

Периоперационное ведение пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII при кардиохирургической операции (клинический случай)

© Н.А. ВОРОБЬЕВА^{1,2,3}, М.В. ЕЛИЗАРОВ³, А.В. АВЕРЬЯНОВА³, М.А. ПУТАНОВ³, Н.Я. ШЕМЯКИНА^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» (Северный филиал) Минздрава России, 163001, Архангельск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Архангельск, Россия;

³ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», 163001, Архангельск, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен опыт периоперационного ведения пациента с тяжелым врожденным дефицитом фактора свертывания крови XII (фактор Хагемана, FXII) и нестабильной стенокардией при выполнении операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце, госпитализированного в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (Архангельск). Приведен алгоритм диагностики дефицита FXII, по данным литературы и в условиях реальной клинической практики, рассмотрены данные литературы о патофизиологии и эпидемиологии генетически детерминированных аномалий синтеза FXII.

Ключевые слова: наследственный дефицит фактора свертывания крови XII, коагулопатия, аортокоронарное шунтирование, гепарин, тромбоз, кровотечение, инфаркт миокарда.

Информация об авторах:

Воробьева Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>; e-mail: nadejdav0@gmail.com

Елизаров М.В. — e-mail: mval2006@rambler.ru

Аверьянова А.В. — e-mail: anna_averjanova@rambler.ru

Путанов М.А. — e-mail: test@test.test

Шемякина Н.Я. — e-mail: pomor44@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку: Воробьева Н.А. — e-mail: nadejdav0@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Воробьева Н.А., Елизаров М.В., Аверьянова А.В., Путанов М.А., Шемякина Н.Я. Периоперационное ведение пациента с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII при кардиохирургической операции (клинический случай). *Анестезиология и реаниматология*. 2019;3:97-104. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903197>

Perioperative management of cardiac patient with hereditary factor XII deficiency

N.A. VOROBYEVA^{1,2,3}, M.V. ELIZAROV³, A.V. AVERYANOVA³, M.A. PUTANOV³, N.YA. SHEMYAKINA^{1,3}

¹National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia;

²Northern State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia;

³Volosevich First Municipal Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

Perioperative management of a patient with severe congenital deficiency of Hageman factor and unstable angina pectoris undergoing off-pump coronary artery bypass surgery is presented in the article. Patient was hospitalized to the Arkhangelsk Municipal Clinical Hospital №1. An algorithm of Hageman factor deficiency diagnosis according to the literature data and in real clinical practice, information about pathophysiology and epidemiology of factor XII mutation are comprehensively described.

Keywords: hereditary factor XII deficiency, coagulopathy, coronary artery bypass surgery, heparin, thrombosis, bleeding, myocardial infarction.

Information about the authors:

Vorobyeva N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6613-2485>; e-mail: nadejdav0@gmail.com

Elizarov M.V. — e-mail: mval2006@rambler.ru

Averyanova A.V. — e-mail: anna_averjanova@rambler.ru

Putanov M.A. — e-mail: test@test.test

Shemyakina N.Ya. — e-mail: pomor44@yandex.ru

Corresponding author: Vorobyeva N.A. — e-mail: nadejdav0@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Vorobyeva NA, Elizarov MV, Averyanova AV, Putanov MA, Shemyakina NYa. Perioperative management of cardiac patient with hereditary factor XII deficiency (case report). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;3:97-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903197>

Пациенты с приобретенными и наследственными нарушениями системы гемостаза всегда являются сложными для ведения при выполнении различных инвазивных вмешательств, особенно кардиохирургических операций, сопровождающихся гепаринизацией. Это относится и к пациентам с редко встречающимися наследственными коагулопатиями, в частности с болезнью Хагемана (дефицит фактора свертывания крови XII, FXII).

Цель обзора литературы и описания клинического случая — выбор оптимального метода периоперационного ведения коморбидного пациента с нестабильной стенокардией и тяжелым врожденным дефицитом FXII в условиях выполнения аортокоронарного шунтирования на работающем сердце.

Известно, что дефицит FXII является достаточно редким (1 случай на 1 млн населения) наследственно обусловленным нарушением системы гемостаза [1]. В настоящее время в мире имеется описание не более 100 случаев данной патологии. Впервые описание дефицита FXII представлено в 1955 г. O. Ratnoff и J. Colopy [1, 2], которые длительно наблюдали 37-летнего пациента Джона Хагемана с синдромом изолированного удлинения времени кровотечения без клинических проявлений кровоточивости. В дальнейшем данный пациент погиб от тромбоэмболии легочной артерии на фоне длительной иммобилизации после перелома костей таза.

Окончательно роль FXII изучена недостаточно, при активации FXII превращается в протеазу FXIIa, которая затем катализирует активацию фактора XI, что впоследствии приводит к активации фактора IX и генерации тромбина [2]. Внутренний путь свертывания крови представляет собой последовательность протеолитических реакций, которые берут свое начало с активации FXII. Хотя FXII входит в состав контактной системы, его участие в системе гемостаза не является важным, так как у людей с дефицитом FXII не развиваются геморрагические осложнения. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения показали, что роль FXII имеет большее значение для регуляции процессов фибринолиза, чем для коагуляционного ответа [2]. В связи с этим при наличии дефицита FXII у человека отсутствуют какие-либо геморрагические проявления, но отмечается повышенная предрасположенность к развитию тромбоза [1]. О роли FXII в развитии артериальных тромбозов получены весьма противоречивые данные. Многие годы преимущественно рассматривались не протромботические, а антитромботические свойства FXII в связи с его участием в процессе активации фибринолиза. Описаны клинические случаи развития венозного и артериального тромбозов, а также инфаркта миокарда у пациентов с дефицитом FXII [3]. Дальнейшие исследования показали, что развитие тромботических осложнений обусловлено не столько дефицитом FXII, сколько присутствием других триггеров тромбоза — беременности, после-

родового периода, оперативного вмешательства, травмы, наличия внутривенного катетера, дефицита антитромбина, болезни Бюргера и других [4].

FXII относится к классу сериновых протеаз. Активированный FXIIa участвует в инициации внутреннего пути свертывания крови, фибринолиза, калликреин-кининовой системы, VII и XI факторов свертывания. Полноценная молекула FXII представлена одной полипептидной цепью из 596 аминокислотных остатков с массой около 8 кДа. FXII кодируется одним геном, который картирован в локусе 5q33-qter и состоит из 14 экзонов и 13 интронов [5]. Полиморфизм 46C/T в гене *FXII* характеризуется заменой цитозина на тимин в позиции 46 в 1-м экзоне. Представленный нуклеотидный полиморфизм, локализованный в 5'-нетранслируемой области, ассоциирован со снижением концентрации и активности FXII. Наследование аномалии синтеза FXII в основном аутосомно-рецессивное, в единичных более тяжелых случаях — аутосомно-доминантное. С точки зрения биохимических процессов, болезнь Хагемана характеризуется сниженным синтезом FXII, а не образованием его аномальных молекул [6]. Молекулярный механизм тромбообразования при наличии полиморфизма в гене FXII (46C/T) заключается в снижении активности фибринолиза вследствие недостаточной конверсии плазминогена в плазмин, при этом функциональная и клиническая значимость полиморфизма проявляются в снижении концентрации и активности плазменного FXII [6]. FXIIa играет роль в прямой активации плазмина в плазминоген [7–9].

Таким образом, дефицит FXII закономерно приводит к депрессии фибринолиза и, как следствие, к высокому риску развития тромбоза [10]. Однако мнения о значении полиморфизма FXII 46C/T в механизме венозного тромбообразования остаются спорными. Так, одни авторы [11] указывают на значительный риск венозной тромбоэмболии при гомозиготном носительстве аллеля 46T, в то время как другие [12] такой связи не обнаруживают. Несмотря на выраженное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), как правило, данные пациенты не подвержены риску кровотечения. Предположительно дефицит FXII может привести к увеличению риска развития тромбоза. Так, исследования в китайской популяции у пациентов с наличием наследственного дефицита FXII показали, что между случаями тромбоза и умеренной недостаточностью FXII, вызванными гетерозиготными мутациями, нет или существует только слабая связь [2]. Данный факт требует проведения дальнейших исследований протромбогенного состояния, возникающего при дефиците FXII.

Дефицит FXII чаще всего обнаруживается случайно [13]. При лабораторном исследовании дефицит FXII приводит к статистически значимому удлинению показателя АЧТВ *in vitro* с сохранением коагуляции *in vivo*. В настоя-

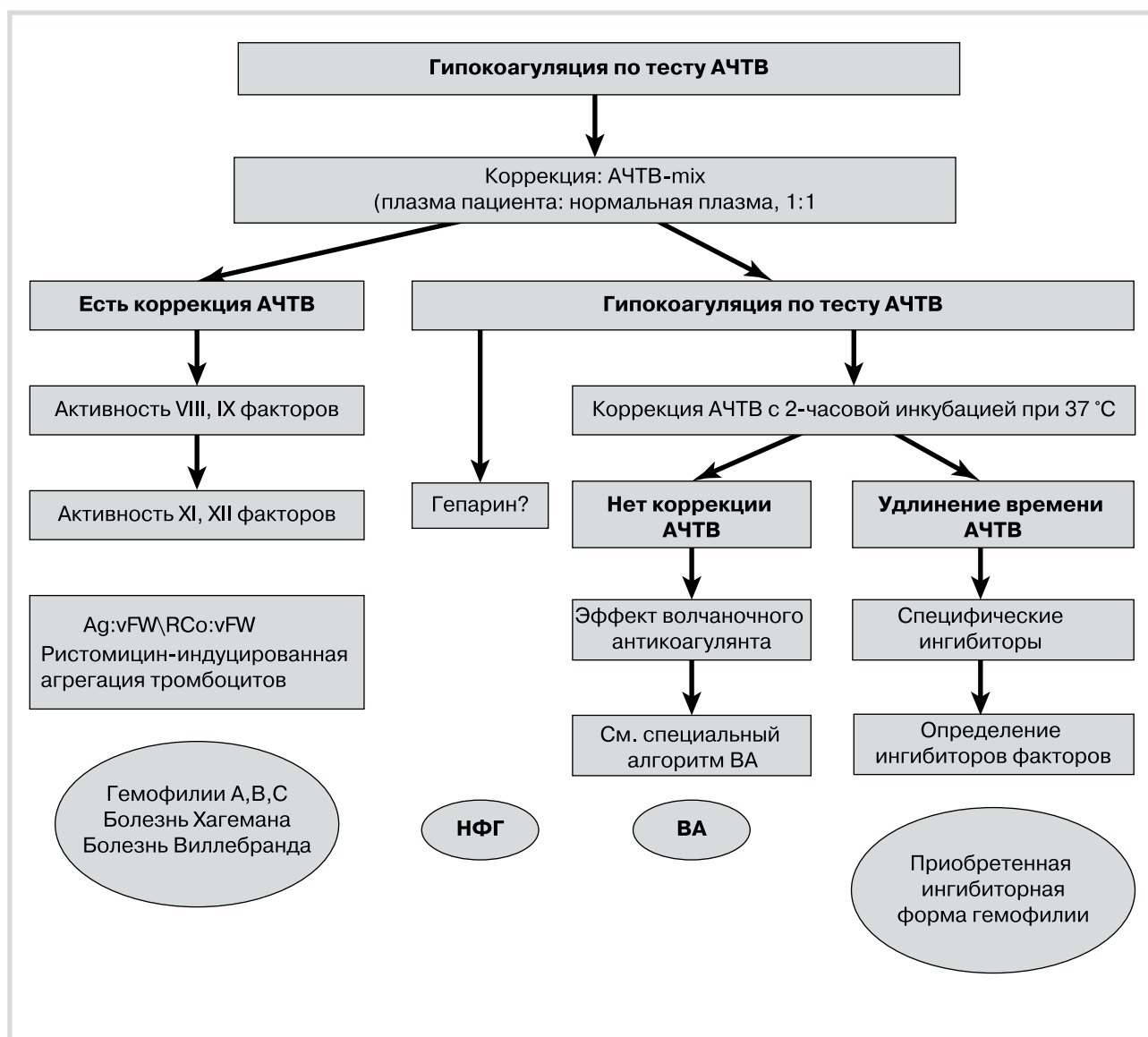


Рис. 1. Алгоритм установления диагноза болезни Хагемана с помощью показателя активированного частичного тромбопластинового времени.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ВА — волчаночный антикоагулянт; НФГ — нефракционированный гепарин.

Fig. 1. General algorithm for diagnosing the causes of hypocoagulation using APTT test (with normal values of prothrombin and thrombin time).

щее время врожденный дефицит FXII подтверждается наличием изолированного удлинения АЧТВ после исключения других причин [8] (рис. 1).

Особые трудности для анестезиолога представляет анестезиологическое обеспечение пациентов с болезнью Хагемана, подвергающихся оперативным вмешательствам, в том числе на сердце. Пациенты с коагулопатиями при хирургических вмешательствах подвергаются дополнительному повышенному риску развития осложнений в виде кровотечений, связанных как с самим оперативным вмешательством, так и влиянием лекарственных препаратов. Особенно это становится актуальным при кардиохирургических операциях и необходимости проведения гепаринизации и использования экстракорпоральных контуров, которые дополнительно оказывают разрушительное воздействие

на большинство компонентов и факторов крови [14]. Мониторинг эффекта, вызываемого гепарином, во время операции на сердце у пациентов с тяжелым дефицитом FXII становится затруднительным в связи с тем, что обычные хронометрические тесты внутреннего пути свертывания возможны в присутствии FXII для точного отражения антикоагуляции *in vivo* [14].

В связи с этим для снижения риска развития осложнений во время операций на открытом сердце у пациента с выраженным дефицитом FXII предложено использовать донорскую свежемороженную плазму (СЗП) непосредственно перед оперативным вмешательством. Предлагается так же смешивать плазму пациента с плазмой донора перед трансфузией [15]. Это позволяет несколько скорректировать показатели АЧТВ и использовать препараты гепа-

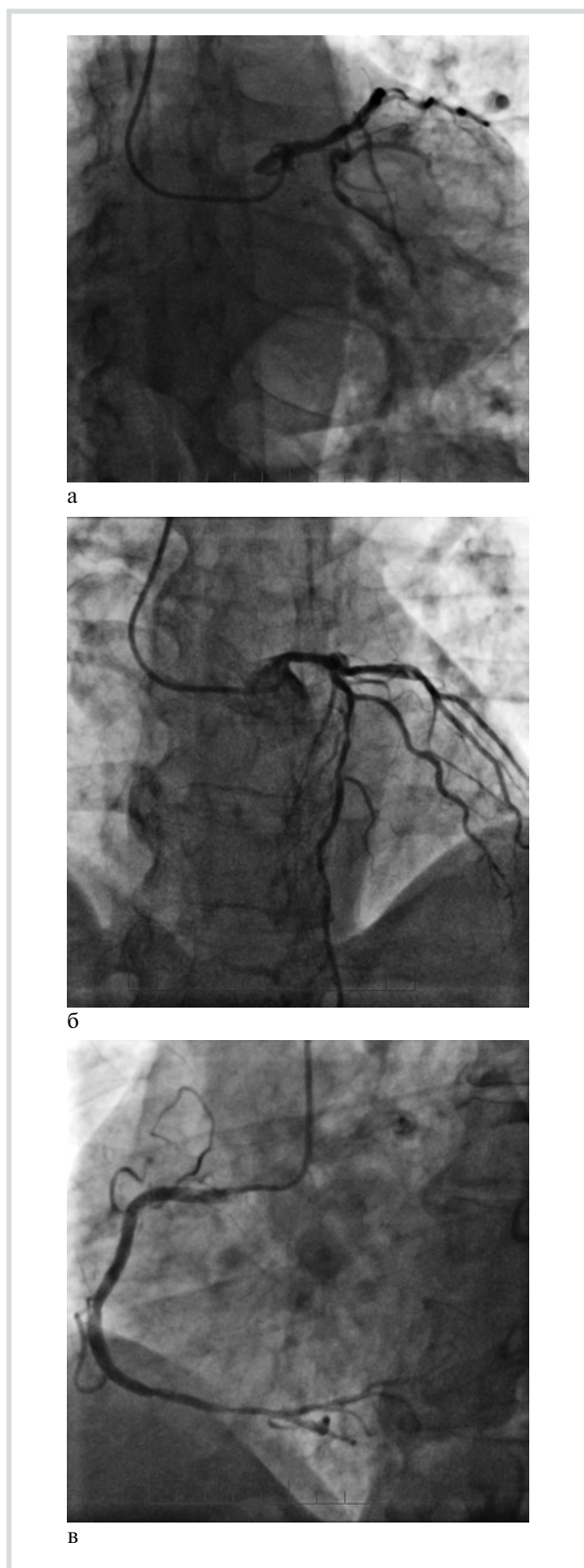


Рис. 2. Данные коронароангиографии (а—в) пациента О. от 11.10.18.

Fig. 2. Data coronary angiography (a—c) of patient O. dated 11/10/18.

рина во время операции под контролем уровня АЧТВ [14—16]. Данный метод коррекции компенсирует отсутствие FXII и обеспечивает относительно точный мониторинг эффекта экзогенного гепарина у пациентов с болезнью Хагемана. Ограничения данного метода заключаются в потребности в экзогенном FXII из донорской СЗП и достижении нормального исходного модифицированного уровня АЧТВ до введения гепарина. Кроме того, различия между показателями белков плазмы донора и пациента, а также различия активности антитромбина III могут влиять на эффективность модифицированного показателя АЧТВ [14].

Представляем вниманию читателей клинический опыт использования алгоритма диагностики дефицита FXII периоперационного ведения пациента, перенесшего аортокоронарное шунтирование в условиях работающего сердца.

Клинический случай

Пациент О., 65 лет, уроженец Архангельской области. Масса тела 74 кг, рост 164 см, индекс массы тела — 29 кг/м², не курит. Поступил 10.10.18 в кардиохирургическое отделение ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосянич» (Архангельск) в плановом порядке для выполнения коронароангиографии (КАГ) с диагнозом: ИБС. Атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения. Функциональный класс (ФК) II—III. Постинфарктный кардиосклероз (переднебоковой Q-инфаркт миокарда неизвестной давности, переднебоковой не Q-инфаркт миокарда от 26.08.18). Митральная регургитация I ст. Трикуспидальная регургитация II ст. ФК СН II (NYHA). Артериальная гипертензия III—IV степени, риск 4. Атерогенная дислипидемия. Хроническая болезнь почек IIIA степени. Кисты печени.

В анамнезе у пациента отмечались частые спонтанные носовые кровотечения, при экстракции зуба отмечено длительное кровотечение до 2 сут. Дебют ИБС в 2016 г., когда впервые появились приступы стенокардии. Пациент перенес переднебоковой Q-инфаркт миокарда неизвестной давности, наблюдался у кардиолога поликлиники по месту жительства. 26.08.18 возник рецидив переднебокового не Q-инфаркта миокарда. С 2018 г. постоянно принимает базисную терапию ИБС: двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут), бисопролол 2,5 мг/сут, энalapрил 12,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут. При появлении стенокардических болей принимал нитраты (кардикет). Ухудшение в течение 6 мес в виде стенокардии напряжения. Наследственный и аллергический анамнез не отягощен. Родители умерли от онкологических заболеваний.

Данные КАГ от 11.10.18 (лучевой доступ). Правый тип кровоснабжения. Левая коронарная артерия: ствол — стеноз дистального отдела 40% протяженностью до 0,5 см. Передняя межжелудочковая артерия с неровными контурами, кальциноз проксимального отдела, стеноз до отхождения первой диагональной ветви 50—55% до 1 см, стеноз после отхождения первой диагональной ветви 80% до 0,5 см. Огибающая артерия с неровными контурами, критический стеноз от устья 99% протяженностью до 1 см. Правая коронарная артерия с неровными контурами, стеноз дистального отдела 55—60% до 1 см (рис. 2). При лабораторном скрининге состояния системы гемостаза отмечено изолированное удлинение показателя АЧТВ — ступок не образовался. В связи с этим пациенту выполнено расширенное гемостазиологическое обследование по алгоритму диагностики синдрома удлиненного АЧТВ (см. рис. 1).

Таблица 1. Исходные показатели системы гемостаза пациента О. до оперативного вмешательства

Table 1. Baseline preoperative parameters of hemostatic system in a patient O.

Лабораторный показатель	19.10.18 Плановая госпитализация для выполнения коронароангиографии	05.02.19 За сутки перед операцией аортокоронарного шунтирования	Референсный показатель
Тромбоциты, тыс.	246	220	150–350
Протромбиновое время, с	11,5	11,6	9,4–11,3
Международное нормализованное отношение, ед.	0,97	1,07	0,9–1,8
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Не определяется	Не определяется	27,7–40,2
Тромбиновое время, с	18	17,9	14–21
Фибринолиз (эглобулиновый), с	82	76	75–85
Фибриноген, г/л	2,6	2,31	1,54–3,98
Фактор VIII, %	137,7	89	70–150
Фактор IX, %	114,6	99	70–150
Фактор XI, %	101*	—	67–127
Фактор XII, %	1,6*	1,2	67–143
Фактор Виллебранда, %	134	—	80–150
Агрегация тромбоцитов при индукции ристомисином, %	88	—	87–102
СТ (время образования сгустка), с, INTEM	1624	2041	100–240
CFT (скорость образования сгустка) с, INTEM	520	541	30–110
MCF (максимальная плотность сгустка сгустка), мм, INTEM	44	38	50–72

Примечание. * — Исследование выполнено 25.10.18. INTEM, EXTEM — основные тесты для определения состояния гемостаза. EXTEM — внешний путь свертывания (VII, X, V, II, I); INTEM — внутренний путь свертывания (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I).

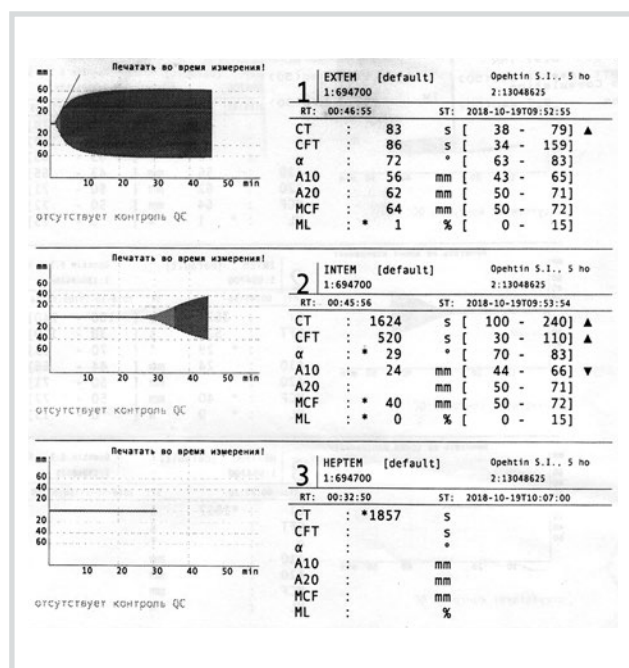


Рис. 3. Исходные показатели тромбоэластометрии пациента О. (октябрь 2018 г.).

Fig. 3. Baseline thromboelastography data (October 2018).

С целью оценки состояния системы гемостаза (протромбогенной и геморагической готовности) использовали базовые хронометрические показатели, активность факторов внешнего и внутреннего путей свертывания крови,

тромбоэластометрию (ТЭМ) — ROTEM («Tem Innovations GmbH», Германия) (табл. 1, рис. 3).

При анализе исходных показателей системы гемостаза обращено внимание на удлинение АЧТВ. В базовых показателях гемостазиограммы отмечено состояние нормокоагуляции, кроме теста АЧТВ (отсутствие образования сгустка), что свидетельствовало о состоянии гипокоагуляции по внутреннему пути свертывания крови. Для исключения циркуляции патологических антикоагулянтов проведено определение индекса Рознера (индекс циркулирующих антикоагулянтов). При определении АЧТВ в тесте смешивания плазмы индекс Рознера составил 2 ед., что свидетельствовало о наличии дефицита факторов свертывания и отсутствии патологических антикоагулянтов.

По данным ТЭМ от 19.10.18 (см. рис. 3), у пациента установлен значительный дефицит факторов свертывания по внутреннему пути свертывания — выраженная гипокоагуляция по внутреннему пути свертывания крови в отсутствие клинических проявлений кровотечения, что явилось показанием к определению активности факторов XI и XII. В результате обследования выявлен тяжелый дефицит FXII — активность фактора составила 1,6% при референсном значении 67–143% (см. табл. 1). Молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (RealTime) показало, что пациент являлся носителем гетерозиготного аллельного полиморфизма в гене ингибитора активации плазминогена PAI-1 (4G/5G), что дополнительно являлось фактором риска депрессии фибринолиза, гомозиготного полиморфизма в гене тромбоцитарного рецептора ITGA2807 (T/T) и генах фолатного обмена (MTHFR 1298 A/C, MTR 2756 G/G, MTRR 66 A/G), детерминирующих развитие дисфункции эндотелия и атеротромбоза.

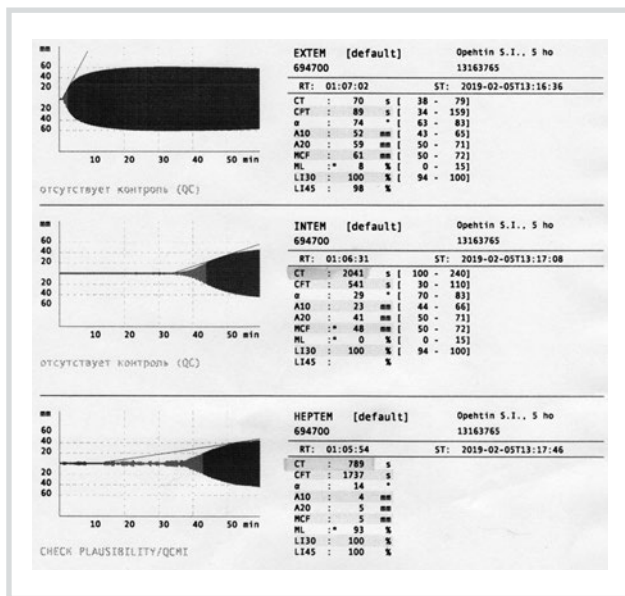


Рис. 4. Показатели тромбоэластометрии пациента О. за сутки перед оперативным вмешательством.

Fig. 4. Thromboelastography data 1 day prior to surgery.

Таким образом, в результате использования диагностического алгоритма нами выявлен редко встречающийся наследственный дефицит FXII, с которым ассоциирован риск развития протромбогенной активности во время оперативного вмешательства [13]. В свою очередь это определило необходимость персонализации ведения пациента при выполнении анестезиологического обеспечения и оперативного вмешательства.

05.02.19 пациент О. поступил для выполнения планового оперативного вмешательства — аортокоронарного шунтирования в условиях работающего сердца. Оценен риск анестезиологического обеспечения и оперативного вмешательства (EuroSCORE Risk Profile Additive — 4, Logistic — 2,24% EuroSCORE II — 1,01%, STS Risk of Mortality — 0,721%, высокий риск тромбоэмболических осложнений (болезнь Хагемана). При исходном лабораторном мониторинге состояния системы гемостаза 05.02.2019 перед операцией подтверждено отсутствие коагуляции по тесту АЧТВ (см. табл. 1), по данным ТЭМ — выраженная гипокоагуляция по внутреннему пути свертывания крови (рис. 4).

Поскольку патофизиологическими основами дефицита FXII являются нарушение активации противосвертывающих механизмов и компенсация гипокоагуляции за счет депрессии фибринолитической системы, у пациента отмечен риск развития тромботических осложнений — интраоперационного инфаркта миокарда и венозной тромбоэмболии [17—19].

В связи с этим в план премедикации дополнительно включена коррекция состояния гипокоагуляции с использованием донорской СЗП из расчета 10 мл на 1 кг массы тела непосредственно перед оперативным вмешательством на операционном столе, а также рекомендован отказ от введения антифибринолитических препаратов. 06.02.19 мониторинг состояния системы гемостаза после трансфузии донорской СЗП непосредственно перед операцией пока-

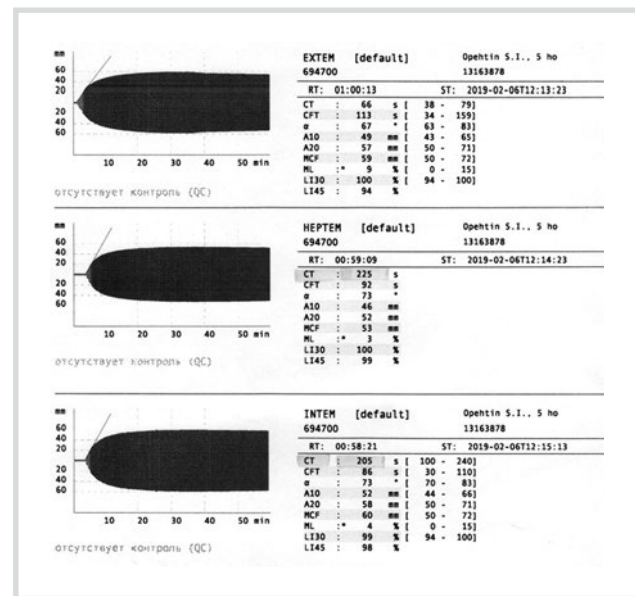


Рис. 5. Показатели тромбоэластометрии пациента О. перед операцией после введения свежезамороженной плазмы.

Fig. 5. Preoperative thromboelastography data after fresh frozen plasma administration.

зал тенденцию к нормализации коагуляционного потенциала крови (табл. 2, рис. 5).

После трансфузии донорской СЗП пациенту выполнено маммарно-коронарное и аортокоронарное шунтирование двух артерий (первая ветвь тупого края и вторая ветвь тупого края) на работающем сердце без искусственного кровообращения. Перевязка ушка левого предсердия. В ходе операции (длительность 3 ч 10 мин) использовался аппарат Cell-Saver системы Fresenius C.A.T.S. («Fresenius Medical Care», Германия). Ингаляционная анестезия севофораном. В ходе анестезиологического пособия выполнялся лабораторный мониторинг состояния системы гемостаза с использованием хронометрических показателей (см. табл. 2) и данных ТЭМ (рис. 6). Гепаринизация выполнена из расчета 1 мг на 1 кг массы тела (7,8 тыс. ЕД). Активированное время свертывания до операции составило 200 с, после операции 190 с. Нейтрализация гепарина протамин-сульфатом (100 мг) проводилась под контролем ТЭМ (см. рис. 6). Следует отметить, что как в ходе выполнения операции аортокоронарного шунтирования (кровопотеря — 500 мл), так и в раннем послеоперационном периоде не отмечено патологической кровопотери (суточная потеря по дренажам составила 550 мл), анемия у пациента отсутствовала. Дренажи удалены через 20 ч после операции. На контрольной электрокардиограмме свежие ишемические изменения отсутствовали.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в ходе операции осуществлялась за счет умеренной изосолярной гемодилюции, эластической компрессии нижних конечностей, гепаринизации 1 мг на 1 кг массы тела (7,8 тыс. ед.). В отделении кардиохирургической реанимации в раннем послеоперационном периоде при выявлении тенденции к гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза (через 8 ч) начата медикаментозная профилактика тромботических осложнений с использованием низкомолекулярного гепарина (надропарин натрия 5700 ед/сут). При контрольной

Таблица 2. Периоперационные показатели системы гемостаза пациента О.

Table 2. Perioperative parameters of hemostatic system in a patient O.

Лабораторный показатель	До введения свежемороженой плазмы	После введения свежемороженой плазмы	Перед введением протамин сульфата	После введения протамин сульфата	Через 8 ч	Через 24 ч
Тромбоциты, тыс.	236	184	—	—	198	160
Протромбиновое время, с	11,6	—	—	—	14	16,00
Международное нормализованное отношение, ед.	1,07	1	—	1,19	1,19	1,03
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	Не определяется	51,3	—	54,2	45,8	58,8
Тромбиновое время, с	17,9	—	—	—	—	14,5
Фибринолиз, с	76	—	—	76,2	68	96
Фибриноген, г/л	2,31	2,4	2,1	2,34	2,3	2,5
АТ III, %	87,6	—	—	—	91,9	—
СТ (время образования сгустка), с, INTEM	—	205	1137	396	—	811
CFT (скорость образования сгустка) с, INTEM	—	86	371	155	—	162
MCF (максимальная плотность сгустка сгустка), мм, INTEM	—	60	44	51	—	63

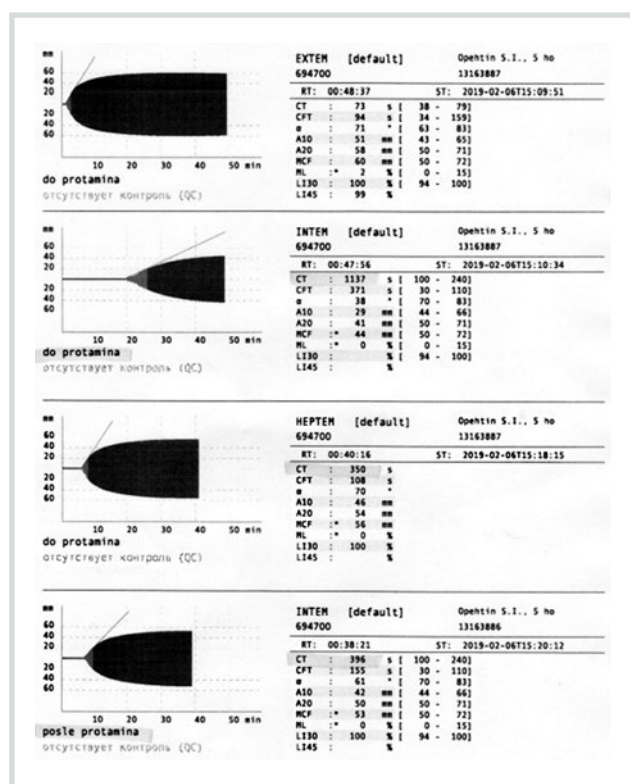


Рис. 6. Показатели тромбозластометрии пациента О. во время операции.

Fig. 6. Intraoperative thromboelastography data.

ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей через 3 сут после операции признаков тромбоза не было, продолжена профилактика тромбоэмболических осложнений с использованием низкомолекулярного гепарина, дозированной эластической компрессии и ранней активизации пациента. К 6-м суткам показатели системы гемостаза до-

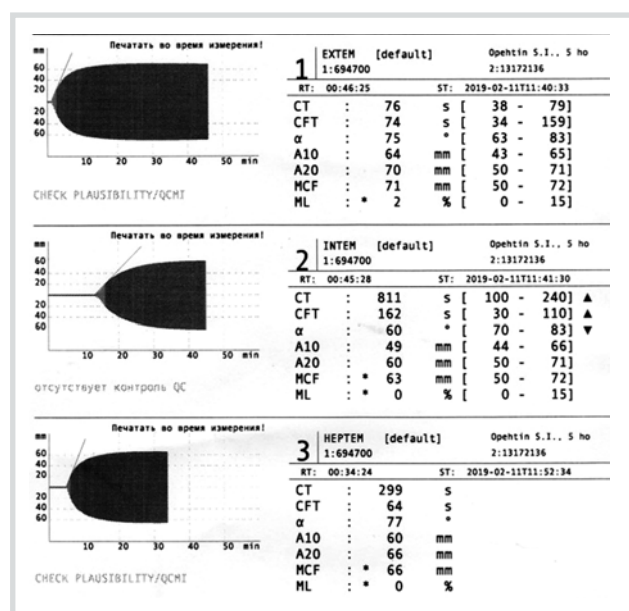


Рис. 7. Показатели тромбозластометрии пациента О. на 6-е сутки после операции.

Fig. 7. Thromboelastography data of patient O. in 6 days after surgery.

стигли исходного уровня (рис. 7). Через 1 нед пациент был переведен в отделение кардиореабилитации в удовлетворительном состоянии.

В настоящее время пациент О. находится на учете у врача-гематолога. Пациенту даны рекомендации с учетом имеющегося наследственного дефицита FXII: противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (ингибиторы протеаз, транексамовая кислота), при планировании оперативного вмешательства — превентивная трансфузия донорской одногруппной СЗП из расчета 10 мл на 1 кг массы тела за 30 мин до операции.

Заключение

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует важность знания анестезиологом патофизиологических основ системы гемостаза, лабораторной диагностики, что в совокупности помогло диагностировать достаточно редкий наследственный дефицит фактора XII у пациента 65 лет. Уникальность данного клинического случая заключается в том, что дефицит фактора XII длительное время существовал у пациента бессимптомно (без клинических кровотечений), но, возможно, послужил одной из причин тромботических осложнений в виде рецидивов инфаркта миокарда и стенокардии напряжения. В нашем случае синдром удлинённого активированного частичного тромбопластинового времени перед плановой коронароангиографией обнаружен случайно. Это явилось поводом для применения диагностического алгоритма и установления диагноза болезни Хагемана в реальной клинической практике.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн статьи — Н.А. Воробьева
Сбор и обработка материала — Н.А. Воробьева, Н.Я. Шемякина
Написание текста — Н.А. Воробьева
Редактирование — Н.А. Воробьева
Обследование и ведение пациента — Н.А. Воробьева, А.В. Аверьянова
Оперирующий врач сердечно-сосудистый хирург — М.В. Елизаров
Врач анестезиолог-реаниматолог — М.А. Путанов
Лечащий врач-кардиолог — А.В. Аверьянова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Litvitskiy P.F. Pathology of the hemostatic system. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(2):65-76. Litvitskiy P.F. Pathology of the hemostatic system. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(2):65-76. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/patologiya-sistemy-gemostaza>
- Wu X, Ding Q, Wang X, Dai J, Wu W. The prevalence of heterozygous F12 mutations in Chinese population and its relevance to incidents of thrombosis. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0557-1>
- Kuhli C, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C, Hattenbach LO. Factor XII deficiency: a thrombophilic risk factor for retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(3):459-464.
- Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2004;17(2):139-143.
- Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: «Фен», 2000. Zubairov DM. *Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya*. Kazan': «Fen», 2000. (In Russ.).
- Демьяненко А.В., Капустин С.И., Сорока В.В., Чечулов П.В. Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоэмболизма (обзор литературы). *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2013;14(4):819-844. Dem'yanenko AV, Kapustin SI, Soroka VV, Chechulov PV. Genetic polymorphism of soluble haemostatic factors in the pathogenesis of venous thromboembolism. *Medline.ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*. 2013;14(4):819-844. (In Russ.).
- Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(3):427-437. <https://doi.org/10.1111/jth.13235>
- de Maat S, Maas C. Factor XII: form determines function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(8):1498-1506. <https://doi.org/10.1111/jth.13383>
- Sylman JL, Daalkhajav U, Zhang Y, Gray EM, Farhang PA, Chu TT, Zilberman-Rudenko J, Puy C, Tucker EI, Smith SA, Morrissey JH, Walker TW, Nan XL, Gruber A, McCarty OJT. Differential roles for the coagulation factors XI and XII in regulating the physical biology of fibrin. *Annals of Biomedical Engineering*. 2017;45:1328. <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1771-7>
- Kanaji T, Okamura T, Osaki K, Kuroiwa M, Shimoda K, Hamasaki N, Niho Y. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood*. 1998;91(6):2010-2014.
- Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurins JP, Quere I, Dauzat M, Mares P, Gris JC. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(4):700-707.
- Rasighaemi P, Kazemi A, Ala F, Jazebi M, Razmkhah F. Association of FXII 5'UTR 46C>T polymorphism with FXII activity and risk of thrombotic disease. *Turkish Journal of Hematology*. 2010;27:15-19.
- Kenne E, Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, Stavrou EX, Stahl FR, Renné T. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *Journal of Internal Medicine*. 2015;6(6):278:571-585. <https://doi.org/10.1111/joim.12430>
- Veronesi R, Maurelli M, Bianchi T, Toscani M, Via G, Villani MA, Pettinella S, Santambrogio LG, Fuardo M. Mitral Valve Repair and Cardiac Transplantation in a Patient With Factor XII Deficiency. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2005;19(3):419-420.
- Poli G, Castiglioni P, Montagnana M, Favalaro EJ, Lippi G. Troubleshooting an isolate prolongation of activated partial thromboplastin time in a patient with acute myocardial infarction — a paradigmatic case report. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(21):426.
- DeBois W, Liu J, Lee L, Girardi L, Ko W, Tortolani A, Krieger K, Isom OW. Cardiopulmonary Bypass in Patients with Pre-existing Coagulopathy. *The Journal of the American Society of Extra-Corporeal Technology JECT*. 2005;37(1):15-22.
- Шулутко А.М., Крылов А.Ю., Просолов Н.В., Петровская А.А. Периоперационное ведение пациента с недостаточностью XII фактора (болезнь Хагемана). *Аспирант*. 2015;5-2(10):16-20. Shulutko AM, Kry'lov AYU, Prosolov NV, Petrovskaya AA. Perioperative management of a patient with factor XII insufficiency (Hageman's disease). *Aspirant*. 2015;5-2(10):16-20. (In Russ.).
- Rygał P, Kuc A. Perioperative management of cardiac surgery patients with factor XII deficiency — two cases report. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2012;44(4):217-220. <https://pdfs.semanticscholar.org/64fe/c5dac543045ed6f40443061c34bc907817eb.pdf>
- Cei M, Mumoli N, Giuntoli S, Marino O, Pasquini P, Taddei P, Mandolesi C, Genovesi Ebert A. Concomitant ST-elevation myocardial infarction and deep vein thrombosis in a patient with severe factor XII deficiency: case report and review of the literature. *QJM*. 2011;104(12):1083-1086.

Поступила 14.02.19
Received 14.2.19

Принята к печати 19.03.19
Accepted 19.03.19