и опасных осложнений, связанных с несвоевременной диагностикой; 3) отсутствие безопасных и эффективных методов лечения; 4) минимальная исследовательская деятельность по установлению и совершенствованию стандартов медицинской помощи – все рекомендации основаны на мнениях экспертов, а не на результатах клинических исследований [Shapiro et al., 2011].

Степень разработанности темы исследования

Тяжесть геморрагических проявлений при различных дефицитах сильно варьирует от бессимптомного течения до тяжелых, жизнеугрожающих кровотечений. Некоторые дефициты факторов могут оставаться недиагностированными и дебютировать во время оперативных вмешательств. Часть дефицитов может приводить к повторным потерям плода, что требует активной терапии во время беременности [Peuvandi et al., 2009; Peuvandi et al., 2012a].

Выбор методов лечения для пациентов с редкими коагулопатиями достаточно ограничен и представлен свежемороженой плазмой, криопреципитатом, концентратом VII фактора и активированным эптакогом альфа, а также концентратом факторов протромбинового комплекса. При этом в нашей стране не зарегистрированы успешно применяющиеся за рубежом концентраты фибриногена, факторов X, XI, XIII [<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>].

На данный момент существует ограниченное количество национальных и международных регистров больных с редкими коагулопатиями [Peuvandi et al., 2008]. Наиболее значимыми являются европейский регистр больных редкими коагулопатиями, а также регистр больных из США [Gupta et al., 2019; Peuvandi et al., 2012a]. Данные этих регистров отчасти позволили сформировать представления о взаимосвязи уровня активности фактора и тяжести кровотечения, но число больных остается небольшим, а для некоторых дефицитов крайне низким. Эта ситуация находит отражение в отсутствии четко сформированных международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с редкими коагулопатиями. Применительно к нашей стране, на сегодняшний день опубликованы клинические рекомендации по ведению пациентов только с дефицитом FII, FVII, FX [Зозуля и соавт., 2014]. При этом большинство рекомендаций имеют достаточно невысокую убедительность доказательств [Зозуля и соавт., 2014]. Необходимо особо отметить, что систематизированных данных по клинико-лабораторным особенностям

течения редких коагулопатий у детей практически не представлено – подавляющее большинство опубликованных материалов представляет собой анализ неселектированных по возрасту выборок взрослых и детей, большая часть из которых не имеет стандартизированной системы оценки проявлений геморрагического синдрома. Кроме того, как было сказано ранее, выраженные проявления геморрагического синдрома при некоторых дефицитах могут наблюдаться только при стимуляции системы гемостаза (например, крупное оперативное вмешательство, роды и др.), что диктует целесообразность своевременного проведения исследований с участием детских когорт и использованием стандартизированных методов оценки геморрагических проявлений.

Цель исследования

Оценка структуры редких коагулопатий и анализ их клинико-лабораторных особенностей у детей.

Задачи исследования

1. Анализ структуры и количества различных видов редких коагулопатий у детей, обращавшихся в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и состоящих на учете у детских гематологов на территории РФ с использованием специализированного анкетирования главных внештатных специалистов регионов
2. Анализ анамнестических особенностей и тяжести клинических проявлений у пациентов с редкими коагулопатиями в зависимости от вида дефицита фактора.
3. Оценка зависимости анамнестических особенностей и тяжести клинических проявлений от степени дефицита фактора у пациентов с редкими коагулопатиями в зависимости от вида дефицита.
4. Оценка роли стандартизированного опросника в диагностике редких коагулопатий у детей.

Новизна исследования

1. Впервые на выборке пациентов в возрасте до 18 лет охарактеризованы особенности дебюта, течения и тяжести клинических проявлений РК в зависимости от выраженности дефицита с использованием стандартизированного метода оценки геморрагического синдрома.
2. Впервые оценен спектр РК и их выявляемость у детей на территории РФ.

Методология и методы исследования

В ходе работы применялся комплексный методологический подход к изучению редких коагулопатий. На первом этапе исследования пациенты проходили комплексное клинико-лабораторное обследование для постановки точного диагноза и исключения вторичных коагулопатий. Далее вторым этапом всем пациентам проводилась оценка кровоточивости с использованием педиатрического опросника кровоточивости. На третьем этапе отдельно анализировали различные группы пациентов в зависимости от диагноза и степени снижения активности дефицитного фактора.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости редких коагулопатий в Российской Федерации отличается от общемировых данных. Наиболее распространенным является дефицит VII фактора, второе место занимает дефицит фибриногена, далее следует дефицит XI фактора.
2. Пациенты с редкими коагулопатиями имеют полиморфные проявления геморрагического синдрома. Однако, для дефицита фактора XIII, фактора XI, фактора VII и дефицита витамин –К зависимых факторов можно выявить характерные клинические

проявления.

3. Для дефицита фактора XIII выявлена корреляция между выраженностью геморрагического синдрома и количеством фактора. Для дефицитов фактора I, XI и VII корреляции не обнаружено. Несмотря на отсутствие корреляции, при дефиците фактора VII менее 1% наблюдаются достоверно более тяжелые проявления кровоточивости.

4. Использование опросника детской кровоточивости RBQ является удобным инструментом для стандартизации геморрагических проявлений, но не может служить единственным критерием необходимости обследования пациента и не может заменить клиническую оценку пациента и стандартные коагулологические исследования.

5. Дефицит XII фактора не имеет геморрагических проявлений и не требует дополнительной рутинной гемостатической или антитромботической терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Выявленные клиничко-лабораторные особенности течения РК у детей позволят оптимизировать оказание им медицинской помощи и оценить необходимость внедрения новых методов диагностики и лечения этих состояний.

Внедрение результатов в практику

Материалы диссертации используются в работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в общеобразовательном процессе на кафедре гематологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация результатов

Результаты работы и ее основные положения были доложены и обсуждены на следующих конференциях: VI Конгресс гематологов России (Москва, апрель 2022 г.), ISTH 2021 (США, онлайн июль 2021 г.), Форум Анти тромботической Терапии FАCT-bridge 2022 (Москва, сентябрь 2022 г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы трансфузиологии, онкогематологии и клеточной терапии» (Киров, октябрь 2021 г.).

Публикации

Основные положения диссертации представлены в семи публикациях в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 118 страницах печатного текста, включает в себя 30 таблиц, 1 анкету и 22 рисунка. Текст диссертации состоит из введения, тематического обзора литературы, методической главы, разделов, содержащих результаты и их обсуждение, выводов и практических рекомендаций, библиографии и двух приложений. Список литературы включает в себя 159 источников (11 – российские, 148 – иностранные).

Участие автора в получении результатов исследования

В ходе совместных консультаций с научным руководителем были выработаны цель,

задачи и методы исследования. Автор самостоятельно выполнил обзор литературы по теме диссертации, разработал и наполнил базу данных профильных пациентов, осуществил статистический анализ собранных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации на основе полученных результатов. Отбор пациентов - участников данного исследования проводился автором в ходе ежедневных амбулаторных приемов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основные положения

Проведенное исследование имело ретроспективный моноцентровой характер, в ходе которого были проанализированы результаты обследования пациентов, которые обращались в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации за 3-летний период с 29.11.2019 г по 29.11.2022 г с первичными жалобами на изменения в коагулограмме или повышенную кровоточивость. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом центра (протокол № 11/2021 от 23.11.2021 г.).

Все лабораторные исследования выполнялись на базе различных лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В ходе исследования не предусматривались дополнительные визиты или медицинские манипуляции. Все результаты обследования были получены в ходе рутинной клинической практики. Все данные пациентов, включенных в исследование, были деперсонифицированными и использовались в обезличенной форме.

Характеристика пациентов

Пациенты с подозрением на редкие коагулопатии

В ходе данного диссертационного исследования были проанализированы медицинские карты пациентов, обращавшихся в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации с жалобами на изменения в коагулограмме, а именно, удлинение АЧТВ, удлинение ПВ, уменьшение ПТИ, удлинение ТВ и снижение фибриногена, снижение активности XIII, XII, XI, X, VII, V, VIII, IX, II факторов, а также пациенты с различной степенью выраженности симптомов кровоточивости.

Данные пациентов были представлены в электронной медицинской системе. Изначально были отобраны пациенты, обращавшиеся на амбулаторный прием или проходившие стационарное лечение, которым проводилось взятие крови на исследование активности факторов II, V, VII, X, XI, XII, XIII, также фибриногена. Далее через фильтр в программе происходило исключение пациентов с активностью факторов II, V, VII, X, XI, XII, XIII выше 50% и пациентов с концентрацией фибриногена выше 1,5 г/л. Данным способом было получено 269 пациентов. В дальнейшем осуществлялся подробный разбор медицинских документов, предоставленных пациентов. По результатам этого отбора применялись далее представленные критерии исключения:

1. Возраст пациентов на момент обращения более 17 лет 11 месяцев и 29 дней.
2. Наличие убедительных клинико-лабораторных и анамнестических данных за вторичный генез коагулопатии (геморрагическая болезнь новорожденных, заболевания печени и др.).

После использования критериев исключения из когорты обследованных были дополнительно исключены 63 пациента: 13 пациентов с установленным заболеванием печени, 30 пациентов, которые проходили обследование в условиях нашего центра, но не были на амбулаторном или стационарном приеме, 11 пациентов с геморрагической болезнью новорожденных, 9 пациентов старше 18 лет на момент обследования.

Таким образом, в окончательный анализ были включены 206 пациентов с различными дефицитами факторов свертывания Рисунок 1.

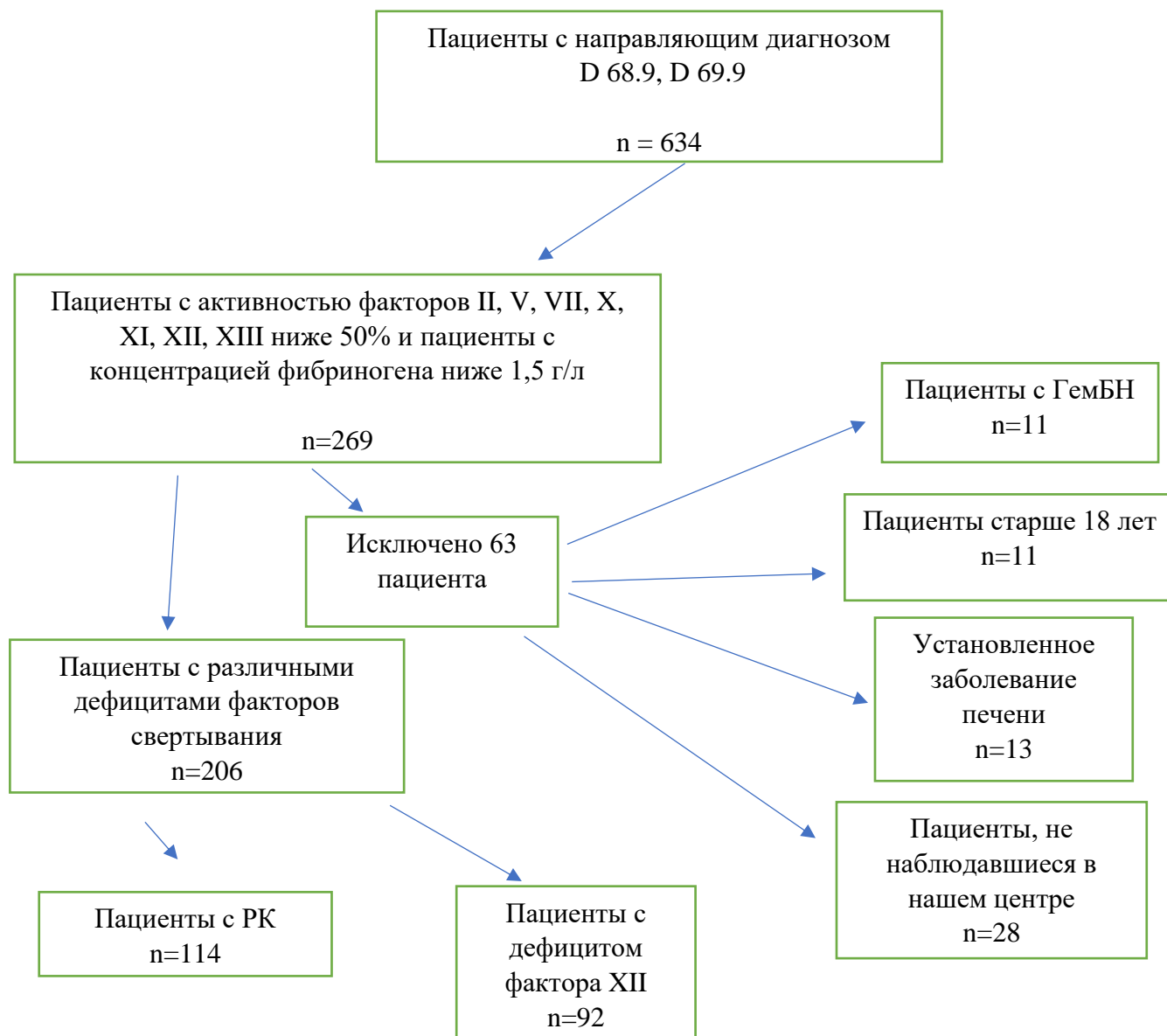


Рисунок 1 – Схема включения пациентов в исследование
Клиническое и лабораторное обследование пациентов

Обследование пациентов включало подробный сбор семейного и личного анамнеза, физикальное обследование и лабораторные тесты.

1. Во время сбора анамнеза заболевания внимание обращалось на симптомы кровоточивости у обращающихся пациентов (интенсивность, выраженность, субъективная оценка, продолжительность, локализация кровотечений, факторы, влияющие на появление и интенсивность кровотечений, периодичность, госпитализации и обращаемость к врачам различных специализаций в связи с эпизодами кровоточивости, необходимость в

заместительных гемотрансфузиях, пероральном или парентеральном приеме препаратов железа, факт применения факторов свертывания крови, СЗП, транексамовой кислоты или других гемостатических средств, необходимость вынужденно пропускать школу/детский сад, учебные учреждения). Учитывались следующие кровотечения, также их локализация: наличие кожного геморрагического синдрома: экхимозов, гематом, носовые кровотечения, кровотечения из слизистых ротовой полости, желудочно-кишечные кровотечения, кровь в стуле, наличие кровоточивости при чистке зубов, менструальные кровотечения, кровотечения из пуповинного остатка, внутричерепные кровотечения, в том числе кефалогематомы, и кровотечения в желудочки мозга, кровотечения из десен, длительная кровоточивость после взятия анализов крови, наличие кровотечений в мышцы и суставы, эпизоды наличия крови в моче. Отдельно опрашивался пациент и его представитель о наличии кровоточивости при инвазивных процедурах, в том числе удалении зубов и оперативных вмешательствах.

Длительность и выраженность эпизодов кровоточивости оценивалась как самостоятельно пациентом и его представителем, так и по данным представленных медицинских документов.

2. Каждый пациент был подвергнут физикальному осмотру, что включало в себя как стандартный осмотра пациента, так и отдельная подробная фиксация геморрагических проявлений. При клинической необходимости пациенты были консультированы узкими специалистами (Лор, гинеколог, ортопед и т. д.).

3. Использование детской шкалы оценки кровоточивости. Систематизация клинико-анамнестических характеристик кровотечений проводилась с использованием стандартизованной шкалы детской кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) [Яфошкина и соавт., 2021]. В опроснике собраны данные (13 категорий), касающиеся как наличия, так и тяжести различных симптомов кровотечения, о которых сообщил пациент. Каждый симптом оценивался по шкале от -1 до 4, где 4 балла соответствуют наиболее тяжелым симптомам (необходимость гемотрансфузии или хирургического вмешательства), а -1 означает, что было провоцирующее событие, а кровотечения не состоялось. В конце суммировался общий балл кровоточивости. В исследовании использовался максимальный балл, набранный пациентом на момент обследования. Если у пациента была необходимость в повторных визитах и балл, набранный по данной шкале нарастал, то использовалась самая высокая оценка. Оценка по данной шкале проводилась непосредственно врачом при приеме пациента. Пороговые значения патологической кровоточивости (2 балла для шкалы PBQ) были выбраны в соответствии с имеющимися литературными данными [Яфошкина и соавт., 2021].

4. Проводился сбор семейного геморрагического анамнеза с подробным опросом всех доступных членов семьи.

5. Анкетирование регионов РФ с целью определения количества детей с редкими коагулопатиями, стоящими на учете у детских гематологов.

В каждый регион РФ была направлена анкета, где требовалось указать количество пациентов в возрасте до 18 лет с тем или иным диагнозом РК, находящихся на учете у детского гематолога области/региона. Требовалось указать количество пациентов с дефицитом факторов I, II, V, VII, X, XI, XIII, комбинированных дефицитов, а также количество детей с геморрагическим синдромом, у которых не уточнен диагноз.

6. Лабораторные исследования включали:

- развернутый автоматический клинический анализ крови;
- коагулограмму, включающую определение АЧТВ, ПВ, ПИ, ТВ, фибриногена;
- определение активности II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII факторов, антигена XIII фактора;
- исследование антиплазмина;
- исследование антигена и активности фактора Виллебранда;
- световую трансмиссионную агрегометрию тромбоцитов с различными агонистами (аденозиндифосфатом, коллагеном, адреналином, ристоцетином, низкими дозами ристоцетина, thrombin receptor-activating peptide);
- цитометрический анализ тромбоцитов до и после активации;

- молекулярно-генетические исследования (панель NGS «Гемостаз»).

2.5. Статистическая обработка результатов

1. Для создания базы и в дальнейшем анализа пациентов была использована программа Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

2. Для анализа качественных переменных применялся частотный метод. Для характеристики изменчивости признака в имеющихся случаях асимметричного распределения и наборах данных с аномальными значениями использовалась статистика разности между 25-м и 75-м перцентилями, в некотором смысле являющаяся аналогом дисперсии, нечувствительным к выбросам данных.

3. В дополнение к этому приему анализа распределения, отличного от нормального использовался и коэффициент Кендалла (для проверки значимости коэффициента использовался z-тест)

4. Для вычисления и сравнения независимых выборок номинальных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона или, где необходимо, точный тест Фишера для таблиц сопряженности. Для сравнения медиан независимых выборок непрерывных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни.

5. Уровень значимости принят равным 0.05.

6. Вычисление отдельных параметров статистики и сравнение различных групп выполнялись с помощью программного обеспечения «программная среда RStudio Server версии 1.3.959» (Posit PBC, США).

7. Для построения различных видов диаграмм использовалась программа Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с редкими коагулопатиями

За период времени с 29.11.2019 г по 29.11.2022 г в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации обратились 634 первичных пациента с неуточненной коагулопатией или геморрагическим состоянием.

По результатам комплексного обследования у 114 человек выявлена и подтверждена редкая коагулопатия, у 92 пациентов диагностирован дефицит XII фактора.

Распределение по заболеваниям было следующим: 39 пациентов с дефицитом VII фактора, 37 пациентов с дефицитом фибриногена, 12 пациентов с дефицитом XI фактора, 10 пациентов с дефицитом XIII фактора, 5 пациентов с дефицитом V фактора, также 5 пациентов с комбинированным дефицитом витамин К–зависимых факторов, а также 4 пациента с дефицитом X фактора и 2 пациента с сочетанным дефицитом фактора V+VIII.

Из данной когорты больных у 25 человек (22%) проведена молекулярно-генетическая диагностика и почти у всех (23 человека) выявлена та или иная мутация. В большинстве случаев – это пациенты с гипофибриногенемией, а также пациенты с дефицитом VII, X, XI, XIII, V+VIII.

Соотношение по полу: мальчиков 58 чел. (51%), девочек 56 чел. (49%).

Медиана возраста на момент дебюта геморрагических проявлений составила 4 года (1; 10). Разброс от 1 суток жизни до 17 лет.

Медиана оценки по шкале кровоточивости RBQ составила 2 балла, минимальные значения -1, максимальные 22 балла. Далее представлена характеристика пациентов по отдельным

группам в зависимости от дефицита конкретного фактора/факторов.

Характеристика пациентов с дефицитом VII фактора

Гипопротромбинемия была диагностирована у 39 чел., что составило 34% от общего числа пациентов с редкими коагулопатиями. Из них преобладали мальчики – 25 чел., девочек выявлено 14 чел. Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 17 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 1%, самая высокая активность – 48%. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости PBQ составил 1 балл, максимальный – 18 баллов. У 15 человек (39%) не было жалоб на геморрагические проявления. Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности фактора VII и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 1, 2, 3 соответственно.

Таблица 1 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фактора VII

<i>Геморрагический синдром</i>	<i>Количество пациентов и %</i>
Кожный геморрагический синдром	8 (21%)
Носовые кровотечения	9 (23%)
Кровотечения со слизистых ротовой полости	3 (8%)
Кровотечения после удаления зубов	11 (28%)
Кровотечения из мелких ран/порезов	5 (13%)
Гемартроз	4 (10%)
Послеоперационные кровотечения	2 (5%)
Другие кровотечения	3 (8%)
Меноррагии	3 (8%)

Таблица 2 - Распределение пациентов по степени снижения активности фактора.

Активность фактора VII	Количество пациентов
<1%	5
1-5%	1
6-20%	5
>20%	28

Таблица 3 - Распределение пациентов с дефицитом фактора VII по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости PBQ

Балл PBQ	Количество пациентов
<2	15
2-6	17
>6	7

При анализе корреляции выраженности геморрагических проявлений и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла взаимосвязи не было выявлено. Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.244 ($p = 0.038$)

Используя тест Манна-Уитни на различие между медианами PBQ также видна разница между пациентами с активностью VII фактора меньше и больше 1% (Рисунок 2). Таким образом, можно утверждать, что у пациентов высокая кровоточивость ассоциирована с низкими значениями активности VII фактора и в особенности менее 1%.

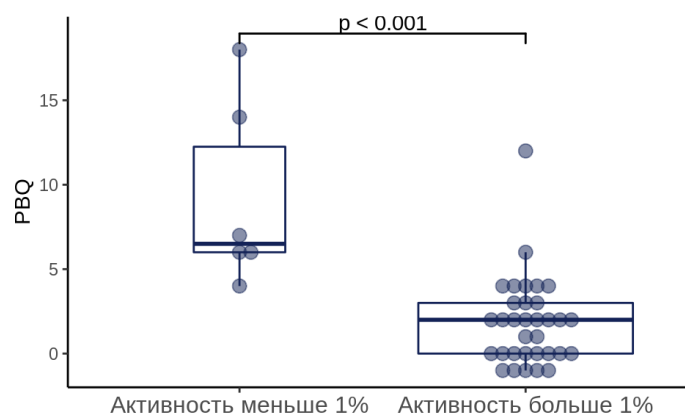


Рисунок 2 - Различие между медианами RBQ у пациентов с дефицитом VII фактора

Характеристика пациентов с дефицитом фибриногена

Следующей по численности была группа больных с гипофибриногенемией – 37 чел., что составляет 32% от общего числа пациентов. Из них преобладали девочки – 22 чел., мальчиков выявлено 15 чел. Время дебюта симптоматики варьировало от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 17 лет. Концентрация дефицитного фактора минимально была 0 г/л, самая высокая концентрация – 1,48 г/л. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости RBQ составил 1 балл, максимальный – 20 баллов. У 17 человек (46%) отсутствовали геморрагические проявления. Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по концентрации фибриногена и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 4, 5, 6, соответственно.

Таблица 4 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фибриногена

<i>Геморрагический синдром</i>	<i>Количество пациентов и %</i>
Кожный геморрагический синдром	9 (24%)
Носовые кровотечения	6 (16%)
Кровотечения со слизистых ротовой полости	5 (14%)
Кровотечения после удаления зубов	1 (3%)
Кровотечения из мелких ран/порезов	5 (14%)
Гемартроз	4 (11%)
Послеоперационные кровотечения	0
Другие кровотечения	6 (16%)
Меноррагии	5 (14%)

Таблица 5 - Распределение пациентов по степени снижения концентрации фибриногена

Концентрация фибриногена	Количество пациентов
<0,5 г/л	12
0,5–1 г/л	16
>1 г/л	9

Таблица 6 - Распределение пациентов с дефицитом фибриногена по степени выраженности проявлений геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости RBQ

Балл RBQ	Количество пациентов
<2	21
2-6	11
>6	5

При анализе зависимости выраженности проявлений геморрагического синдрома от снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла не было

выявлено корреляции. Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.095 ($p = 0.443$). При этом среди 5 пациентов с баллом $PVQ \geq 6$ у 4-х концентрация фибриногена составила ≤ 0.5 г/л, а наиболее выраженные кровотечения были зафиксированы у 2 пациентов с афибриногенемией, наиболее тяжелый геморрагический синдром также наблюдался у пациентов с афибриногенемией. В остальных случаях выраженной связи геморрагических проявлений со степенью снижения концентрации фибриногена выявлено не было.

Характеристика пациентов с дефицитом фактора XI

У 12 человек был выявлен дефицит фактора XI, что составило 11% от общего числа пациентов. Из них преобладали мальчики – 7 чел., девочек было 5 чел. Возраст дебюта симптоматики варьировал от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 15 лет. Активность дефицитного фактора минимально была $<1\%$, самая высокая активность – 43% . Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости PVQ составил 0 баллов, максимальный – 8 баллов. У половины больных не было жалоб на геморрагические проявления. Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности фактора XI и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 7, 8, 9 соответственно.

Таблица 7 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фактора XI

Геморрагический синдром	Количество пациентов и %
Кожный геморрагический синдром	1 (8%)
Носовые кровотечения	0
Кровотечения со слизистых ротовой полости	2 (16%)
Кровотечения после удаления зубов	1 (8%)
Кровотечения из мелких ран/порезов	0
Гемартроз	1 (8%)
Послеоперационные кровотечения	6 (50%)
Другие кровотечения	0

Таблица 8 - Распределение пациентов по степени снижения активности фактора XI

Активность фактора XI	Количество пациентов
$<1\%$	4
1–5%	2
6–50%	6

Таблица 9 - Распределение пациентов с дефицитом фактора XI по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости PVQ

Балл PVQ	Количество пациентов
<2	6
2-6	5
>6	1

При анализе зависимости выраженности проявлений геморрагического синдрома и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла не было выявлено никакой корреляции. Коэффициент корреляции τ Кендалла был -0.092 ($p = 0.705$). Отдельно хотелось бы подчеркнуть, что пациенты с крайне низкой активностью и около нормальной активностью имели сходную выраженность геморрагического синдрома. При этом у 2-х пациентов с активностью фактора XI $<1\%$, у которых не было оперативных вмешательств в анамнезе, геморрагических проявлений зарегистрировано не было.

Характеристика пациентов с дефицитом фактора XIII

4-е место заняла когорта из 10 чел. с дефицитом фактора XIII, что составляет 9% от общего количества пациентов с редкими коагулопатиями. Подавляющее число пациентов было

представлено девочками – 9 чел. Возраст дебюта геморрагических проявлений варьировал от первых суток до 5 лет, в 90% случаев дебют геморрагических проявлений был отмечен в первом полугодии жизни. Антиген дефицитного фактора минимально был 1%, самая высокая значение – 47,8%. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости RBQ составил – 7 баллов, максимальный – 16 баллов. Медиана возраста постановки диагноза составила 5 лет (минимальный возраст 2 года, максимальный 17 лет). Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по антигену фактора XIII и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 10, 11, 12, соответственно.

Таблица 10 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фактора XIII

Геморрагический синдром	Количество пациентов и %
Кожный геморрагический синдром	9 (90%)
Носовые кровотечения	1 (10%)
Кровотечения со слизистых ротовой полости	2 (20%)
Кровотечения после удаления зубов	2 (20%)
Кровотечения из мелких ран/порезов	4 (40%)
Гемартроз	1 (10%)
Послеоперационные кровотечения	0
Кровотечение из пуповинного остатка	7 (70%)
Внутричерепное кровотечение	6 (60%)
Меноррагии	1 (10%)

Таблица 11 - Распределение пациентов по степени снижения антигена фактора XIII

Антиген фактора XIII	Количество пациентов
<1%	0
1-5%	8
6-50%	2

Таблица 12 - Распределение пациентов с дефицитом фактора XIII по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости RBQ

Балл RBQ	Количество пациентов
<2	0
2-6	0
>6	10

При анализе проявлений выраженности геморрагического синдрома и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла была выявлена значимо высокая негативная корреляция. Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.675 ($p = 0.008$).

Характеристика пациентов с дефицитом фактора V

Далее следует 5 чел. (2 девочки, 3 мальчика) с дефицитом фактора V, что составило 4% от общего числа пациентов с редкими коагулопатиями. Возраст дебюта симптомов варьировал от первого года жизни до выявленных лабораторных изменений в 14 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 1%, самая высокая активность – 30%. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости RBQ составил 0 баллов, максимальный – 8 баллов. У двоих больных с активностью фактора V 30% и 25% не было жалоб на геморрагические проявления. Основные локализации геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности фактора V и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 13, 14, 15 соответственно.

Таблица 13 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фактора V

Геморрагический синдром	Количество пациентов
Кожный геморрагический синдром	2
Носовые кровотечения	1
Кровотечения со слизистых ротовой полости	2
Кровотечения после удаления зубов	1
Кровотечения из мелких ран/порезов	1
Гемартроз	0
Послеоперационные кровотечения	0
Другие кровотечения	0

Таблица 14 - Распределение пациентов по степени снижения активности фактора V

Активность фактора V	Количество пациентов
<1%	2
1-20%	0
>20%	3

Таблица 15 - Распределение пациентов с дефицитом фактора V по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости PBQ

Балл PBQ	Количество пациентов
<2	3
2-6	0
>6	2

При анализе выраженности геморрагического синдрома и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла была выявлена высокая негативная корреляция, формально незначимая из-за малого количества пациентов Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.738 ($p = 0.077$).

Характеристика пациентов с дефицитом фактора X

Выявлено 4 пациента (2 девочки и 2 мальчика) с дефицитом фактора X, что составило 3,5% от общего числа всех пациентов. Возраст дебюта симптоматики варьировал от второго года жизни до выявленных лабораторных изменений в 16 лет. Активность дефицитного фактора минимально была менее 1%, самая высокая активность – 45%. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости PBQ составил 0 баллов, максимальный – 22 балла. У одного больного с активностью фактора X 45% не было жалоб на геморрагические проявления. Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности фактора X и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 16 и 17 соответственно.

Таблица 16 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом фактора X

Геморрагический синдром	Количество пациентов
Кожный геморрагический синдром	1
Носовые кровотечения	2
Кровотечения со слизистых ротовой полости	1
Кровотечения после удаления зубов	3
Кровотечения из мелких ран/порезов	0
Гемартроз	0
Послеоперационные кровотечения	1
Другие кровотечения	1

Таблица 17 - Распределение пациентов по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости PBQ и активности фактора X

Пациент	Балл РВQ	Активность фактора X
1	4	45%
2	22	0,9%
3	10	1,1%
4	0	25,2%

При анализе выраженности геморрагического синдрома и снижения активности дефицитного фактора ранговым коэффициентом Кендалла была выявлена высокая негативная корреляция, формально незначимая из-за малого количества пациентов Коэффициент корреляции τ Кендалла равен -0.667 ($p = 0.174$).

Характеристика пациентов с комбинированным дефицитом витамин К–зависимых факторов

С одним из самых редких дефицитов в нашей когорте обнаружено 5 пациентов, что составляет 4% от всех остальных дефицитов факторов. Гендерное распределение было следующим: 1 девочка и 4 мальчика. Время дебюта геморрагического синдром от первого года жизни до 14 лет. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости РВQ составил 0 баллов, максимальный – 19 баллов. У одного больного не было жалоб на геморрагические проявления. Основные локализации проявлений геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности II, VII, IX и X факторов и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 18, 19.

Таблица 18 - Локализация кровотечений у пациентов с комбинированным дефицитом витамин К–зависимых факторов свертывания

Геморрагический синдром	Количество пациентов
Кожный геморрагический синдром	4
Носовые кровотечения	3
Кровотечения со слизистых ротовой полости	2
Кровотечения после удаления зубов	2
Кровотечения из мелких ран/порезов	1
Гемартроз	1
Послеоперационные кровотечения	1
Другие кровотечения	3
Меноррагии	1

Таблица 19 - Распределение пациентов по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости РВQ и активности факторов II, VII, IX, X

Пациент	Балл РВQ	Активность VII фактора	Активность X фактора	Активность IX фактора	Активность II фактора
1	5	11,4%	8%	24,2%	13%
2	0	14%	31,7%	23,1%	12,8%
3	19	8%	9,4%	н/д	30%
4	9	0,4%	9,9%	н/д	23,2%
5	5	0,7%	12,8%	н/д	18,9%

При анализе проявлений геморрагического синдрома у данных пациентов обращает на себя внимание преобладание кожно-слизистого геморрагического синдрома с формированием обширных гематом, при этом кровотечения после операции и гемартроз встретились только у одного пациента. Особенностью данной группы является то, что 4 из 5 человек являются членами одной семьи с отягощенным по геморрагическому синдрому, болезням почек и тугоухостью анамнезом.

Характеристика пациентов с сочетанным дефицитом факторов V+VIII

Было выявлено также 2 пациента (1 девочка и 1 мальчик) с сочетанным дефицитом

факторов V+VIII, что составило 2,5% от общего числа пациентов с редкими коагулопатиями. Геморрагический синдром у обоих пациентов дебютировал на первом году жизни. Минимальный балл по шкале оценки кровоточивости RBQ составил 7 баллов, максимальный – 8 баллов. Основные локализации геморрагического синдрома, распределение пациентов по активности V и VIII факторов и выраженности геморрагических проявлений представлены в Таблицах 20 и 21, соответственно.

Таблица 20 - Локализация кровотечений у пациентов с дефицитом V+VIII факторов

Геморрагический синдром	Количество пациентов
Кожный геморрагический синдром	2
Носовые кровотечения	2
Кровотечения со слизистых ротовой полости	1
Кровотечения после удаления зубов	2
Кровотечения из мелких ран/порезов	1
Гемартроз	1
Послеоперационные кровотечения	1
Другие кровотечения	1

Таблица 21 - Распределение пациентов по степени выраженности геморрагического синдрома согласно детской шкале кровоточивости RBQ и активности факторов

Пациент	Балл RBQ	Активность фактора V	Активность фактора VIII
1	8	11,7%	12,1%
2	7	10,1%	8,1%

Пациенты с дефицитом фактора XII

Дефицит фактора XII выявлен у 92 пациентов. Распределение по полу было следующим: мальчиков – 51 (55%), девочек – 41 (45%). Средний возраст на момент диагноза составлял 8 лет (минимальный возраст до года, максимальный 17 лет). Самой частой причиной обращения к врачу являлись изменения в коагулограмме - 60 человек (65%), жалобы на тривиальный геморрагический синдром предъявляли 32 пациента (35%).

По данным шкалы кровоточивости RBQ медианой и модой был 0. Самый высокий показатель RBQ был 5 баллов, минимальный -1 балл.

Медиана активности фактора XII составила 31,4% (минимальная активность составила 1,2%, максимальная 48,6%, 1-й квартиль 18%, 3-й квартиль 41,6%).

В когорте пациентов с дефицитом фактора XII 27 человек (29%) имели 2 и более баллов RBQ, в то время как 65 человек (71%) имели баллы 1 или 0. У 27 человек с патологическим баллом RBQ основной причиной обращения являлись носовые кровотечения и/или кожный геморрагический синдром различной интенсивности.

Из общего числа пациентов у 22 (24%) были проведены различной сложности оперативные вмешательства. Средний балл RBQ у данной группы составил 1 балл. 4 пациента (18%) превентивно получали трансфузию СЗП, 18 пациентов (82%) не получали заместительных трансфузий плазмы. Ни у одного из пациентов, получивших или не получивших СЗП, не было обнаружено пери или послеоперативных кровотечений. Наиболее частыми оперативными вмешательствами являлась аденотомия – 12 человек, далее следовали операции на сердце – 4 человека, на 3 месте операции на лицевом скелете у двоих человек, также другие оперативные вмешательства. Средний балл активности фактора XII у пациентов, не получавших СЗП, при оперативном вмешательстве составил 28,5% (минимальная активность составила 3,3%,

максимальная 48,4%). Среднее значение активности фактора XII у пациентов, получавших СЗП, при оперативном вмешательстве составило 11,75% (минимальная активность составила 2,7%, максимальная 30,5%).

На выборке пациентов не было отмечено зависимости активности XII фактора и выраженности геморрагического синдрома по данным шкалы RBQ (ранговый коэффициент корреляции Кендалла = 0,04; $p = 0,6$)

В группе пациентов с активностью фактора XII менее 10% ($n=19$) медиана балла RBQ составила 0 баллов (минимум – 1, максимум – 4). В данной группе было проведено 5 оперативных вмешательств: 4 без гемостатической поддержки и одно на фоне заместительной трансфузии СЗП, проявлений периоперативной кровоточивости зарегистрировано не было ни в одном из случаев. Далее, в Таблице 25, представлены данные по медиане балла RBQ при различной активности фактора XII.

Таблица 22 - Медиана RBQ у пациентов с разной активностью фактора XII

Активность XII фактора, %	Количество пациентов	Медиана RBQ (минимум, максимум)
<5	17	0 (-1, 4)
5-10	2	1 (0, 2)
10-30	23	1 (0, 5)
30-50	50	0,5 (-1, 5)

В группе пациентов с патологическим баллом RBQ 2 и более было 27 человек, что составляет 29% от общей когорты пациентов. У 2-х человек RBQ составил 5 баллов, у 2-х человек – 4 балла, у 8 человек – 3 балла и у 15 – 2 балла. Наиболее частой жалобой у данных пациентов являлись носовые кровотечения, кожный геморрагический синдром и кровотечения со слизистых полости рта. Данной группе пациентов было проведено дополнительное обследование системы гемостаза, которое не выявило конкурентных дефицитов факторов или тромбоцитопении/патии.

Также ни у одного пациента из 92 обследованных не было обнаружено эпизодов тромботических осложнений.

Результаты анкетирования регионов РФ о пациентах, стоящих на учете у детского гематолога с диагнозом редкие коагулопатии

Анкетирование регионов проводилось в марте 2022 года. Из 85 субъектов заполненная анкета была получена из 72 регионов, что составило 85%.

Все анкеты, полученные нашим центром, были верно заполненными и признаны годными к дальнейшему статистическому анализу. Суммарное количество пациентов отражено в Таблице 23.

Таблица 23 - Количество пациентов с редкими коагулопатиями

Дефицит	Количество (%)
дефицит I фактора	63 (16%)
дефицит II фактора	4 (1%)
дефицит V фактора	20 (5%)
дефицит VII фактора	210 (52%)
дефицит X фактора	48 (12%)
дефицит XI фактора	35 (9%)
дефицит XIII фактора	18 (4%)
комбинированные дефициты	7 (1,7%)
геморрагическое состояние неуточненное	321

Общее число детей с уточненными РК составило 405 человек, наиболее распространенной патологией являлся дефицит VII фактора – 52% (210 человек), второе место занимал дефицит фибриногена – 16% (63 человека), на третьем месте по распространенности находился дефицит X фактора – 12% (48 человек.), далее дефицит XI фактора – 9% (35 человек), на пятом месте - дефицит V фактора – 5% (20 человек), далее дефицит XIII фактора – 4,5% (18 человек), комбинированные дефициты - 1,7% (7 человек) и замыкал список дефицит II фактора – 1% (4 человека).

Исходя из общей численности детского населения [[https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf.](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf), 2021] за исключением регионов, от которых не было получено заполненных анкет, детское население составило 28 515 419 человек. По расчетам распространенности были получены следующие данные, округленно: дефицит фибриногена – 1:450 000, дефицит II фактора – 1:7 000 000, дефицит V фактора – 1:1 500 000, дефицит VII фактора– 1:150 000, дефицит X фактора – 1:600 000, дефицит XI фактора – 1:800 000, дефицит XIII фактора – 1:1 500 000.

Результаты оценки детской шкалы кровоточивости

Отдельно у 114 пациентов с РК была проанализирована выраженность геморрагического синдрома по данным детской шкалы кровоточивости RBQ в зависимости от возраста на момент балльной оценки. Все пациенты были разбиты на группы по возрасту от 0 до 17 лет, исключая пациентов с дефицитом XII фактора, и для каждого возраста был посчитан средний балл RBQ Рисунок 3.



Рисунок 3 - Средний балл RBQ в зависимости от возраста

Исходя из полученных данных хорошо видно, что явной тенденции к нарастанию выраженности геморрагического синдрома с возрастом у пациентов не наблюдалось. При отдельном анализе пациентов с изолированным дефицитом факторов свертывания, исключая пациентов с комбинированными дефицитами, а также пациентов с гипофибриногемией, отчетливо видно, что у пациентов из групп с активностью менее 5% наблюдался более высокий балл RBQ, чем у пациентов с активностью дефицитного фактора более 5%, соответственно и более высокая выраженность геморрагического синдрома (Рисунок 4).

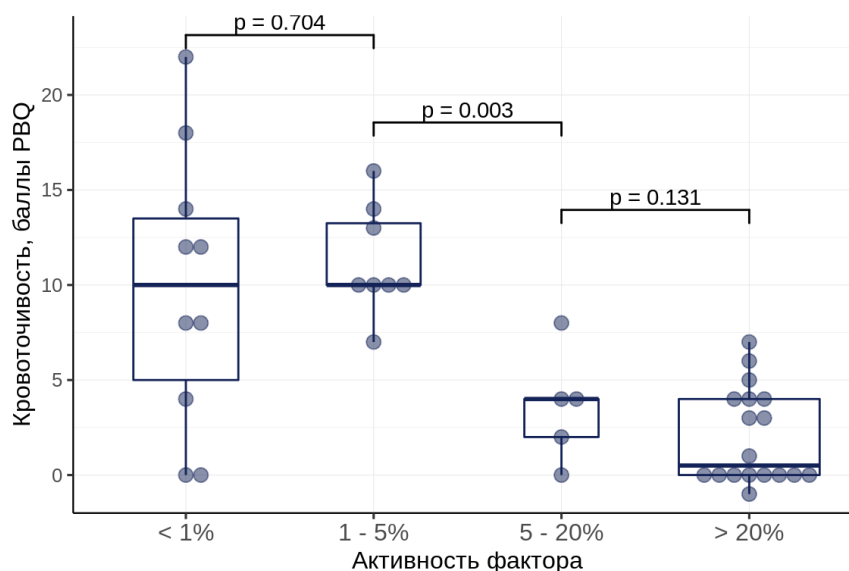


Рисунок 4 - Средний балл RBQ в зависимости от активности дефицитного фактора

Также при анализе пациентов со всеми РК (исключая гипофибриногемии) по времени появления первых симптомов и активности дефицитного фактора были получены следующие результаты (Таблица 24). Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста (до 2 лет и старше), и по активности дефицитного фактора (до 5% включительно и больше 5%). По результатам теста хи-квадрат можно заключить, что есть сильная связь между возрастом дебюта до года и активностью меньше 5%, таким образом видно, что у большинства пациентов с активностью фактора меньше 5% дебют геморрагического синдрома пришелся на первые 2 года жизни, а из дебютировавших старше 2 лет активность выше 5% наблюдалась у более чем 80% (Таблица 24). Также при сравнении выраженности геморрагического синдрома по данным шкалы RBQ и возрастом первых кровотечений есть значимая ассоциация между высокой кровоточивостью и фактом дебюта до года (Таблица 25).

Таблица 24 - Пациенты с РК с геморрагическим синдромом, исключая пациентов с гипофибриногемией

Возраст манифестации	Активность фактора		p-value*
	до 5% вкл.	выше 5%	
До 2 лет	13	6	<0.001
2 года и старше включительно	8	38	

*- Критерий согласия Пирсона

Таблица 25 - Пациенты с РК: дебют геморрагического синдрома и его выраженность

	Возраст дебюта гем. синдрома		Всего	p-value*
	до 1 года	1 год и старше		
RBQ менее 5	7 (6,1%)	76 (67%)	83 (73%)	<0.001
RBQ 5 и более	19 (17%)	12 (11%)	31 (21%)	
Всего	26 (23%)	88 (77%)	114 (100%)	

*- Критерий согласия Пирсона

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Всего за 3 года проведения данной работы было выявлено 114 пациентов с той или иной редкой коагулопатией и также 92 пациента с дефицитом XII фактора. Больше всего пациентов с дефицитом VII фактора (n=39), на втором месте находятся пациенты с дефицитом фибриногена (n=37), третье место по частоте встречаемости занимают пациенты с дефицитом XI фактора (n=12), далее 10 пациентов с дефицитом XIII фактора, 5 пациентов с дефицитом V фактора, кроме того были выявлены 5 пациентов с комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов, а также 4 пациента с дефицитом X фактора и 2 пациента с сочетанным дефицитом фактора V+VIII. При сравнении особенностей распределения различных РК в исследуемой когорте с регистрами различных стран получают следующие данные (Рисунок 5).

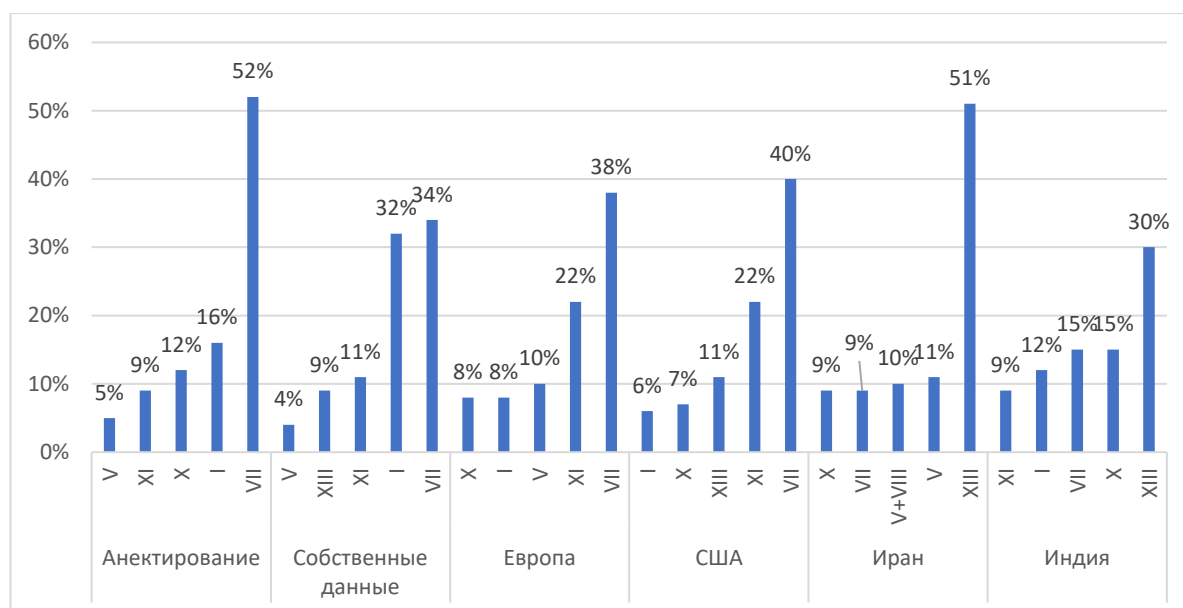


Рисунок 5 - Сравнение распространенности редких коагулопатий в разных странах

В текущем исследовании на первом месте по частоте встречаемости находится дефицит фактора VII, что соответствует европейской и североамериканской популяции [Gupta et al., 2019; Peyvandi et al., 2008; Peyvandi et al., 2012a; Saes et al., 2020]. При этом, вторым по распространенности в данных регионах следует дефицит фактора XI и третье место занимает дефицит V фактора, а в нашей когорте больных второе место по количеству занимают пациенты с гипофибриногемией. При этом дефицит фибриногена так не распространен ни в одной другой стране [Яковлева и соавт., 2019; Peyvandi et al., 2008; Peyvandi et al., 2012a]. Есть несколько вероятных объяснений данному феномену. Во-первых, такое количество пациентов может быть объяснено как локальными особенностями распространения, так и легкостью диагностики бессимптомных форм: в РФ стандартная коагулограмма с исследованием фибриногена доступна практически в каждой поликлинике и стационаре. Кроме того, во многих случаях перед проведением любых оперативных вмешательств в обязательном порядке исследуется скрининговая коагулограмма. Во-вторых, известно, что большинство пациентов с уровнем фибриногена выше 1 г/л, хотя и имеют геморрагические проявления, но, как правило, не требуют заместительной профилактики, поэтому возможно, что во многие регистры стран такие пациенты попросту не попадают. Пациентов с афибриногемией в нашей когорте пациентов оказалось 2 человека, что в целом соответствует общемировой распространенности [Moerloose de, 2009; Peyvandi et al., 2006]. Третьим по частоте встречаемости в нашей выборке оказался дефицит фактора XI, что в целом соответствует европейским и американским данным [Peyvandi et al., 2012a; Saes et al., 2020]. Отдельно стоит рассмотреть высокий процент пациентов с тяжелым дефицитом XIII фактора (9%). Выявленная частота встречаемости нехарактерна для европейской или американской когорты пациентов, а как раз находится ближе к популяции населения Индии и Ирана, где проживает самое большое количество пациентов с данным

дефицитом в мире, и он располагается на 1 месте по распространенности [Dorgalaleh et al., 2017; Shetty et al., 2014].

Отдельным аспектом стоит выделить данные, полученные в ходе анкетирования регионов РФ. Целью данного исследования была попытка оценить выявляемость пациентов детского возраста с редкими коагулопатиями. Безусловно, показатели, полученные в ходе этой работы, не могут напрямую указывать на распространенность данных заболеваний, однако позволяют оценить актуальность дальнейшего изучения этой проблематики в нашей стране. Анкетирование было добровольным и не предусматривало уточнения диагноза и других форм контроля.

При сопоставлении полученных в ходе анкетирования результатов с международными данными [Peuvandi et al., 2012a; Saes et al., 2020] были получены достаточно противоречивые сведения. Дефицит VII фактора, как и во многих других странах [Gupta et al., 2019; Peuvandi et al., 2008; Peuvandi et al., 2012a; Saes et al., 2020], преобладает. Второе место по распространенности занимает дефицит фибриногена, что уже было показано на примере исследования частоты встречаемости редких коагулопатий у взрослых пациентов в РФ [Яковлева и соавт., 2019]. При этом далее следует дефицит X фактора, и только 4 место занимает дефицит XI фактора; также выявлена достаточно высокая распространенность дефицита V фактора. Такие данные по распространенности более характерны для Индии и Ирана, чем для европейской популяции [Dorgalaleh et al., 2017; Shetty et al., 2014]. При сравнении с собственными данными центра отмечается больший процент пациентов с дефицитом VII фактора, меньший - пациентов с дефицитом фибриногена, а также большое количество пациентов с дефицитом X и отсутствие в наиболее распространенных патологиях дефицита XIII фактора (Рисунок 5 выше).

Тем не менее, следует особо отметить, что такие различия могли быть обусловлены локальными особенностями диагностики, т. к. в нашей стране, наряду с достаточно высокой частотой исследований стандартной коагулограммы, в большинстве регионов недоступен факторный анализ, за исключением исследования активности факторов VIII и IX.

Сравнение проявлений геморрагического синдрома

Не существует какого-то специфического проявления геморрагического синдрома, которое бы сразу позволило заподозрить именно редкую коагулопатию, а тем более дефицит определенного фактора. Далее продемонстрированы различия в проявлениях геморрагического синдрома при редких коагулопатиях (наши данные) и гемофилии (активность фактора ниже 10%) у взрослых пациентов по данным иранского регистра [Mannucci et al., 2004] (Рисунок 6).

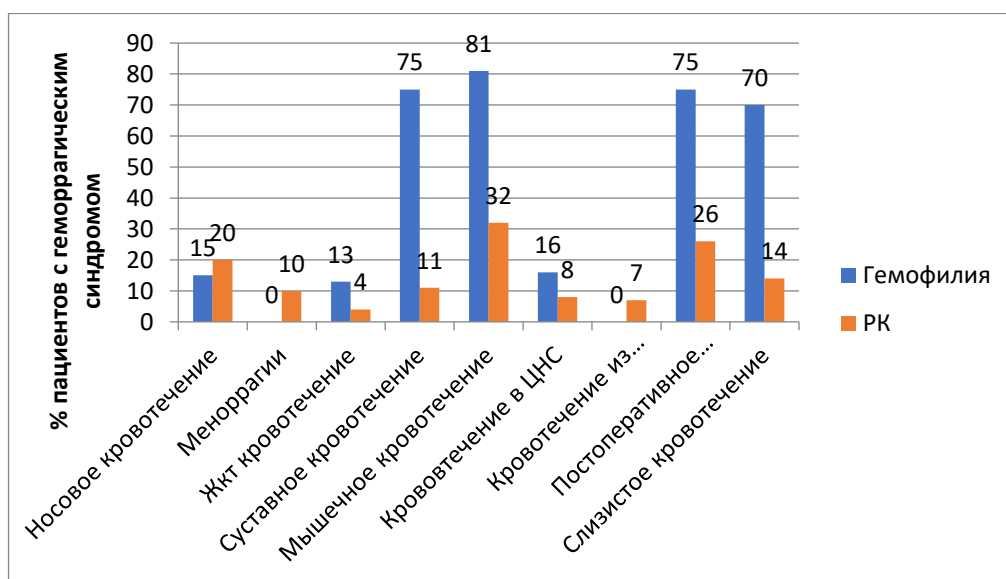


Рисунок 6 - Сравнение проявлений кровоточивости при РК и гемофилии

По результатам данного сравнения хорошо видно, что у пациентов с гемофилией намного преобладают суставные, мышечные, а также постоперативные и кровотечения со слизистых. В то же время для нашей когорты пациентов с редкими коагулопатиями более характерны носовые кровотечения, кровотечения из пуповинного остатка и, соответственно, обильные менструации (в связи с наличием пациентов женского пола).

При сравнении проявлений кровоточивости в зависимости от вида дефицита фактора в когорте обследованных детей наблюдается следующая картина (Рисунок 7).

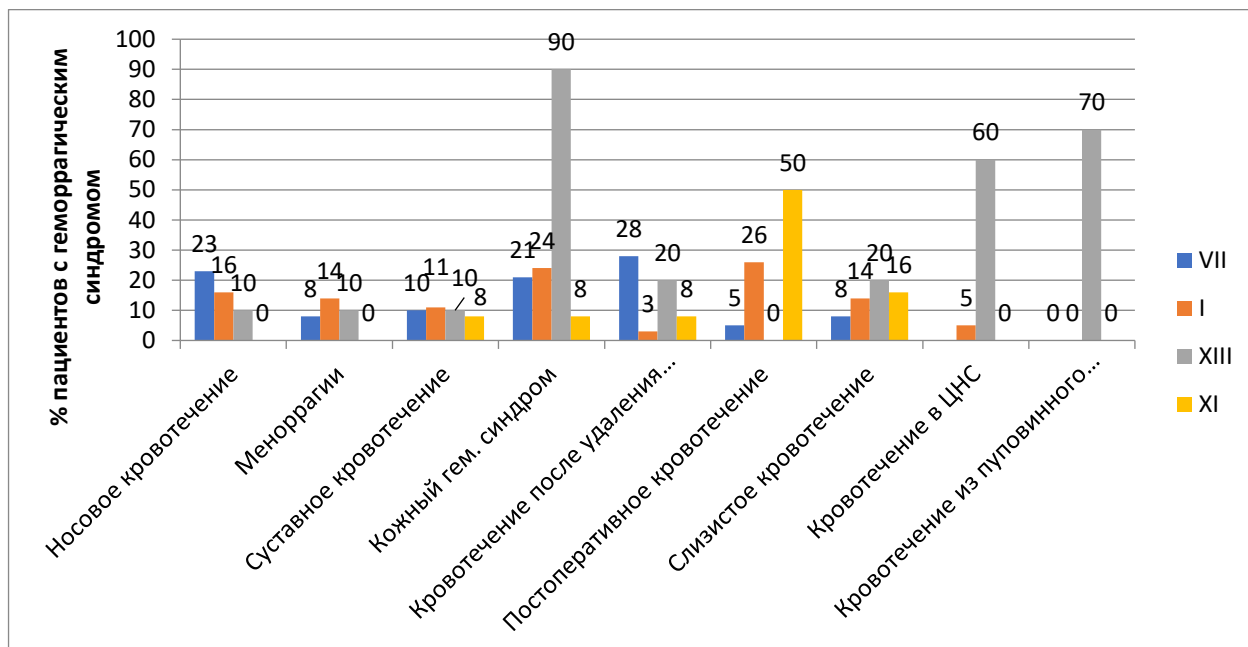


Рисунок 7 - Сравнение проявлений кровоточивости в когорте обследованных детей в зависимости от дефицита фактора (VII, XIII, XI факторы и фибриноген)

Наиболее высокий процент пациентов с кровотечениями наблюдался в группе детей с дефицитом фактора XIII (кровотечение со слизистых, кровотечение в ЦНС, кровотечение из пуповинного остатка и кожный геморрагический синдром). В графе постоперативные кровотечения наиболее часто встретились пациенты с дефицитом фактора XI и фибриногена. При этом для фактора VII наиболее выраженными оказались носовые кровотечения и кровотечения после удаления зубов. В среднем около 10% пациентов имели хотя бы один эпизод гемартроза, это объясняется тем, что в целом гемартрозы не характерны для пациентов с РК и распределены равномерно по дефицитам факторов.

Отдельно хотелось бы затронуть вопрос о предиктивной способности детского опросника кровоточивости. По результатам оценки пациентов с РК, 47 человек – 41% – не имели патологического балла кровоточивости и, соответственно, не требовали обследования, а диагноз был выявлен скорее по изменениям лабораторных показателей, что в целом соответствует международным данным [Reyvandi et al., 2012a]. Соответственно, 59% (67 человек) имели те или иные патологические проявления кровоточивости и требовали дообследования. Изначально данная шкала разрабатывалась как инструмент для выявления пациентов с болезнью Виллебранда, а также для выявления пациентов с другими коагулопатиями [Яфошкина и соавт., 2021]. Из нашего анализа видно, что при применении RBQ как инструмента, позволяющего определить, кому необходимо обследование, а кому нет, немногим меньше половины пациентов с РК могут потенциально оставаться недиагностированными. Также при подробном анализе пациентов с дефицитом фактора VII видно, что в группе пациентов с отсутствием патологического балла RBQ активность фактора VII была выше 30%, но, тем не менее, в данную группу попали и пациенты с активностью 12%, 14%, 18%, то есть формально данные пациенты не имели геморрагического анамнеза и не должны были быть обследованы. Такие же данные

характерны и для пациентов с дефицитом фибриногена; пациенты с концентрацией фибриногена 0,42 г/л, 0,36 г/л, 0,5 г/л не имели никаких проявлений кровоточивости и не должны были быть обследованы. Схожая картина наблюдается и для пациентов с дефицитом фактора XI, которые не имеют проявлений кровоточивости без наличия оперативных вмешательств в анамнезе. Гипотетически, именно в этой когорте наиболее высока вероятность не выявить подлежащего геморрагического заболевания у пациентов, которым оценка по шкале PBQ проводится с целью определения необходимости проведения коагулологического обследования перед оперативным вмешательством. Так, если не учитывать периоперативных геморрагических осложнений, у 100% пациентов с дефицитом фактора XI первоначальная PBQ составила бы менее 2 баллов. Безусловно, ожидаемая популяционная частота пациентов с дефицитом фактора XI достаточно низка, однако если к этой частоте прибавить количество пациентов с неглубокой гипофибриногемией, детей с дефицитом фактора VII более 12%, то становится очевидным, что количество пациентов, хирургическое лечение которых может сопровождаться геморрагическими осложнениями не столь уж низко. Кроме того, выходя за рамки текущей работы, было показано, что шкала PBQ не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью по отношению к легким тромбоцитопатиям [Яфошкина и соавт., 2021]. Общеизвестным является факт, что во многих европейских странах не рекомендован рутинный предоперационный коагулологический скрининг всем пациентам, а должен проводиться исключительно пациентам с отягощенным по геморрагическим заболеваниям семейным или личным анамнезом [Veen van et al., 2011]. Исходя из наших данных, мы видим, что такой подход, как минимум в детской популяции, является весьма дискуссионным, так как не учитывается возраст пациентов. Некорректным является сравнение взрослой пациентки, у которой уже были ситуации, связанные со стимуляцией свертывающей системы крови (неоднократное удаление зубов, менструальные кровотечения, возможные хирургические вмешательства и травмы) с ребенком 3 лет с минимумом анамнестических данных. При этом, исходя из литературных данных, известно, что пациентам с дефицитом фактора XI требуется обязательное введение СЗП периоперативно, пациентам с дефицитом фибриногена необходимо поддерживать концентрацию фибриногена выше 1 г/л во время оперативного вмешательства, а пациентам с дефицитом фактора VII и активностью ниже 20% требуется введение концентрата фактора [Mumford, 2014]. Чувствительность опросника детской кровоточивости для пациентов с РК составила 58%. При таких рекомендациях наши пациенты бы не получили диагноза в предоперационном периоде и, вероятно, развили бы повышенную кровоточивость, потребовавшую введения препаратов крови. Не секретом является и тот факт, что в очень малом количестве стационаров в наличии имеются концентраты факторов свертывания крови, в некоторых частных больницах даже нет доступа к препаратам крови, и, при учете расстояний, которые характерны для РФ, не всегда представляется возможным в крайне быстрый срок доставить необходимые концентраты свертывания и препараты крови. Тем не менее, использование данной шкалы кровоточивости остается удобным механизмом оценки выраженности геморрагического синдрома и вариантом учета геморрагических проявлений и позволяет эффективно заподозрить пациентов с выраженным дефицитом факторов свертывания, за исключением фактора XI.

При анализе взаимосвязи выраженности геморрагических проявлений и активности дефицитного фактора была обнаружена выраженная обратная корреляция для дефицита фактора XIII, также была обнаружена корреляция для пациентов с дефицитом факторов X и V, но данную корреляцию невозможно подтвердить статистически в связи с малым количеством пациентов. При этом для пациентов с дефицитом факторов VII, XI, I корреляции выраженности проявлений геморрагического синдрома относительно активности фактора обнаружено не было. Однако при анализе отдельно группы пациентов с низкой активностью фактора VII (ниже 1%) наблюдается более выраженная кровоточивость, чем в группе пациентов с активностью фактора выше 30%, которая нередко может потребовать профилактического введения концентрата фактора VII или эптакога альфа. То же самое касается и пациентов с афибриногемией, у которых имеется крайне выраженный геморрагический синдром, при этом при повышении концентрации фибриногена такой корреляции не наблюдается. В целом, полученные нами данные совпадают с

ранее опубликованными результатами обследования неселектированных по возрасту пациентов, где выявлена корреляция между активностью дефицитного фактора и геморрагическим синдромом для пациентов с дефицитом факторов XIII, X и V [Peyvandi et al., 2012a].

При анализе выраженности геморрагического синдрома и возраста пациентов с РК (Рисунок 3 выше) тенденции к нарастанию выраженности геморрагического синдрома с возрастом у пациентов не наблюдается. Тем не менее, к полученным результатам стоит относиться с высокой долей скепсиса, так как в данное сравнение были включены все пациенты со всеми патологиями на момент оценки. Для более точной оценки необходимо учитывать динамическое изменение кровоточивости с возрастом, и тогда можно будет уверенно сказать, имеется ли тенденция к нарастанию выраженности геморрагического синдрома или нет. При этом, при отдельном анализе пациентов с изолированным дефицитом факторов свертывания, исключая пациентов с комбинированными дефицитами, а также пациентов с гипофибриногемией и дефицитом фактора XII (рисунок 4), при активности фактора ниже 5% наблюдаются более высокие значения балла RVQ, чем в остальных группах, что позволяет говорить о том, что у данной группы пациентов стоит ожидать более тяжелых геморрагических проявлений.

При сравнении выраженности геморрагических проявлений у пациентов хорошо видно, что у детей с дефицитом фактора XIII имеется выраженный геморрагический синдром: у всех 10 человек балл RVQ выше 6, большое количество кровотечений из пуповинного остатка – 7 человек (70%), но диагноз был выставлен только после внутрочерепного кровотечения у 6 человек (60%). Крайне примечательным является тот факт, что возраст дебюта у подавляющего большинства пациентов (90%) составил первое полугодие жизни, а медианой возраста постановки диагноза являлись 5 лет (минимальный возраст 2 года, максимальный 17 лет), таким образом; минимальное время от момента первых проявлений до постановки диагноза составило 2 года. Также учитывая, что кровотечение из пуповинного остатка является редким проявлением геморрагического синдрома и не встретилось у пациентов с другими дефицитами, целесообразно всех новорожденных с данными проявлениями направлять на обязательную консультацию гематолога с принятием решения о необходимости дальнейшего углубленного обследования, в том числе на предмет дефицита фактора XIII. Проблема диагностики данного дефицита существует не только в нашей стране, данное заболевание считается одним из самых недодиагностируемых нарушений свертываемости крови [Karimi et al., 2017]. Основной проблемой является отсутствие XIII фактора в скрининговой коагулограмме и крайне ограниченное количество лабораторий, имеющих возможность провести факторный анализ [Karimi et al., 2017]. Однако, учитывая выраженный геморрагический синдром, жизнеугрожающие кровотечения и возможность адекватной профилактики при своевременно установленном диагнозе, необходимо повышать осведомленность о данной нозологии врачей гематологов, а также более широкое внедрение теста на активность/антиген фактора XIII.

По результатам работы видно, что у пациентов с выраженным (менее 1% или 0,1 г/л) дефицитом фибриногена, факторов V, VII, X имеется выраженный геморрагический синдром, который требует частых госпитализаций, а также введения источника дефицитного фактора. В некоторых случаях пациентам рекомендована также профилактическая терапия с целью предотвращения выраженных кровотечений и повторных госпитализаций. По результатам работы однозначно сказать о необходимости профилактической терапии можно только для детей с дефицитом фактора XIII. Для дефицитов фактора V X и фибриногена количество пациентов оказалось мало и не позволило сделать рекомендацию о необходимости профилактической терапии. Однако всем данным пациентам было назначено профилактическое введение дефицитного фактора, и таким образом для данных пациентов вопрос о пользе профилактики должен рассматриваться отдельно в каждом конкретном случае. Такие же рекомендации имеются и по международным данным [Peyvandi et al., 2012a], [Acharya et al., 2012]. Пациентов с дефицитом фактора VII и крайне низкой активностью менее 1% в нашей когорте пациентов оказалось достаточно, и было установлено, что у них имеет место более выраженный

геморрагический синдром, чем у пациентов с активностью фактора VII более 1%, однако однозначно утверждать, что данным пациентам профилактическое введение фактора является необходимым нельзя. Так как не все пациенты имели жизнеугрожающие кровотечения, а некоторые даже имели умеренный геморрагический синдром, но все же основным препятствием для рекомендации профилактического введения VII фактора является его очень короткий период полувыведения (4-6 часов), таким образом; пациентам для адекватной поддержки уровня фактора требуется введение концентрата почти в ежедневном режиме, что обязательно встречает проблемы комплаентности к данной терапии [Sevenet et al., 2017]. Поэтому для данных пациентов также рекомендовано рассматривать вопрос о необходимости профилактического лечения каждым отдельным случае индивидуально.

Отдельного упоминания заслуживает сбор семейного анамнеза. По результатам проведенного исследования отягощенный семейный анамнез был зарегистрирован не более чем у 30% пациентов. Наиболее часто геморрагические проявления в семье регистрировались у пациентов с дефицитом фибриногена. Однако, при этом лишь малая часть родственников (6%) с проявлениями повышенной кровоточивости имели установленный диагноз.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что дефицит фактора XII является в большей степени лабораторной находкой, чем геморрагической и/или тромботической коагулопатией. Ни у одного из 92 пациентов, вошедших в наше исследование, не было обнаружено тромботических эпизодов, также $\frac{1}{4}$ больных проводились различной сложности оперативные вмешательства, в большинстве случаев без гемостатической поддержки, и не было зафиксировано ни одного случая кровотечения, даже у пациентов с $PVQ \geq 2$ ($n=5$, разброс PVQ от 2 до 4 баллов). Корреляции между активностью дефицитного фактора и выраженностью геморрагического синдрома обнаружено не было. Одним из важных аспектов, затронутых в нашем исследовании, явился тот факт, что $\frac{2}{3}$ обращений пациентов были связаны с изменениями в анализах без геморрагического синдрома, и только у $\frac{1}{3}$ пациентов обращения были первично связаны с жалобами на повышенную кровоточивость, при этом 71% пациентов не имели патологического балла кровоточивости. При этом важнейшим отличием от истинных геморрагических коагулопатий являлся тот факт, что у пациентов с активностью фактора XII менее 5% ($n=17$) и даже менее 2% ($n=5$), не отмечалось патологических кровотечений в анамнезе. В исследовании по оценке чувствительности и специфичности опросника кровоточивости у детей было показано, что у 50% пациентов с патологическим баллом PVQ и различной выраженностью геморрагического синдрома не обнаружено дефекта системы свертывания, и эти пациенты признаны здоровыми [Яфошкина и соавт., 2021]. В нашей когорте пациентов 29% имели патологический балл кровоточивости и были обследованы, как пациенты с предполагаемой болезнью системы свертывания крови, несмотря на сниженную активность фактора XII; ни у одного из них не было найдено конкурентных дефектов со стороны плазменного или тромбоцитарного гемостаза. Несмотря на полученные данные, нельзя сделать вывод о том, что дефицит фактора XII сам по себе исключает конкурентные коагулопатии или тромбоцитопении/патии, и при наличии геморрагического анамнеза пациенту показано полное обследование для исключения причин кровоточивости со стороны гемостаза. Известно, что симптомы кровоточивости являются достаточно частыми жалобами у детей и нередко требуют обследования на предмет патологии системы свертываемости [Nosek-Cenkowska et al., 1991]. В исследовании по оценке специфичности и чувствительности опросника детской кровоточивости PVQ было показано, что у 172 комплексно обследованных пациентов с жалобами на кровоточивость не было выявлено патологии свертывающей системы, медиана балла PVQ составила 2 балла, что является патологическим баллом, при этом максимальный балл в данной группе составил даже 7 баллов. То же касается и 27 человек с дефицитом фактора XII, у которых имелись жалобы на те или иные проявления геморрагического синдрома, но при этом патологии выявлено не было, максимальная оценка составила 5 баллов. В нашем исследовании также было проведено 22 оперативных вмешательства различной сложности и ни одно из них не осложнилось послеоперационным кровотечением. При этом в группе пациентов, которым

проводилось оперативное вмешательство без заместительной профилактики, у 3 пациентов активность XII фактора составляла менее 5%. Сходные результаты были продемонстрированы и в других работах [Ranasinghe et al., 2022; Uppal et al., 2014]. Основываясь на полученных результатах, можно рекомендовать стандартный хирургический подход периоперативного ведения пациентов с дефицитом фактора XII, не требующий превентивного введения СЗП для коррекции лабораторных показателей.

Также в нашем исследовании ни у одного пациента не было обнаружено возникновения тромботических осложнений

Учитывая полученные нами данные и мировой опыт по ведению пациентов с дефицитом фактора XII, можно сделать вывод, что таким пациентам требуется стандартный подход, принятый в практике центра, проводящего оперативные вмешательства. Дополнительная рутинная гемостатическая или антитромботическая терапия не рекомендуется. При этом дефицит фактора XII сам по себе не исключает конкурентные коагулопатии или тромбоцитопении/патии и при наличии геморрагического анамнеза требует исключения других причин повышенной кровоточивости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа можно заключить, что для детей с редкими коагулопатиями характерен ряд общих черт: преобладание кожного геморрагического синдрома, носовых кровотечений, кровотечений из слизистой ротовой полости и постоперативных кровотечений над кровотечениями в ЦНС, гемартрозами и кровотечениями в мышцы. Пациенты с наиболее тяжелыми дефицитами с активностью фактора меньше 5% дебютировали в первые 2 года жизни, а из дебютировавших старше 2 лет активность выше 5% наблюдалась у более чем 80%. Для большинства дефицитов факторов не найдено корреляции между выраженностью геморрагического синдрома и активностью дефицитного фактора. В среднем около половины пациентов в каждой группе отдельного дефицита фактора были асимптомны, а наиболее выраженная кровоточивость наблюдалась у пациентов с активностью ниже 1% или околонулевой концентрацией дефицитного фактора.

Ряд геморрагических коагулопатий имеет характерные черты: крайне тяжелый фенотип кровоточивости у пациентов с дефицитом фактора XIII - большое количество внутричерепных кровоизлияний и кровотечений из пуповинного остатка и корреляция между выраженностью геморрагического синдрома и снижением фактора XIII. Большое количество постоперационных кровотечений для пациентов с дефицитом фактора XI и почти полное отсутствие других геморрагических проявлений. Характерный фенотип и выраженность кожного геморрагического синдрома у пациентов с комбинированным дефицитом витамин К – зависимых факторов. Также тяжелый фенотип кровоточивости у пациентов с дефицитом факторов V и X и активностью ниже 1% и умеренные проявления у пациентов с активностью выше 20%. Преобладание кожно-слизистого геморрагического синдрома у пациентов с дефицитом фактора VII и доказанно более выраженная кровоточивость у пациентов с активностью фактора VII менее 1 %.

Безусловно, в рамках проведенного исследования не представляется возможным говорить об истинной популяционной частоте встречаемости или распространенности, тем не менее, складывается впечатление о преобладании пациентов с дефицитом фактора VII, фибриногена и фактора XI, в то время как дефициты факторов X, V, XIII и комбинированные дефициты встречаются реже. Особого внимания заслуживают пациенты с дефицитом фактора XI, для которых характерна исключительно индуцированная кровоточивость. Такие пациенты обязательно требуют постановки диагноза до проведения оперативного вмешательства. Пациентам с дефицитом фактора XIII, у которых имеется наиболее тяжелый фенотип кровоточивости с большим количеством жизнеугрожающих кровотечений и тем не менее которым диагноз устанавливается позднее чем необходимо в связи с тем, что при помощи стандартной коагулограммы невозможно выявить данную патологию и требуется отдельное

исследование активности/антигена фактора XIII, которые выполняются лишь в ограниченном количестве медицинских учреждений на территории страны.

Также в ходе анализа использованная детская шкала кровоточивости продемонстрировала свое удобство, и, в некоторых случаях продемонстрировала корреляцию между активностью дефицитного фактора и выраженностью геморрагического синдрома (для пациентов с дефицитом фактора XIII и также для пациентов с активностью фактора VII ниже 1%). Однако, с учетом того, что 41% пациентов с РК имели отрицательные значения по данной шкале и не требовали бы обследования, данный инструмент не может быть единственным методом определения пациентов, нуждающихся в лабораторном обследовании.

Особого внимания заслуживает тот факт, что по результатам анализа пациентов с дефицитом фактора XII, которым проводились различной степени оперативные вмешательства в большей части без введения СЗП не было зафиксировано геморрагических и тромботических осложнений. Таким образом, можно утверждать, что дефицит XII фактора является лабораторной находкой и не требует дополнительной гемостатической или антитромботической терапии. В то же время сам дефицит XII фактора не исключает наличия геморрагического состояния.

ВЫВОДЫ

1. В структуре пациентов с установленным диагнозом редкой коагулопатии наиболее распространенным является дефицит фактора VII (34%), фибриногена (32%), фактора XI (11%), реже - дефицит фактора XIII (9%). Остальные виды РК встречаются крайне редко: дефицит фактора V (4%), дефицит фактора X (4%), комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов (4%), а также сочетанный дефицит фактора V+VIII (2%). Полученная картина соответствует результатам анкетирования регионов РФ: чаще выявлены дефицит фактора VII (52%), дефицит фибриногена (16%), фактора X (12%) и дефицит фактора XI (9%). При сравнении с результатами текущей работы отмечается большая доля пациентов с дефицитом фактора VII, меньшая доля пациентов с дефицитом фибриногена, а также большое количество пациентов с дефицитом фактора X и отсутствие в наиболее распространенных патологиях дефицита фактора XIII (4%). Дефицит фактора V (5%) встречался с той же частотой, отмечалось меньше пациентов с комбинированными дефицитами (2%).

2. Наиболее частыми проявлениями геморрагического синдрома у детей с РК являлись: кожный геморрагический синдром (32%), постоперативные кровотечения (26%), носовые кровотечения (20%) и кровотечения из слизистых ротовой полости (14%). Внутрисуставные кровотечения и кровотечения в ЦНС встречались реже (11% и 8%, соответственно). Ряд заболеваний имели характерные клинические черты: высокая частота внутричерепных кровотечений (60%) и кровотечений из пуповинного остатка (70%) у пациентов с дефицитом фактора XIII, высокая доля постоперативных кровотечений у пациентов с дефицитом фактора XI (50%) и фибриногена (26%). Преобладание кожно-слизистого геморрагического синдрома у пациентов с дефицитом фактора VII (37%). Семейный геморрагический анамнез был отягощен у 26 %, при этом диагноз был установлен у 6 % родственников обследованных.

3. Тяжелые проявления кровоточивости, (PBQ более 6) выявлены в 27% случаев у пациентов с РК, среди которых у 70% имели место жизнеугрожающие кровотечения. В 32% случаев кровотечения носили менее выраженный характер (PBQ менее 6), в 41% случаев показанием к консультации являлись только изменения в коагулограмме без каких-либо симптомов. Среди всех пациентов с РК наиболее часто выраженная кровоточивость (PBQ выше 6 баллов) была выявлена у пациентов с дефицитом фактора XIII, дефицитом фактора VII, дефицитом фибриногена, дефицитом фактора X, дефицитом фактора V, сочетанным дефицитом фактора V+VIII, комбинированным дефицитом витамин К-зависимых факторов и дефицитом фактора XI.

4. Медиана возраста первых клинических проявлений у пациентов с РК составила 4 года.

Среди обследованных 23 % пациентов имели повышенную кровоточивость в возрасте до 1 года. Для данных пациентов характерен более выраженный геморрагический синдром (критерий согласия Пирсона $<0,001$). Наиболее часто ранние проявления геморрагического синдрома (в возрасте до года) наблюдались у пациентов с дефицитом фактора XIII (90%), для пациентов с сочетанным дефицитом факторов V+VIII (100%), гипофибриногенемией (22%). Для большинства пациентов с активностью фактора меньше 5% дебют геморрагического синдрома пришелся на первые 2 года жизни, а из дебютировавших старше 2 лет активность выше 5% наблюдалась у более чем 80% (критерий согласия Пирсона $<0,001$). Наибольшее время от дебюта геморрагических проявлений (90% пациентов дебют до 6 мес.), до возраста постановки диагноза (Медиана 5 лет, разброс 2–17 лет) наблюдалось у пациентов с дефицитом фактора XIII.

5. Корреляция активности дефицитного фактора и выраженности геморрагического синдрома, оцененного при помощи стандартизованного опросника выявлена для дефицита фактора XIII (τ Кендалла равен $-0,675$ ($p = 0,008$), при этом корреляции для дефицитов фактора XI (τ Кендалла $-0,092$ ($p = 0,705$), фибриногена (τ Кендалла $-0,095$ ($p = 0,443$) и фактора VII (τ Кендалла $-0,244$ ($p = 0,038$) не обнаружены. Для пациентов с дефицитом фактора VII и активностью фактора менее 1% характерна более выраженная кровоточивость, чем у пациентов с активностью выше 1% (тест Манна Уитни $p < 0,001$). Для пациентов с дефицитом фактора X (τ Кендалла $-0,667$ ($p = 0,174$) и фактора V (τ Кендалла $-0,738$ ($p = 0,077$) также выявлена корреляции, формально незначимая в связи с малым количеством пациентов.

6. 70% пациентов с дефицитом фактора XII не имело геморрагических проявлений (PBQ менее 2), а 25 % имело минимальные проявления кровоточивости (PBQ от 2 до 3). Среди пациентов с дефицитом фактора XII, которым проводилось оперативное лечение, геморрагические осложнения не были зарегистрированы ни в одном из случаев. Корреляции между выраженностью дефицитного фактора и наличием геморрагических проявлений, в том числе периоперативных, без заместительной терапии СЗП, а также возникновением тромбозов любой локализации выявлено не было (ранговый коэффициент корреляции Кендалла = $0,04$; $p = 0,6$). Таким образом дефицит XII фактора не ассоциирован с кровоточивостью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие гематомного типа кровоточивости, пупочного кровотечения и/или массивного спонтанного внутричерепного кровотечения у пациента без нарушений со стороны скрининговых коагулологических исследований требует обследования с целью исключения дефицита фактора XIII

2. Для стандартизации геморрагических проявлений в анамнезе рекомендовано использовать PBQ. Вне зависимости от значений PBQ у пациентов с наличием отклонений в скрининговых коагулологических исследованиях необходимо исключение конкретной причины выявленных изменений (исследование активности факторов свертывания, исключение наличия волчаночного антикоагулянта)

3. Пациентам с дефицитом XII фактора не показано плановое назначение СЗП перед оперативным вмешательством. Также данным пациентам не требуется дополнительная антикоагулянтная поддержка в послеоперационном периоде. При наличии геморрагического синдрома у пациентов с дефицитом фактора XII требуется исключение конкурентных геморрагических заболеваний

4. Пациентам с дефицитом XIII фактора и активностью фактора ниже 5% рекомендовано профилактическое лечение во избежание жизнеугрожающих кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Флоринский, Д. Б.** Редкие коагулопатии / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 54-63.
2. **Флоринский, Д. Б.** Терапия редких коагулопатий / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 71-76.
3. **Д. Б. Флоринский** Дефицит XIII фактора - там, где мы можем спасти / Д. Б. Флоринский, А. В. Пшонкин, А. В. Полетаев [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 90-94.
4. **Д. Б. Флоринский** Редкие коагулопатии у детей: на пути к созданию локального регистра / Д. Б. Флоринский, А. В. Пшонкин, А. В. Полетаев [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – № 2. – С. 61-69.
5. **Д. Б. Флоринский** Комбинированный дефицит витамин К-зависимых факторов: клинические наблюдения / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков, А. В. Пшонкин [и др.] // . – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 104-109.
6. **Д. Б. Флоринский** Дефицит XII фактора у детей: коагулопатия или лабораторная находка? / Д. Б. Флоринский, П. А. Левин, А. В. Пшонкин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 50-55.
7. **Флоринский Д.Б., Жарков П.А., Алейникова О.В., Новичкова Г.А.** Выявляемость редких коагулопатий у детей в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(1):78-83

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

a –activated (активированный)

NGS – next generation sequencing (секвенирование нового поколения)

PBQ - Pediatric Bleeding Questionnaire (Педиатрический опросник кровоточивости)

PER OS – через рот перорально

TRAP – thrombin receptor activating peptide (пептид, активирующий рецептор тромбина)

АДФ - аденозиндифосфат

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время БВ – болезнь Виллебранда

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

Г/Л – грамм на литр

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

КДА – кило дальтон

КПК – концентрат протромбинового комплекса

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МКГ/КГ – микрограмм / килограмм

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция ПВ – протромбиновое время

ПИ – протромбиновый индекс

РК – редкие коагулопатии

РФ – Российская Федерация

СЗП – свежзамороженная плазма

США – Соединенные Штаты Америки

ТВ – тромбиновое время

ТФ – тканевой фактор

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАТ – исследование функциональной активности тромбоцитов ФВ – фактор Виллебранда

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота