



Собко Р.Ю.¹, Ковальов М.О.¹, Дорош О.І.^{1,2},
Фесенко У.А.²

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРОМБАСТЕНІЇ ГЛАНЦМАНА ТА АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»,
м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

Резюме. Описаний клінічний випадок тяжкої кровотечі з лунок видалених зубів у 9-річної дівчинки з тромбастенією Гланцмана. Наведені літературні дані стосовно діагностики та менеджменту таких пацієнтів. Автори підкреслюють, що у лікуванні таких пацієнтів інколи доводиться приймати неординарні рішення, які можуть врятувати життя пацієнта. У даному випадку було проведено пряме переливання крові.

Ключові слова: тромбастенія Гланцмана, кровотеча, переливання крові, діти.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Тромбастенія Гланцмана (ТГ) – рідкісне ауто-сомно-рецесивне захворювання, при якому порушується опосередкована фібриногеном агрегація тромбоцитів через кількісний або якісний дефіцит α IIb β 3 інтегрину на мембрані тромбоцитів в результаті мутації (-ій) в генах ITGA2B та/або ITGB3 [1]. У 1918 році швейцарський педіатр Eduard Glanzmann ввів термін «тромбастенія», або «слабкі тромбоцити», при описанні пацієнта, у якого виявлена пурпура, незважаючи на нормальну кількість тромбоцитів. Він також зазначив відсутність скупчення тромбоцитів, тривалий час кровотечі та погіршення ретракції тромбу [2]. У 1962 році доктори Saen і Cousin продемонстрували відсутність агрегації тромбоцитів у відповідь на стимуляцію АДФ, адреналіном, тромбіном та колагеном [3]. У 1970-ті роки декілька груп вчених, які вивчали тромбоцити пацієнтів з ТГ, визначили характерний для них основний дефіцит мембранного комплексу глікопротеїну IIb/IIIa, який тепер відомий як ін-

тегрин α IIb β 3 [1]. Цей глікопротеїн слугує рецептором для приєднання фібриногену, фактору фон Віллебранда, фібронектину до тромбоцитів при їх активації [4].

Інцидентність

ТГ вражає приблизно 1 з 1 000 000 людей [4], хоч в популяціях, де поширений шлюб між близькими родичами, поширеність ТГ сягає до 1 на 200 000 осіб [5, 6]. Найчастіше виявляють ТГ серед єврейського населення Пакистану та Іраку, кочових племен Йорданії, індуїстських громад у південній Індії, у таборах ромів у Франції, а також у провінціях Ньюфаундленд і Лабрадор Канади [8]. Розповсюдженість ТГ серед жінок та чоловіків є еквівалентною [4]. ТГ зустрічається досить рідко серед порушень гемостазу та коагуляції: на одного пацієнта зі спадковою ТГ приходить 1000 пацієнтів з хворобою фон Віллебранда, 95 хворих з імунною тромбоцитопенією, 85 пацієнтів з гемофілією А [1, 8]. Серед діагностованих випадків спадкових дефектів тромбоцитів ТГ займає 9.8% [9].

Для кореспонденції: ФЕСЕНКО Улболган Абдулхамітвіна, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФГДО ЛНМУ імені Данила Галицького, Львів, Україна, e-mail: ulbolhan@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7788-2457>

Генетика

Субодиниці інтегрину αIIb та $\beta 3$ кодуються відповідно генами ITGA2B та ITGB3, обидві виявлено на хромосомі 17. Експресія ITGA2B та ITGB3 не координувана, проте мутації в будь-якому з цих генів можуть призвести до розвитку ГТ, які фенотипово не відрізняються. Успадкування ГТ зазвичай аутосомно-рецесивне та пацієнти можуть проявляти гомозиготність, особливо діти від єдинокровних шлюбів, або від гетерозиготної пари. Мутації ITGB3 є більш поширеними, ймовірно, через відносно більшу область кодування у 30 екзоні у порівнянні з 15 екзонами, що включають ITGA2B [1, 10].

Станом на лютий 2021 р. 475 мутацій генів ITGA2B та ITGB3, що викликають ГТ, були занесені в каталог бази даних тромбастенії Гланцмана (<https://glanzmann.mcw.edu/>) [1, 4].

Типу ТГ

Виділяють три типи ТГ. Тип I характеризується зниженням експресії $\alpha\text{IIb}\beta 3$ інтегрину на мембрані тромбоцитів нижче 5% від норми. Цей тип є найбільш поширеним та становить 62-78% від загальної кількості пацієнтів з ТГ. Для типу II характерно зниження експресії $\alpha\text{IIb}\beta 3$ інтегрину на мембрані тромбоцитів до 5-25% від норми, цей тип має місце у 12-16% пацієнтів з ТГ. При типу III експресія $\alpha\text{IIb}\beta 3$ інтегрину на мембрані тромбоцитів цілком достатня та становить 25-100% від норми, але порушена функціональна якість цього інтегрину. Цей тип має місце у 8-22% популяції з ТГ [1, 4].

На сьогодні визначають також набуту форму ТГ, що характеризується руйнуванням тромбоцитів антитілами проти інтегрину $\alpha\text{IIb}\beta 3$. Така набута ТГ частіше проявляється як первинна імунна тромбоцитопенія або виникає внаслідок аутоімунних порушень, злоякісних пухлин або трансплантації органів [11]. Деякі ліки, включаючи антималярійний препарат хінін, антиаритмічний хінідин та різні антикоагулянти, були ідентифіковані як тригери розвитку набутої ТГ [12, 13, 14].

Лабораторна діагностика

Описані Гланцманом характерні ознаки в мазках периферичної крові: нормальні кількість, розміри, гранулярність тромбоцитів, дозволяють відрізнити ТГ від інших тромбоцитарних хвороб, таких як синдром Бернарда-Сольєра (Bernard-Soulier Syndrome) та синдром сірих тромбоцитів (Grey Platelet Syndrome). У клінічному аналізі крові при ТГ часто знаходять залізодефіцитну анемію [1].

Аналіз факторів коагуляції (міжнародне нормалізоване відношення - МНВ, протромбіновий час – ПТЧ, активований частковий тромбoplastинний час - АЧТЧ та фібриноген) у пацієнтів з ТГ зазвичай в нормі, що дозволяє диференціювати ТГ від різного роду дефіцитів факторів коагуляції, які

частіше стають причиною кровотеч. Визначення антигену до фактору фон Віллебранда та активності цього фактору дозволяють виключити хворобу фон Віллебранда. На фоні значної крововтрати коагулограма може виявити ознаки коагулопатії споживання [4].

Додаткові скринінгові тести можуть бути корисними для підтвердження діагнозу ГТ. Світлова агрегометрія тромбоцитів вимагає великого об'єму крові, тривалості 3-4 години та спеціалізованої лабораторії. Аналіз ретракції тромбу можна проводити з використанням 1-2 мл цільної крові з інкубацією протягом ночі при 37 °С. При цьому видаляють новоутворений згусток і кількісно визначають відносний об'єм сироватки в залишку зразка плазми, який був виділений із згустку під час процесу ретракції. Цей аналіз також можна проводити з використанням плазми, багатой тромбоцитами. При нормальній кількості тромбоцитів, адекватній кількості та якості фібриногену, аномальна ретракція згустку підтверджує діагноз ГТ. Крім того, результат аналізу ретракції згустку може допомогти розрізнити типи ТГ: при I типі ретракція згустку відсутня, а при II типі ретракція згустка або зменшена, або нормальна. Слід зазначити, однак, що цей тест доступний лише в спеціалізованих лабораторіях, тому рутинно не застосовується в діагностиці ТГ [1].

Аналіз функції тромбоцитів (PFA 100) визначає стан первинного гемостазу та вимагає лишень 2 мл крові. Оцінка часу утворення згустку тромбоцитів над мембраною в присутності стимуляторів (колаген + епінефрин або колаген + АДФ) за умов високого зсуву, дозволяє відрізнити патологію тромбоцитів від хвороби фон Віллебранда. При ТГ тест PFA 100 показує довгу тривалість агрегації тромбоцитів (> 300 секунд). Хоч і ця методика має 100% чутливість до ТГ, але вона не може віддиференціювати ТГ від важкої форми хвороби фон Віллебранда або афібриногенемії. Але нормальний показник часу агрегації тромбоцитів на PFA 100 дозволяє виключити діагноз ТГ [1, 4].

Світлова агрегометрія тромбоцитів є золотим стандартом для встановлення діагнозу ТГ. Цей тест передбачає експозицію зразка крові з різними агоністами для стимуляції утворення тромбоцитарного згустку та вимірює у подальшому світлопровідність суспензії тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів у присутності ристоцетину, але не у присутності АДФ, колагену, тромбіну або адреналіну (<10% референтних значень) є патогномонічним для ТГ. Інколи може знадобитися повторне тестування, щоб підтвердити результати або порівняти з контрольною вибіркою паралельно, для запобігання численним помилкам, які може вплинути на результати цього тесту [1, 4].

Після того, як діагностовано ТГ, існують додаткові тести, які допомагають для подальшої характеристики даної хвороби. Проточна цитометрія з моноклональними антитілами проти CD41 та CD61 може кількісно оцінити порушення експресії α IIb та β 3 у мембранах тромбоцитів, відповідно дозволяє ідентифікувати тип I (експресія <5%) та тип II (5-25%) ТГ. Проточна цитометрія зазвичай виявляє щонайменше 50% експресію α IIb та β 3 при типу III ТГ [15]. Диференціація типу ТГ особливо корисна для стратифікації ризику в пацієнтів, у яких може розвинути алоїмунізація після переливання тромбоцитарної маси. Крім того, проточна цитометрія може також використовуватись для ідентифікації специфічних антитіл проти α IIb β 3 у випадках набутої ТГ [15, 16]. Генетичний аналіз послідовності ITGA2B та ITGB3 також може підтвердити конкретні мутації. Останнім часом було створено кілька високопродуктивних молекулярно-діагностичних аналізів для пацієнтів з ГТ та іншими спадковими порушеннями гемостазу [17]. Слід зазначити, що на даний момент схоже немає кореляції між специфічною мутацією та ступенем вираженості фенотипу ТГ. Навіть члени однієї родини з подібними мутаціями мають значну варіабельність їх клінічних проявів [18, 19, 20, 21].

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У пацієнтів зі схильністю до синців та кровотеч потрібно ретельно збирати анамнез про наявність таких ознак у близьких родичів. Шкала оцінки кровотечі ISTH/SSC67 допомагає ідентифікувати пацієнтів зі спадковими порушеннями функції тромбоцитів [22]. Потрібно також в'яснити наявність або відсутність аутоімунних та злоякісних захворювань, які можуть викликати набутої ТГ. Деякі інфекції також можуть викликати мутації в регуляторних протеїнах, які впливають на функцію тромбоцитарних та лейкоцитарних інтегринів, з розвитком імунodefіциту [13, 23], що виключає діагноз ТГ. Необхідно також в'яснити інформацію про ліки, які отримував пацієнт. Антитромбоцитарні ліки, нестероїдні протизапальні препарати, антикоагулянти можуть бути причиною кровотечі [24].

При огляді потрібно обов'язково обстежити слизову ротової порожнини, шкіру, носові ходи на предмет крововиливів. Пацієнти зі спадковою ТГ з дитинства схильні до утворення синців, кровотеч зі слизових оболонок та шкіри. У більшості випадків діагноз верифікують у віці до 1 року, хоч і у 15% випадків ТГ діагностується у віці старше 14 років [1, 4, 5]. Середній вік, у якому діагностують ТГ становить 7 років [24]. Навіть незначні травми призводять до утворення синців. Часто виникають носові кровотечі внаслідок колування в носі (у 60-80 % пацієнтів), кровоточивість ясен

при чистці зубів (у 20-60 % пацієнтів), а також кровоточать лунки молочних зубів після їх випадіння. Найчастіше цей діагноз виявляють у хлопчиків через виникнення кровотечі після циркумцизії, а у дівчат через менструальні кровотечі (60-90%). Пацієнти з ТГ часто мають залізодефіцитну анемію внаслідок кровотеч. Кровотечі з шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 10-28% пацієнтів. Ще рідкіше бувають у пацієнтів з ТГ інтракраніальні гематоми (1-2%), гематурія, гемартроз та кровотечі з внутрішніх органів. Звертає увагу той факт, що кровотечі виникають внаслідок незначних травм [24]. В деяких випадках ТГ виявляють через значну кровотечу в дорослому віці на тлі пологів або тяжкої травми. Прояви кровотечі при ТГ є зазвичай не такими тяжкими, як при гемофілії. Тем не менш, більше двох третин пацієнтів потребують переливання тромбоцитарної та/або еритроцитарної маси протягом свого життя принаймні один раз [4, 5, 25].

Менеджмент пацієнтів з ТГ

Усі пацієнти з ТГ мають отримувати спеціалізоване лікування у центрах третього рівня надання медичної допомоги, де цілодобово доступна консультація гематолога, який займається спадковою патологією гемостазу. При виникненні загрозливої життю кровотечі, пацієнти з ТГ потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії, можливо і хірургічного втручання. Саме тому, у вищезгаданих центрах має бути мультидисциплінарна команда фахівців [5].

Пацієнти з ТГ мають знати симптоми кровотеч різної локалізації та своєчасно звертатись за професійною допомогою. Їх потрібно навчати правилам поведінки при кровотечах різної локалізації, та способу життя, який дозволяє запобігти кровотечам. Гігієна ротової порожнини у пацієнтів з ТГ має велике значення у запобіганні кровоточивості ясен. Необхідно рекомендувати таким пацієнтам не займатися травматичними видами спорту.

При виникненні кровотечі необхідно застосувати притискання джерела протягом 15 хвилин. Можна застосовувати місцево інгібітори фібринолізу (транексамова кислота, амінокапронова кислота) та місцеві гемостатики (фібринові гелі, топікальні форми тромбіну). Антифібринолітики можна застосовувати і перорально, і внутрішньовенно при кровотечах у пацієнтів з ТГ. Холод місцево не рекомендовано, так як під дією холоду гемостаз та коагуляція погіршуються [26]. Антифібринолітики не рекомендовані пацієнтам з гематурією [27].

Рутинна вакцинація проти гепатитів А і В є необхідною з огляду на високу потребу в гемотрансфузіях. Потрібно інформувати таких пацієнтів про ліки, які можуть спровокувати кровотечу (НПЗП, антикоагулянти, антиагреганти), та при необхід-

ності призначення таких ліків потрібно обирати більш безпечну альтернативу. Бажано, щоб ці пацієнти носили браслети MedicAlert, який надає цінну інформацію у випадках втрати свідомості через кровотечу [28].

Носові кровотечі трапляються найчастіше у пацієнтів з ТГ, тому таких пацієнтів потрібно інформувати про загрозу висушування слизової оболонки носа, та про користь зволожувачів. При тяжких носових кровотечах потрібна спеціалізована допомога оториноларинголога. Приблизно 72% випадків носових кровотеч на тлі ТГ потребує госпіталізації, з яких 42% попадають до відділень інтенсивної терапії. Передня тампонада носа була ефективною в зупинці таких кровотеч у третини випадків, тоді як місцеві препарати колагену – у половині випадків. Кровотечі з ясен можуть бути ефективно зупинені полосканням антифібринолітиками. Лікування та профілактика гінгівітів відіграють важливу роль в запобіганні таким кровотечам. Кровотечі з лунок зубів потребують застосування місцевих гемостатиків (фібриновий клей) та пластикових шин для притискання тампону в лунці зуба [5, 7, 29].

Найтяжчими варіантами кровотеч у жінок з ТГ є маткові кровотечі. Рясні менструальні виділення (довше 7 днів, більше 80 мл) призводять до анемії, погіршують якість життя. Лікуванням першої лінії у таких випадках є антифібринолітики. При їх неефективності потрібно втручання гінеколога. Специфічним лікуванням є застосування оральних контрацептивів або гормональні внутрішньоматкові девайси. Пероральний прийом високих доз прогестерону (5-10 мг кожні 6-8 годин) або його комбінації з естрогеном протягом 1-2 днів є досить ефективним засобом. Дозу потрібно знижувати при зменшенні кровотечі, але інколи виникають повторні хвилі кровотеч на тлі відміни гормональної терапії. В тяжких випадках ці гормони можна вводити внутрішньовенно. Внутрішньоматкові девайси, які виділяють прогестерон, також є ефективним засобом, але при їх встановленні можуть виникати кровотечі внаслідок травматизації. Усі ці методи потрібно застосувати до введення рекомбінантного VII фактору згортання (rFVIIa) або тромбомаси при загрозованих для життя маткових кровотечах. Загрозливі маткові кровотечі можуть вимагати проведення емболізації маткових артерій, ендометріальної абляції та гістеректомії [30, 31, 32].

Вагітним жінкам з ТГ, або при наявності цієї патології у чоловіка, необхідно рекомендувати пренатальну діагностику плода на ТГ, особливо при єдинокровних шлюбках. Для пренатальної діагностики зазвичай застосовують генетичну діагности-

ку [4], хоч і поточна цитометрія також може бути інформативною [33]. У вагітної з ТГ необхідно слідкувати за рівнем антитіл проти α IIb β 3 інтегрину тромбоцитів методом MAIPA (monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen) [34]. Ці антитіла можуть проходити крізь плаценту та ушкодити тромбоцити плода, що може призвести до тяжких наслідків на тлі тромбоцитопенії (інтракраніальна гематома, загибель плода). При наявності у матері вищезгаданих антитіл, необхідно в перші години після народження визначити кількість тромбоцитів в крові у новонародженого [26].

Особливою загрозою у жінок з ТГ є кровотечі при пологах. У 50 % таких жінок ТГ діагностується вперше при епізоді кровотечі при пологах. Нейроаксальні методи анестезії протипоказані через ризик виникнення епідуральної/спінальної гематоми. Значні кровотечі у вагітних з ТГ можуть потребувати введення rFVIIa та антифібринолітиків, а також тромбомаси протягом навіть тижня після пологів. Для корекції анемії застосовують еритроцитарну масу. Введення утеротоніків також показано для зупинки післяпологової кровотечі [1, 4, 31]. 70% вагітних з ТГ мають антитіла проти α IIb β 3 або HLA. При вагінальних пологах профілактично можна застосовувати антифібринолітики та rFVIIa, а при кесарському розтині часто виникає потреба в тромбомасі [4].

Періопераційні кровотечі у пацієнтів зі спадковими дефектами гемостазу виникають у 24.8% випадків, особливо ризикованими є кардіо-васкулярні та урологічні операції [32]. При таких випадках застосовують антифібринолітики, rFVIIa, і навіть тромбомасу. Застосування rFVIIa в комбінації з тромбомасою або антифібринолітиком було ефективним у 100% випадків незалежно від статусу алоїмунізації проти тромбоцитів при періопераційних кровотечах у пацієнтів з ТГ. Дози rFVIIa коливаються від 80-90 одиниць/кг до 140 одиниць/кг. Тривалість введення від 7 годин до 2 діб [32, 35, 36, 37, 38].

У великому дослідженні SPATA (The Surgery In Platelet Disorders And Therapeutic Approach Study) [32], результати якого опубліковані у 2017 році оцінювали ризик кровотечі та періопераційний менеджмент у 423 пацієнтів з порушенням тромбоцитарної функції, які перенесли 829 хірургічні та дентальні втручання. Серед цієї когорти було 89 пацієнтів з ТГ, що перенесли 182 операції. У 119 випадках серед цих 182 втручань була потреба медикаментозного втручання для зупинки кровотечі: антифібринолітики вводились у 30 випадках, тромбоцити – у 54 випадках, їх комбінація – у 35 випадках, монотерапія з rVIIa – у 24 випадках, та

з десмопресином (DDAVP) – у 6 випадках. Ризик кровотечі серед усіх пацієнтів з тромбоцитарними хворобами становив 19.7%, а серед пацієнтів з ТГ – 29%. Ненормальна крововтрата виникала у 37.5% пацієнтів з ТГ, які мали рефрактерність до тромбоцитів, тоді як цей показник становив 23.3% серед тих, які не мали такої рефрактерності.

ПРЕПАРАТИ КРОВІ

При значному зниженні гемоглобіну потрібно перелити еритроцитарну масу, бажано відмиті або заморожені еритроцити, щоб зменшити залишкову кількість тромбоцитів та лейкоцитів, які можуть викликати алоїмунізацію [26]. Ургентність ситуації в деяких випадках змушує нехтувати цими застереженнями, але про них потрібно пам'ятати.

Переливання тромбоцитарної маси вважається головним шляхом зупинки кровотеч у пацієнтів з ТГ. Але при цьому необхідно оцінити користь від функціонуючих тромбоцитів, які вводяться в організм пацієнта та ризик виникнення алоїмунізації, яка робить пацієнта рефрактерним до наступних введень тромбомаси. Пацієнти з типом I ТГ мають високий ризик розвитку алоїмунізації проти α IIb та β 3 інтегринів через притаманну їм відсутність експресії цих інтегринів в мембрані тромбоцитів [26].

Проблема рефрактерності до тромбоцитів та алоїмунізації.

У приблизно 30% популяції пацієнтів з ТГ має місце алоїмунізація з утворенням антитіл проти α IIb β 3 мембран тромбоцитів та лейкоцитарних антигенів (HLA). При необхідності переливання тромбомаси у пацієнтів з антитілами проти HLA, потрібно підібрати сумісну за лейкоцитарними антигенами тромбоцити [1, 39]. Алоїмунізація з утворенням антитіл проти α IIb β 3 інтегрину тромбоцитів є загрозливим ускладненням переливання тромбомаси, так як викликає рефрактерність до дії тромбоцитів та робить неефективним у подальшому застосування тромбоцитарної маси у таких пацієнтів. Такий стан частіше виникає у пацієнтів з типом I ТГ, у яких експресія інтегрину α IIb β 3 на мембрані тромбоцитів дуже низька [26]. Ризик алоїмунізації проти α IIb β 3 при типі I ТГ становить 81%, тоді як при інших типах – 25% [4]. Жінки в групі більшого ризику алоїмунізації через частіші кровотечі з потребою в трансфузіях. Алоїмунізацію можуть викликати навіть залишкові тромбоцити у складі еритроцитарної маси.

Але навіть у пацієнтів при наявності антитіл проти α IIb β 3 інтегрину, застосування тромбомаси з антифібринолітиком зупиняє нехірургічну кровотечу у 71% випадків. Застосування rFVIIa показав ефективність у 91% випадків нехірургічних кровотеч незалежно від статусу алоїмунізації. При

хірургічних кровотечах у пацієнтів з анти-тромбоцитарними антитілами rFVIIa був ефективним у 88% випадків. Пацієнти з такими антитілами потребують вищих доз rFVIIa [36, 37].

Алоїмунізація має місце у 70% вагітних з ТГ. Вагітна жінка може бути імунована тромбоцитами плода, які попадають крізь плаценту в кровоплин матері. Антитіла, які виробляє організм матері на такі тромбоцити проникають крізь плаценту до плода і викликають тромбоцитопенію, що може призвести до загрозованих крововиливів у плода. Для видалення таких антитіл з крові матері в пренатальному періоді застосовують плазмозамінну терапію, стероїди та внутрішньовенний імуноглобулін (0.5-1 г/кг на тиждень забезпечує ефект у 97.3%) [4, 34, 40, 41].

З огляду на можливі фатальні наслідки, трансфузія тромбоцитів має бути застосована лише при загрозливих життю кровотечах у пацієнтів з ТГ, при відсутності ефекту від інших методик лікування. Особливо потрібно обмежити застосування тромбоцитарної маси у дівчаток та жінок репродуктивного віку через ризик потрапляння антитромбоцитарних антитіл до плода з розвитком в нього алоїмунної тромбоцитопенії [4]. Якщо прийнято рішення про трансфузію тромбомаси, то бажано, щоб вона була сумісна за HLA (human leucocyte antigene), по-можливості, очищена від лейкоцитів, щоб уникнути аллоїмунізації по HLA [26]. Сумісність по ABO надає додатковий рівень захисту. Пацієнтів, яким вводились препарати крові, включаючи еритроцити, слід регулярно перевіряти на наявність антитіл. Описані випадки про наявність антитіл у нетрансфузованих пацієнтів, які могли бути викликані інфекцією [1, 26].

Медикаментозне лікування

Рекомбінантний VII фактор згортання крові (rFVIIa) є досить ефективним при кровотечах середньої та значної тяжкості у пацієнтів з ТГ, хоч є досить дороговартісним [35]. rFVIIa рекомендований в багатьох країнах Європи та США для застосування при кровотечах у пацієнтів з ТГ, особливо при рефрактерності до тромбомаси або при неможливості її застосування. Ефективність rFVIIa при кровотечах у пацієнтів з ТГ становить 67-93% в комбінації або без антифібринолітиків. Ефективність rFVIIa не залежить від присутності антитіл до тромбоцитів. Механізм дії rFVIIa при ТГ досі невідомий. Припускають, що він діє через активацію X фактора, сприяє виробленню тромбіну, який потім може зв'язувати та активувати тромбоцити через інтактні GP1b рецептори [1, 35, 36].

Дозування rFVIIa залежить від тяжкості кровотечі, зазвичай пацієнти з ТГ потребують нижчих доз, ніж пацієнти з гемофілією. Середні дози rFVIIa при ТГ становлять 80-140 мкг/кг внутрішньовенно

кожні 2.5 години до припинення кровотечі, зазвичай потрібно не менше трьох введень [4, 35].

Ризик ускладнення у вигляді тромбозів на тлі введення rFVIIa у пацієнтів з ТГ є досить низьким: при аналізі 221 випадку кровотеч з застосуванням rFVIIa, тромбози виникли у 1.4% випадків [35]. Аналіз реєстру ТГ показав 5 випадків тромбоемболії серед 490 випадків застосування rFVIIa для зупинки нехірургічних кровотеч та періопераційно з профілактичною метою [42]. Два випадки з цієї серії трапились у пацієнтів старше 65 років, в однієї з цих випадків мали місце додаткові фактори ризику тромбозів (іммобілізація, тип хірургічного втручання та тривала інфузія rFVIIa). Серед описаних випадків тромбозів на тлі введення rFVIIa у пацієнтів з ТГ були тромбози глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, обструкція уретри тромбом та інтракраніальні тромби [1].

Сучасні напрями лікування ТГ

Трансплантація кісткового мозку успішно проводилась у кількох пацієнтів з ТГ, у тому числі з антитромбоцитарними антитілами [26, 43]. В багатьох випадках підготовча терапія допомогла ліквідувати антитіла, які в іншому випадку можуть загрожувати приживленню транспланта. Трансплантація в основному проводилась у педіатричній популяції від 4 до 16 років, середній вік становив 5 років [1, 43]. Серед цих 5 пацієнтів у всіх була досягнута ліквідація кровотеч, але у трьох пацієнтів виникли ускладнення у вигляді хвороби «трансплант проти хазяїна» [26].

Хоча генна терапія все ще перебуває на стадії експерименту, вона розглядається як варіант лікування ТГ. У 2011 році Fang et al [44] продемонстрували підвищену експресію $\alpha\text{Pb}\beta 3$ у собак з ТГ, яким вводили стовбурі клітини периферичної крові, спроектовані для експресії людського ITGA2B. Через три роки, Sullivan et al [45] генерували індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPS) з периферичних моноцитів 2 пацієнтів з ТГ та вводили ці iPS клітини з αPb cДНК в локусі AAVS1, та супроводжували специфічним промоутером мегакаріоцитів. Після цього у цих пацієнтів експресія $\alpha\text{Pb}\beta 3$ на тромбоцитах перевищувала 50% і 70% [1].

Діагностика та ведення пацієнтів з ТГ все ще має багато невирішених проблем. Діагностика вимагає обстеження у спеціалізованих лабораторіях та генетичне тестування мало допомагає передбачити тяжкість, принаймні на цьому етапі. Однак, зростаючий Реєстр пацієнтів з ТГ сприяє розвитку наших знань про різноманітні мутації GT. В даний час основою лікування залишається підтримуюча терапія. Однак, як розпізнавання антитромбоцитарних антитіл стає все більш поширеним, попит на більш цілеспрямовані варіанти лікування не-

одмінно зростає [46, 47]. Для задоволення цього попиту трансплантація кісткового мозку повинна бути більш стандартизованою для цієї популяції та визнана як варіант лікування в ранньому віці. Більш того, подальший розвиток технологій генної терапії для пацієнтів з ТГ можливо запропонує альтернативний варіант лікування цієї хвороби, від якої пацієнти страждають протягом усього життя [1].

ОПИСАННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Дівчинка 9 років, поступила в КНП ЛОР “ЗУСДМЦ” зі скаргами на кровотечу з лунок зубів після їх екстракції, блювання, блідість шкірних покривів, загальну слабкість.

З анамнезу відомо, що дитина народилась від першої доношеної вагітності, пологи без ускладнень. Росла і розвивалась без затримки. Спадковий анамнез обтяжений: в мамі та рідного брата схильність до геморагічного синдрому.

Три роки тому дитина перебувала в іншій лікувальній установі з приводу шлунково-кишкової кровотечі, діагностовано ерозивний гастрит, множинні поліпи шлунку. В тому ж році повторна госпіталізація в стаціонар у зв'язку з наявністю свіжої крові у калі та схильністю до появи синців на тілі. Невдовзі дитина консультована та обстежена дитячим гематологом нашого центру, встановлено діагноз: дезагрегаційна тромбоцитопатія. Рекомендовано провести точну верифікацію діагнозу в установі 4-го рівня надання медичної допомоги. Однак, батьки не дотримались рекомендацій.

При поступленні стан дитини важкий, важкість зумовлена триваючою кровотечею з лунок видалених зубів, постгеморагічною анемією. В свідомості, млява. Шкіра бліда, поодинокі екхімози на шкірі спини та правій здухвинній ділянці. Периферичні лімфовузли не збільшені, не болючі. Дихання везикулярне, симетричне, ЧД – 24/хв, SpO_2 – 98%. Тони серця ритмічні, звучні, периферична пульсація задовільна. ЧСС 116/хв, АТ 90/60 мм рт. ст. Живіт м'який, не болючий. Печінка та селезінка не виступають з-під краю реберної дуги. Сечовиділення вільне, діурез достатній. Менінгеальні симптоми від'ємні.

Маса тіла - 22 кг, зріст - 135 см. Група крові АВ (IV) Rh (-).

Дитина госпіталізована у відділення інтенсивної терапії (о 03:00), розпочате лікування:

- Еритроцити АВ (IV) Rh (-) – 270 мл
- СЗП АВ (IV) – 240 мл
- Транексамова к-та – 230 мг
- Омепразол – 20 мг
- Етамзилат – 250 мг

В дитини відмічається багаторазове блювання вмістом шлунку зі свіжою кров'ю.

Status localis: із лунок видалених зубів постійне підтікання свіжої крові.

Близько 07:00 в дитини блювання «повним ротом» свіжою кров'ю та кров'яними згустками. Вітальні показники: ЧСС – 130/хв, АТ – 105/55 мм рт.ст, ЧД – 22/хв, SpO₂ – 98%.

В терапії додано:

- Новосевен – 2 мг
- СЗП АВ (IV) – 160 мл

Станом на 08:00 дитина в свідомості, млява. Контакт доступна. Гемодинаміка компенсована. Вітальні показники в межах норми. Діурез – 300 мл за 5 годин перебування у ВІТ.

Станом на 10:00 триває кровотеча із лунок видалених зубів.

План терапії:

- Новосевен – 3 мг;
- Транексамова к-та 750 мг/добу
- СЗП АВ (IV) – 550 мл
- Омепразол – 20 мг
- Етамзилат – 250 мг х 3 р/д
- Цефтріаксон – 1,0 Гр х 2 р/д
- Інфузійна терапія

Об 11:00 консиліарно разом із гематологом та щелепно-лицьовим хірургом прийнято рішення про ревізію ран під загальною анестезією. Виконано швидко послідовну індукцію, хірургом накладено зближуючі шви, та тампонада лунок зубів тампоном з транексамовою кислотою. Зважаючи на тяжкість стану, та триваючу кровотечу дитину після операції залишено на ШВЛ, катетеризовано стегнову вену, встановлено назогастральний зонд.

Стан дитини прогресивно погіршувався, наростали ознаки тяжкого геморагічного шоку. В

обласному центрі служби крові були відсутні еритроцити АВ(IV) групи крові, а в лікарні відсутні еритроцити О(I) Rh(-).

Зважаючи на критичний стан хворої, за життєвими показами було прийнято рішення про проведення прямого переливання крові від батька дитини з умовно сумісною АВ(IV) Rh (-) групою крові. О 17:00 виконано пряме переливання «теплої» крові в кількості – 300 мл. Процедура виглядала наступним чином: в батька катетеризована периферична вена катетером 16G, шприцом 20 мл аспіровано 20 мл крові і одразу введено дитині в центральний катетер у стегновій вені, весь процес повторювався до отримання загального об'єму 300 мл. Протягом процедури не було відмічено жодної посттрансфузійної реакції.

На 20:00 стан дитини залишається стабільно важким, на ШВЛ, проводиться седація для адаптації до апарату. Локальний статус: на ранових поверхнях сформовані тромби, видимих ознак триваючої кровотечі немає.

На 21:00: Шкіра бліда, суха, тепла. Самостійне дихання через ендотрахеальну трубку в режимі PSV (PS – 5, РЕЕР – 3), FiO₂ – 30 %. Фізикально: жорстке дихання над легенями, симетричне. Гемодинамічно стабільна, тони серця ритмічні. ЧСС – 120/хв, АТ – 100/50 мм рт.ст., ЧД – 20/хв, SpO₂ – 99%. Виконано екстубацію трахеї, дихання самостійне, адекватне.

На ранок 2-ї доби стан дитини стабільний. Кровотеча не відновлювалась. Дитина в свідомості, адекватна, скарг не висловлює. Дихання та гемодинаміка стабільні. Живіт м'який, перистальтика активна. Випорожнення 2 рази за добу, мелена. Увесь день без негативної динаміки.

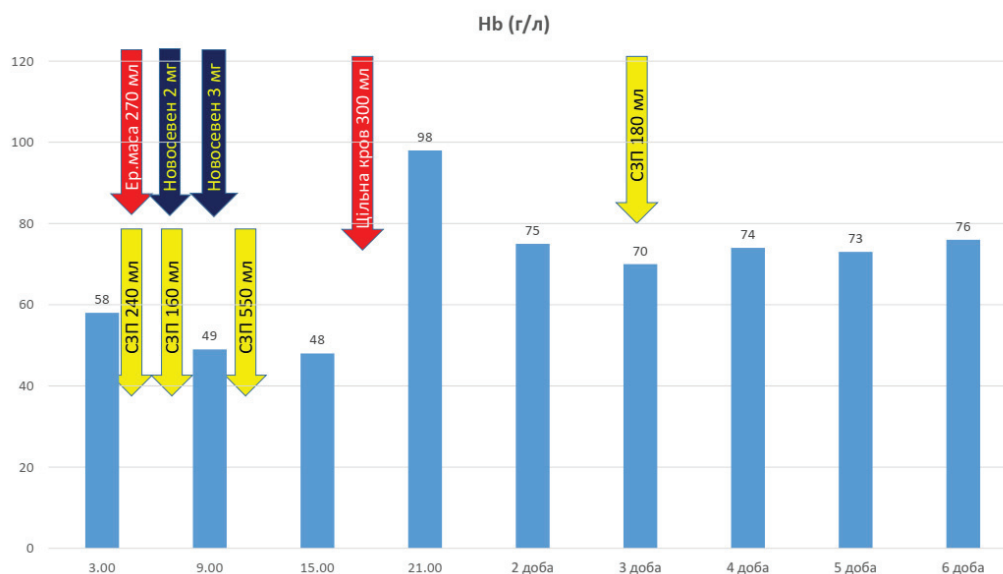


Рис. 1. Динаміка рівня гемоглобіну (г/л).

3-тя доба з позитивною динамікою, відновлено ентеральне живлення, апетит задовільний. Вітальні показники в межах норми. Трансфузія СЗП.

На 4-ту добу дитина переведена в гематологічне відділення.

На 6-ту добу дитина у задовільному стані виписана додому.

Сумарно дитина отримала: СЗП – 1130 мл, Еритроцитарна маса – 270 мл, Свіжа цільна кров – 300 мл, Новосевен – 5 мг.

Динаміка гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів наведені на рисунках 1, 2, 3.

Показники коагулограми наведені в таблиці 1. Деяко продовжений АЧТЧ та гіпофібриногенемія скоріше свідчать про коагулопатію споживання на тлі триваючої кровотечі.

Таблиця 1. Показники коагулограми в динаміці.

Показники коагулограми	АЧТЧ (сек)	ПЧ (сек)	ПТТ (%)	Фібриноген (г/л)
При надходженні	42	14,2	82	0,8
За 7 годин у ВІТ	36	13,4	92	1,7
4 доба	36,6	12,6	93	2

ОБГОВОРЕННЯ ВИПАДКУ

У дитини діагноз ТГ був верифікований в спеціалізованому «Центрі тромбозу та гемостазу» за допомогою дослідження агрегації тромбоцитів на агрегометрі та за допомогою проточної цитометрії, де була виявлена знижена експресія глікопротеїнів GPIIb (CD41) та GPIIa (CD61). Після

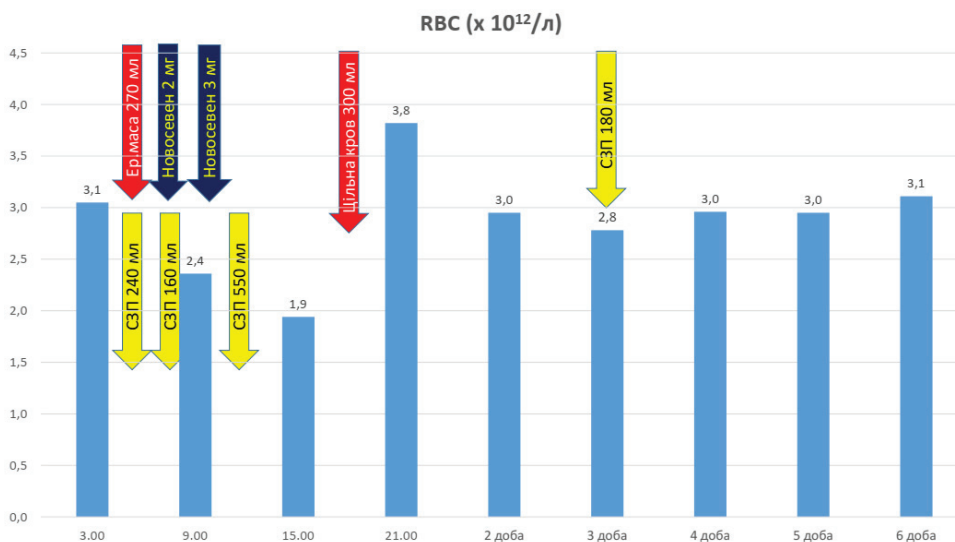


Рис. 2. Динаміка рівня еритроцитів (x 10¹²/л).

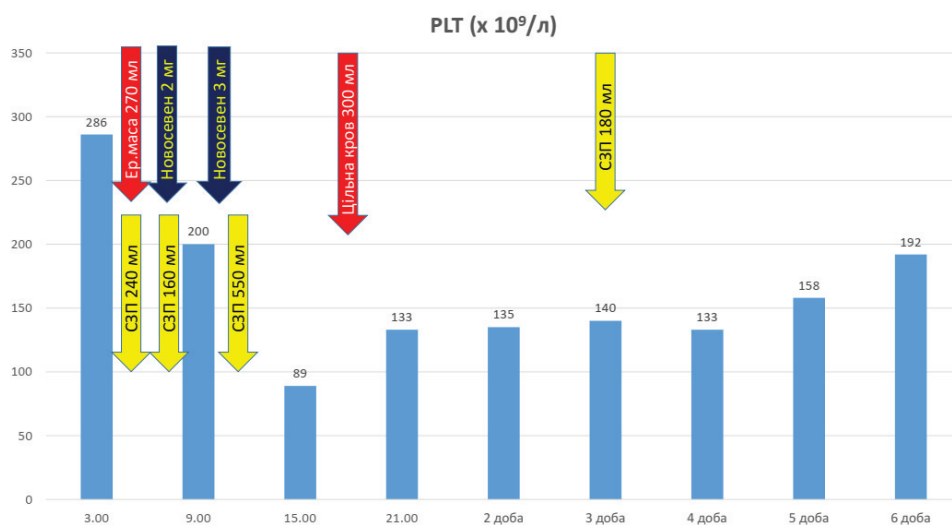


Рис. 3. Динаміка рівня тромбоцитів (x 10⁹/л).

даного випадку кровотечі з лунок зубів у дівчинки, було обстежено маму та брата пацієнтки, в обох підтверджено той самий діагноз ТГ. Цікавим є той факт, що мама народила двох дітей і не мала проблем зі згортанням крові під час вагітності та пологів.

Незважаючи на введення антифібринолітика (транексамова кислота), рекомбінантного VII фактора (Новосевен) та свіжозамороженої плазми, навіть після адекватної хірургічної тампонади з ушиванням лунок видалених зубів, кровотеча у дитини прогресувала.

Рідкісна група крові та резус -AB(IV) Rh (-) надало ще більше екстриму в ситуацію, коли в обласному центрі служби крові не виявилось такої групи еритроцитів та тромбоцитів. Показники червоної крові знизились до критичного рівня: Hb – 48 г/л, еритроцити – $1.9 \times 10^{12}/л$. Кількість тромбоцитів не була критично низькою, що характерно для ТГ, на тлі тяжкої кровотечі кількість тромбоцитів було $89 \times 10^{12}/л$. Усе це змусило прийняти консилиумом лікарів неординарне рішення про пряме переливання крові від батька, який, на щастя, мав ту саму групу та резус, що й у дівчинки. Процедура пройшла успішно, без ускладнень, та призвела до швидкої зупинки кровотечі, зростання рівня Hb – 98 г/л, еритроцитів – $3.8 \times 10^{12}/л$, тромбоцитів – $133 \times 10^{12}/л$, за наступні 5 діб спостереження кровотеча не повторювалась та пацієнтка виписана додому у задовільному стані.

В літературних джерелах ми не знайшли інформації про застосування прямого переливання кров при ТГ. Переливання свіжої цільної крові з одного боку має певні загрози. Окрім безпосередніх пострасфузійних реакцій, яких, на щастя, вдалося запобігти, можлива передача різного роду інфекцій з кров'ю. Специфічними загрозами переливання цільної крові саме у пацієнтів з ТГ є потенційна алоїмунізація з утворенням антитіл проти $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ мембран тромбоцитів та лейкоцитарних антигенів (HLA), так як цільна кров містить і тромбоцити, і лейкоцити. Але, сміливе рішення лікарів в даній ситуації було єдиним правильним шляхом для спасіння життя цієї дівчинки.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та за-

тверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 30.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 07.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 25.11.2021

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mathews N, Rivard G-E, Bonnefoy A. Glanzmann Thrombasthenia: Perspectives from Clinical Practice on Accurate Diagnosis and

Optimal Treatment Strategies. *Journal of Blood Medicine* 2021;12:449–463. <https://www.dovepress.com/by/188.163.116.233>

2. Glanzmann E. Hereditäre hämorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *Jb Kinderheilk.* 1918;88:133.
3. Caen J, Cousin C. "In vivo" disorder of platelet adhesiveness in Willebrand's disease and Glanzmann's thrombasthenias. *Trial interpretation.* *Nouv Rev Fr Hematol.* 1962;2:685–694. PMID: 14017640
4. Botero JP, Lee K, Branchford BR, Bray PF, Freson K, Lambert MP, Luo M, Mohan S, Ross JE, Bergmeier W, Di Paola J. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica* 2020;105(4):888–894. DOI: 10.3324/haematol.2018.214239
5. Krause KA, Graham BC. Glanzmann Thrombasthenia. 2020. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30855858*
6. Disorders NOFr. *NORD Resource Guide Orphan Disease Update [Newsletter]* 2019 April 8, 2019 [cited 2019 April 22]; Available from: <https://rarediseases.org>
7. Lee A, Poon MC. Inherited platelet functional disorders: general principles and practical aspects of management. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(4):494–501. doi:10.1016/j.transci.2018.07.010
8. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540–546. doi:10.7326/m19-1208
9. Gresele P, Harrison P, Bury L, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1562–1569. doi:10.1111/jth.12650
10. Nurden AT, Pillois X. ITGA2B and ITGB3 gene mutations associated with Glanzmann thrombasthenia. *Platelets.* 2018;29(1):98–101. DOI: 10.1080/09537104.2017.1371291
11. Zheng SS, Perdomo JS, Leung HHL, Yan F, Chong BH. Acquired Glanzmann thrombasthenia associated with platelet desialylation. *J Thromb Haemost.* 2020;18:714–721. <https://doi.org/10.1111/jth.14722>
12. Sharma P, Kar R, Bhargava R, Ranjan R, Mishra PC, Saxena R. Acquired platelet dysfunction in 109 patients from a tertiary care referral hospital. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(1):88–93. doi:10.1177/1076029610379397
13. Nurden AT. Acquired Glanzmann thrombasthenia: from antibodies to anti-platelet drugs. *Blood Rev.* 2019;36:10–22. doi:10.1016/j.blre.2019.03.004
14. Linge P, Fortin PR, Lood C, Bengtsson AA, Boilard E. The non-haemostatic role of platelets in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(4):195–213. doi:10.1038/nrrheum.2018.38
15. Mutreja D, Sharma RK, Purohit A, Aggarwal M, Saxena R. Evaluation of platelet surface glycoproteins in patients with Glanzmann thrombasthenia: association with bleeding symptoms. *Indian J Med Res.* 2017;145(5):629–634. doi:10.4103/ijmr.IJMR_718_14
16. Giannini S, Mezzasoma AM, Guglielmini G, Rossi R, Falcinelli E, Gresele P. A new case of acquired Glanzmann's thrombasthenia: diagnostic value of flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(3):194–199. doi:10.1002/cyto.b.20396
17. Nurden P, Stritt S, Favier R, Nurden AT. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. *Haematologica* 2021;106(2):337–350. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.248153>
18. Owaidah T, Saleh M, Baz B, et al. Molecular yield of targeted sequencing for Glanzmann thrombasthenia patients. *NPJ Genom Med.* 2019;4:4. doi:10.1038/s41525-019-0079-6
19. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103(1):148–162. doi:10.3324/haematol.2017.171132
20. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2019;134(23):2082–2091. doi:10.1182/blood.2018891192
21. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2016;127(23):2791–2803. doi:10.1182/blood-2015-12-688267
22. Gresele P, Orsini S, Noris P, et al. Validation of the ISTH/SSC bleeding assessment tool for inherited platelet disorders: a communication from the platelet physiology SSC. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3):732–739. doi:10.1111/jth.14683
23. Rognoni E, Ruppert R, Fässler R. The kindlin family: functions, signaling properties and implications for human disease. *J Cell Sci.* 2016;129(1):17–27. doi:10.1242/jcs.161190
24. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome

- in children and adults. *Br J Haematol.* 2018;182(5):621-632. DOI: 10.1111/bjh.15409
25. Iqbal I, Farhan S, Ahmed N. Glanzmann thrombasthenia: a clinicopathological profile. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016;26(8):647-650. PMID: 27539755
 26. Fiore M, d'Oiron R, Pillois X, Alessi MC. Anti- α IIb β 3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations. *Br J Haematol.* 2018;181(2):173-182. doi:10.1111/bjh.15087
 27. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2018;128(3):657-670. doi:10.1097/ALN.0000000000001997
 28. Jayakrishnan TT, Limonnik V, Shah D, Mewawalla P. Glanzmann's thrombasthenia: how listening to the patient is sometimes the simple key to good medicine! *Case Rep Med.* 2020;2020:4862987. doi:10.1155/2020/4862987
 29. Franco R, Miranda M, Di Renzo L, De Lorenzo A, Barlattani A, Bollero P. Glanzmann's thrombasthenia: the role of tranexamic acid in oral surgery. *Case Rep Dent.* 2018;2018:9370212. doi:10.1155/2018/9370212
 30. Herman MC, Mak N, Geomini PM, et al. Is the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score associated with treatment outcome after endometrial ablation for heavy menstrual bleeding? A cohort study. *BJOG.* 2017;124(2):277-282. doi:10.1111/1471-0528.14434
 31. Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects-A systematic review. *Haemophilia.* 2020;26(2):216-227. doi:10.1111/hae.13927
 32. Orsini S, Noris P, Bury L, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2017;102(7):1192-1203. doi:10.3324/haematol.2016.160754
 33. Kulkarni B, Ghosh K, Shetty S. Second trimester prenatal diagnosis in Glanzmann's thrombasthenia. *Haemophilia.* 2016;22(2):e99-e100. doi:10.1111/hae.12865
 34. Soni P, Mantri S, Prabhudesai A, Patil R, Shanmukhaiah C, Shetty S. Triple jeopardy: a case of Glanzmann's thrombasthenia with anti-GPIIb-IIIa antibodies and HPA incompatibility resulting in stillbirth. *Thromb Res.* 2019;181:141-144. doi:10.1016/j.thromres.2019.07.022
 35. Rajpurkar M, Chitlur M, Recht M, Cooper DL. Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia: a review of the literature. *Haemophilia.* 2014;20(4):464-471. doi:10.1111/hae.12473
 36. Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, et al. The international, prospective Glanzmann thrombasthenia registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica.* 2015;100(8):1031-1037. doi:10.3324/haematol.2014.121475
 37. Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB, et al. The international, prospective Glanzmann thrombasthenia registry: treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica.* 2015;100(8):1038-1044. doi:10.3324/haematol.2014.121384
 38. Nordisk N, Inc. NovoSeven® RT, coagulation factor VIIa (Recombinant) [інструкція до препарату].
 39. Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New Insights Into the Treatment of Glanzmann thrombasthenia. *Transfus Med Rev.* 2016;30(2):92-99. DOI: 10.1016/j.tmr.2016.01.001
 40. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 2017;129(11):1538-1547. doi:10.1182/blood-2016-10-739656
 41. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussell JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;5: CD004226. doi:10.1002/14651858.CD004226.pub3
 42. Poon MC. The Use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Thromb Haemost.* 2021;121(3):332-340. doi:10.1055/s-0040-1718373
 43. Ramzi M, Dehghani M, Haghight S, Nejad HH. Stem cell transplant in severe Glanzmann thrombasthenia in an adult patient. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(6):688-690. doi:10.6002/ect.2014.0165
 44. Fang J, Jensen ES, Boudreaux MK, et al. Platelet gene therapy improves hemostatic function for integrin α IIb β 3-deficient dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9583-9588. doi:10.1073/pnas.1016394108
 45. Sullivan SK, Mills JA, Koukouritaki SB, et al. High-level transgene expression in induced pluripotent stem cell-derived megakaryocytes: correction of Glanzmann thrombasthenia. *Blood.* 2014;123(5):753-757. doi:10.1182/blood-2013-10-530725
 46. Greinacher A, Eekels JJM. Simplifying the diagnosis of inherited platelet disorders? The new tools do not make it easier. *Blood.* 2019;133(23):2478-2483. DOI: 10.1182/blood-2019-01-852350
 47. Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M, et al. Fundamentals for a systematic approach to mild and inherited bleeding disorders: An EHA consensus report. *Hemasphere.* 2019;3(5):e286. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000286

СОБКО Р.Ю., КОВАЛЁВ М.А., ДОРОШ О.И., ФЕСЕНКО У.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБАСТЕНИИ ГЛАНЦМАНА И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме. Описан клинический случай тяжелого кровотечения из лунок удаленных зубов у 9-летней девочки с тромбастенией Гланцмана. Описаны литературные данные касательно диагностики и ведения таких пациентов. Авторы подчеркивают, что в лечении таких пациентов иногда приходится принимать неординарные решения, которые могут спасти жизнь пациента. В данном случае было проведено прямое переливание крови.

Ключевые слова: тромбастения Гланцмана, кровотечение, переливание крови, дети.

SOBKO R.YU., KOVALOV M., DOROSH O.I., FESENKO U.A.

CASE REPORT OF GLANZMAN'S THROMBASTHENIA AND LITERATURE REVIEW

Abstract. A clinical case of severe bleeding from the wells of extracted teeth in a 9-year-old girl with Glanzman's thrombasthenia is reported. Literature data on diagnosis and management of such patients are given. The authors emphasize that in the treatment of such patients sometimes it is necessary to make extraordinary decisions that can save the patient's life. In this case, a direct blood transfusion was performed.

Key words: Glanzman's thrombasthenia, bleeding, blood transfusion, children.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Собко Р.Ю. – лікування пацієнтки, виконання прямого переливання крові

Ковальов М.О. – лікування пацієнтки, описання клінічного випадку

Дорош О.І. – гематологічний менеджмент пацієнтки

Фесенко У.А. – аналіз літератури, оформлення статті