

**Видиборець С. В.**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри гематології і трансфузіології  
Національної медичної академії післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика

## ГЕМОФІЛІЯ С (УРОДЖЕНИЙ ДЕФІЦИТ ХІ ФАКТОРА)

**Анотація:** Вроджений дефіцит ХІ фактора (гемофілія С) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується виникненням кровотеч, в основному, після травм та оперативних втручань. У лекції представлені сучасні дані про патогенез, генетику, діагностику, клініку та лікування вродженого дефіциту ХІ фактору згортання крові.

**Аннотация:** Врожденный дефицит ХІ фактора (гемофилия С) – редко встречающееся аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется возникновением кровотечений, в основном, после травм и оперативных вмешательств. В лекции представлены современные данные о патогенезе, генетике, диагностике, клинике и лечении врожденного дефицита ХІ фактора свертывания крови.

**Summary:** Inherited factor XI deficiency (haemophilia C) is an uncommon autosomal recessive disorder, which is associated with a bleeding tendency that usually manifests after trauma or surgery. In this lecture there are presented current views at pathogenesis, genetics, diagnosis, clinical manifestations and management of factor XI deficiency.

**Актуальність.** Коагуляційний фактор ХІ (фактор Розенталя) – компонент системи гемостазу, що бере участь у активації основного проферменту внутрішнього теназного комплексу – коагуляційного фактора ІХ (фактор Крістмаса). Генетичні дефекти, що обумовлюють дефіцит коагуляційного фактора ХІ, називають гемофілією С, а також використовують епонім «хвороба Розенталя» в честь дослідника, який вперше описав дане захворювання. Слід відмітити, що гемофілія С – рідкісне захворювання.

**Мета роботи** – систематизувати та узагальнити дані літератури щодо рідкісної форми гемофілії – гемофілії С, з метою інформування широкого кола лікарів щодо даної проблеми.

**Матеріали і методи.** Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 1953-2019 рр. за ключовими словами, що мають відношення до захворювання, що виникає внаслідок дефіциту коагуляційного фактора ХІ (гемофілія С). Автором були використані наступні методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

### **Результати та їх обговорення.**

**Історія вивчення.** Захворювання вперше було виявлено і описано як окреме захворювання системи згортання крові Р. Розенталем у трьох членів однієї сім'ї із США [1]. Автор звернув увагу на особливості геморагічного синдрому у означених пацієнтів і назвав відсутній коагуляційний фактор плазмовим попередником тромбoplastину. Пізніше захворювання, при якому успадковується дефіцит цього прокоагулянта, було названо гемофілією С, оскільки в середині минулого століття очікувалось, що з часом будуть виявлені і інші варіанти гемофілій. З часом було встановлено, що коагуляційний фактор ХІ не є попередником тромбoplastину. У 1986 році було опубліковано роботу, де було представлено нуклеотидну послідовність людського коагуляційного фактору ХІ [2]. Ген фактору ХІ знаходиться на фрагменті q 35 хромосоми 4 [3].

**Поширеність у світі.** У різних країнах і етнічних групах поширеність гемофілії С не однакова. Необхідно враховувати, що значна кількість осіб з дефіцитом фактору ХІ не виявляється і до статистики не включається, оскільки перебіг захворювання у них або безсимптомний, або з мінімальними геморагіями. Гемофілія С відрізняється від гемофілії А (дефіцит VIII фактору) та гемофілії В (дефіцит IX фактору) відсутністю кровотеч у суглоби та м'язи і зустрічається як в чоловіків, так і в жінок. При гемофілії С ризик виникнення кровотеч не завжди залежить від рівня фактору і лікувальна тактика значно складніша, ніж при гемофілії А чи В. Тяжкий дефіцит фактору визначається при рівні його активності менше 15–20 одиниць в децилітрі. У пацієнтів з частковим дефіцитом рівень фактору складає близько 20–60 од/дл. Приблизно у 30–50% пацієнтів з частковим дефіцитом зустрічаються значні кровотечі, але наперед ідентифікувати таких пацієнтів досить важко. У більшості пацієнтів з частковим дефіцитом відсутні спонтанні кровотечі, але існує великий ризик виникнення кровотеч після хірургічних втручань чи травм. До того ж, у дітей до 6-місячного віку спостерігаються низькі рівні ХІ фактору. Після 6 місяців життя рівень ХІ фактору не змінюється з віком. Найчастіше кровотечі при дефіциті ХІ фактору виникають після хірургічних втручань чи травм в тих областях, де знаходяться слизові оболонки, в яких спостерігається висока фібринолітична активність (сечостатевої тракт, ротова порожнина – після видалення зубів чи тонзилектомії).

Захворювання частіше виявляють у євреїв-ашкеназі, ніж у інших етнічних групах [4-6]. За даними U. Selingsohn (1979) частота виявлення гомозигот складає 1 на 190 мешканців Ізраїлю, а гетерозиготи зустрічаються у кожного дев'ятого жителя цієї країни. Саме цьому гемофілія С є найбільш частим геморагічним захворюванням у означеній етнічній групі, досягаючи 10% [7].

Поширеність гемофілії С серед населення США становить 1 випадок на 551923 мешканців. Частота глибокого дефіциту коагуляційного факто-

ра XI майже у 2 рази менше і складає 1 випадок на 1 млн новонароджених [8].

У країнах де лабораторна діагностика гемоагічних діатезів розвинута недостатньо, навіть про приблизну поширеність гемофілії С, зокрема, і в Україні, судити неможливо, особливо з огляду на факт, що малосимптомні варіанти цього захворювання можуть зустрічатися часто. Поширеність гемофілії С серед хворих на цей недуг чоловіків складає 47%, а жінок – 53% [9–11].

**Класифікація.** Розроблено класифікацію, згідно якої розрізняють три генетичні типи гемофілії С. При першому типі генетична аномалія локалізована в останньому інтроні гена F11, при другому типі мутації виявляють в 5 екзоні, а при третьому – в 9-му. Найбільш поширеними вважаються другий і третій генетичні типи захворювання [3; 12–14].

**Клінічна картина.** У пацієнтів з гемофілією С кровотечі виникають після хірургічних втручань чи травм [12; 13]. У осіб з рівнем фактору менше 15–20 од/дл великий ризик розвитку значних кровотеч після хірургічних втручань чи травм. При гемофілії С має місце парадоксальна клінічна картина: у деяких пацієнтів з тяжкою формою дефіциту не спостерігаються кровотечі, в той час, як деякі пацієнти з частковим дефіцитом фактору характеризуються значними кровотечами. В літературі описані незвичайні спонтанні кровотечі при гемофілії С (масивний гемоторакс, внутрішньочерепні крововиливи, субарахноїдальні крововиливи, епідуральна гематома з синдромом Brown-Sequard). В цих випадках інші патологічні чинники впливали на розвиток кровотеч, оскільки спонтанні кровотечі не характерні для дефіциту XI фактору [15]. Гематурія та спонтанні гемартрози зустрічаються рідко. У жінок характерні меноррагі та кровотечі в післяпологовому періоді [3; 9].

Скарги у пацієнтів та клінічні ознаки захворювання проявляються тільки при виникненні кровотеч. При значних кровотечах характерними ознаками є блідість, втома, тахікардія. Можлива підозра на наявність у пацієнта дефіциту XI фактору може виникати при подовженому АЧТЧ, особливо при позитивному сімейному анамнезі про наявність кровотеч як у чоловіків, так і у жінок. Набутий дефіцит XI фактору може розвиватися у пацієнтів, хворих на системний червоний вовчок, а також при інших імунних захворюваннях, при яких утворюється інгібітор до протеїну [11; 16].

**Діагностика.** При встановленні діагнозу необхідно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як гемофілія А та В, хвороба Віллебрандта, аномалії функції тромбоцитів, дефіцит інших факторів згортання крові, комбіновані дефіцити факторів, рідкісні варіанти коагулопатій [3; 9; 14; 17].

Лабораторні дослідження, які необхідно проводити при підозрі на дефіцит XI фактору: загальний аналіз крові, визначення рівня XI фактору, визначення протромбінового часу (ПЧ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) і тромбінового часу (ТЧ). При дефіциті фактору

АЧТЧ подовжений (але залежить від чутливості реагентів та тест-систем) при нормальних значеннях ПЧ та ТЧ, оцінка значень інших факторів згортання крові. Для діагностики захворювання проведення інструментальних досліджень не показано, але в них виникає необхідність при виникненні кровотеч. Генетичний аналіз для визначення мутацій фактору XI допомагає встановити, яка мутація стала причиною розвитку дефіциту [3; 14].

**Лікування.** Лікування пацієнтів з дефіцитом XI фактору є досить складною проблемою [18]. У пацієнтів з важкою формою дефіциту XI фактору великий ризик розвитку кровотеч при хірургічних втручаннях. Кровотечі можуть виникати при операційному розрізі, чи через декілька годин після операції. Найбільший ризик кровотеч при виконанні операційних втручань в областях з високою фібрinolітичною активністю, в інших місцях ризик кровотеч значно менший. Таким чином, пацієнти з тяжкою формою гемофілії С обов'язково потребують проведення замісної терапії до операційного втручання, навіть коли в них були відсутні кровотечі при попередніх операціях. У пацієнтів з частковим дефіцитом XI фактору також можуть виникати кровотечі, як і при тяжкій формі захворювання, план замісної терапії у них залежить від сімейного анамнезу та місця проведення операційного втручання.

Основний принцип терапії – проведення замісної терапії та використання інших лікарських засобів, таких як фібринний клей та антифібрinolітики.

Свіжозаморожена плазма (СЗП) – це перший препарат, який застосовували при лікуванні гемофілії С. Це препарат вибору при відсутності концентрату XI фактору. Основною перевагою застосування СЗП є її доступність. Недоліки застосування СЗП: необхідність застосування великих об'ємів для контролю кровотечі; потенційна можливість трансмісії інфекційних агентів; можливість розвитку алергічних реакцій. Дози СЗП: 15–20 мл/кг внутрішньовенно, потім 3–6 мл/кг кожні 12 годин до досягнення гемостазу. Підтримувати рівень XI фактору 30–40 одиниць/дл протягом 7 днів після операційного втручання. В дитячому віці застосовуються такі дози, як для дорослих. При замісній терапії СЗП введення інших препаратів в цю вену протипоказано. При алергічних реакціях замісну терапію необхідно проводити під прикриттям антигістамінних препаратів та кортикостероїдів [3; 10; 12].

Концентрат XI фактору – ідеальний препарат для проведення замісної терапії у пацієнтів з гемофілією С. Безпечність трансфузійної терапії концентратом XI фактору знижена до нуля в плані передачі пацієнтам трансфузійно-трансмісивних вірусів [14]. Концентрат XI фактору доступний в Європі, але не зареєстрований в Україні. Стандартна доза складає 30 од/кг маси тіла пацієнта. Перевищення дози протипоказано із-за ризику розвитку тромботичних ускладнень.

Антифібрinolітичні препарати широко застосовуються при дефіциті XI фактору згортання

крові, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації із свіжозамороженою плазмою. У пацієнтів з гемофілією С перед проведенням планових операцій, протягом яких планується застосування плазми, необхідно проведення лабораторних досліджень на наявність інгібітора до XI фактора згортання крові. Установлено, що пацієнти з дефіцитом XI фактора і наявністю інгібітора чи пацієнти з тяжким дефіцитом фактора і наявністю мутації гену типу II/II можуть бути успішно проліковані низькими дозами рекомбінантного VIIa фактора згортання крові (20–30–45 мг/кг – 1) [19].

Установити ризик виникнення кровотеч при хірургічних втручаннях у пацієнтів з дефіцитом XI фактору досить важко, оскільки кровотечі можуть виникати при різних за тяжкістю формах захворювання. Тому, перед операційним втручанням таким пацієнтам рекомендується застосування свіжо-

мороженої плазми, якщо ризик розвитку значних кровотеч неможливо спрогнозувати [5; 12; 13].

**Прогноз.** У більшості випадків гемофілії С прогноз сприятливий. Оприлюднені дані, що при недостатності фактора XI рідше спостерігаються ішемічні інсульти [20; 21].

**Висновки.** Захворювання на гемофілію С частіше виявляють у євреїв-ашкеназі, ніж у інших етнічних групах. У пацієнтів з гемофілією С кровотечі виникають після хірургічних втручання чи травм (маніфестація захворювання). При підозрі на дефіцит XI фактору необхідно проводити диференційну діагностику з такими захворюваннями, як гемофілія А та В, хвороба Віллебрандта, аномалії функції тромбоцитів, дефіцит інших факторів згортання крові, комбіновані дефіцити факторів, рідкісні варіанти коагулопатій. Лікування пацієнтів з дефіцитом XI фактору є досить складною проблемою.

#### ЛІТЕРАТУРА:

- Rosenthal R. L. New hemophphilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor / R. L. Rosenthal, O. H. Dreskin, N. Rosenthal // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1953. – Vol. 82. – P. 171–174.
- Fujikawa K. Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein / K. Fujikawa, D. W. Chung, L. E. Hendrickson, E. W. Davie // Biochemistry. – 1986. – Vol. 25. – P. 2417–2424.
- Мамаев А. Н. Коагулопатии: руководство / А. Н. Мамаев // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
- Asakai R. Factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency in Ashkenazi Jews a bleeding disorder that can result from three types of point mutations / R. Asakai, D. W. Chung, O. D. Ratnoff, E. W. Davie // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86, № 20. – P. 7667–7671.
- Bolton-Maggs P. H. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation / Bolton-Maggs P. H., Perry D. J., Chalmers E. A., Parapia L. A., Wilde J. T., Williams M. D. // Haemophilia. – 2004. – Vol. 10, №5. – P. 593–628.
- Kadir R. A. Screening for factor XI deficiency amongst pregnant women of Ashkenasi Jewish origin / R. A. Kadir, C. E. Kingman, C. Chi // Haemophilia. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 625–628.
- Seligsohn U. Factor XI (PTA) deficiency / In: Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews. – New York: Raven Press, 1979. – P. 141–148.
- Imanaka Y. Identification and characterization of mutations in factor XI gene of non-Jewish factor XI deficient patients / Imanaka Y., McVey J. H., Nichimura T. et al. // Thromb Haemost. – 1993. – Vol. 69. – P. 752–760.
- Видиборець С. В. Основи клінічної гемостазіології: навчальний посібник / Видиборець С. В., Мороз Г. І., Гайдукова С. М., Сергієнко О. В., Попович Ю. Ю. // К.: НМАПО імені П.Л. Шупика, 2012. – 192 с.
- Мороз Г. І. Вроджений дефіцит XI фактору згортання крові / Г. І. Мороз, С. В. Видиборець, Л. О. Ковалкіна // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасва. – 2010. – Т.11, № 3. – С. 22–24
- Stasyshyn A.V. Hemophilia, aggravated by the inhibitor / In: Molecular pathology in proteins // Edit. D.I. Zabolotny. – New York: Nova Science Publishers, Inc. – 2009. – 191 p.
- Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
- Детская гематология: практические рекомендации / под ред. А. Г. Румянцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015. – 656 с.
- Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник // Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
- Gomez K. Factor XI deficiency / K. Gomez, P. Bolton-Maggs // Haemophilia. – 2008. – Vol. 14. – № 6. – P. 1183–1189.
- Стасишин О. В. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу і шляхи оптимізації діагностики, лікування та профілактики появи інгібітору у хворих на гемофілію: Автореф. дис. ... д. мед. н. 14.01.31 – гематологія та трансфузіологія. – ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України. – К., 2018. – 48 с.
- Blat Y. A renaissance for the contact system in blood coagulation? / Y. Blat, D. Seiffert // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, № 3. – P. 457–460.
- Berntorp E. Modern haemophilia care / E. Berntorp, A. D. Shapiro // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9824. – P. 1447–1456.
- Kenet G. Lower doses of rFVII therapy are safe and effective for surgical interventions in patients with severe FXI deficiency and inhibitors / Kenet G., Lubetsky A., Luboshitz J. et al. // Haemophilia. – 2009. – Vol. 15. – P. 1065–1073.
- Salomon O. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency / O. Salomon, D.M. Steinberg, N. Koren-Morag et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 8. – P. 4113–4117.
- Srivastava A. Guidelines for the management of hemophilia / A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunshoten // Haemophilia. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. e1–e47.