

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Krešėjimo sutrikimai tarp paauglių pacienčių, sergančių menoragija ir anemija

Coagulation Disorders among Adolescent Females with Menorrhagia and Anemia

Agnė Morkūnaitė VI kursas, 10 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

doc. dr. Sonata Šaulytė Trakymienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2024-05-10

agne.morkunaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY	4
SANTRUMPOS	5
ĮVADAS.....	5
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	7
TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	7
REZULTATAI.....	9
DISKUSIJA	15
IŠVADOS	20
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	20
LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	21
PRIEDAI	24

SANTRAUKA

Darbo autorius: Agnė Morkūnaitė.

Darbo vadovas: doc. dr. Sonata Šaulytė Trakymienė.

Darbo pavadinimas: Krešėjimo sutrikimai tarp paauglių pacienčių, sergančių menoragija ir anemija.

Darbo tikslas. Išanalizuoti ir nustatyti vaikų onkohematologijos skyriaus pacienčių, sergančių menoragija ir anemija, įgimtų krešėjimo sutrikimų dažnį.

Metodika. Retrospektyviai išanalizuotos pacientės, sergančios menoragija ir anemija, hospitalizuotos ir gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų onkohematologijos skyriuje. Analizei atrinkti duomenys: pacienčių amžius hospitalizacijos metu, menarchės amžius, menstruacijų anamnezė, kito pobūdžio asmeninė kraujavimo anamnezė, šeiminė kraujavimo anamnezė, taikytas gydymas. Analizuoti laboratorinių tyrimų rezultatai - hemoglobinas, trombocitų skaičius, feritino koncentracija, aktyvinto dalinio tromboplastino laikas, protrombino laikas, fibrinogeno koncentracija, VIII krešėjimo faktoriaus koncentracija, von Willebrand faktoriaus antigenas kraujo plazmoje (vWF:Ag), von Willebrand faktoriaus aktyvumas (vWF:Ac), trombocitų funkcijos tyrimai.

Rezultatai. Įgimtas krešėjimo sutrikimas nustatytas 4 pacientėms, t.y. 17% tiriamųjų. Struktūrizuotas menoragijos vertinimas atliktas tik vienai pacientei iš visų tiriamųjų. Tik trečdaliui pacienčių (33%) buvo surinkta informacija apie kitą kraujavimo simptomatiką, pasireiškusią nuo gimimo. Šeimos kraujavimo fenotipas neįvertintas beveik pusei tiriamųjų. Atrankiniai krešėjimo tyrimai atlikti 96% tiriamųjų ir net trečdaliui jų hemostazės patologija eksliuduota nenustačius pakitimų. Patikra dėl dažniausio įgimto krešėjimo sutrikimo atlikta 56% tiriamųjų, pakartotinas ištyrimas tik 31%. Pusei tiriamųjų buvo nustatyta sunkaus laipsnio anemija. Hormonų terapija buvo dažniausias hemostazinis menoragijos gydymas. Net 58% tiriamųjų geležies stokos anemija veiksmingai koreguota skiriant intraveninę geležį.

Išvados. Standartizuotas ir objektyvus menoragijos bei asmeninis ir šeimos kraujavimo fenotipo vertinimas klinikinėje praktikoje naudojami retai. Hemostazinė menoragijos priežastis dažniausiai eksliuduoja atlikus atrankinius krešėjimo tyrimus, tačiau dažnai tai yra klaidingai neigiamas įvertinimas. Apibendrinant galima teigti, kad reikalingas standartizuotas paauglių, sergančių menoragija, kraujavimo ir laboratorinio fenotipo įvertinimas.

RAKTAŽODŽIAI: menoragija, įgimti krešėjimo sutrikimai, von Willebrand liga, FVII stoka, kokybiniai trombocitų pakitimai

SUMMARY

Author: Agnė Morkūnaitė.

Scientific supervisor: doc. dr. Sonata Šaulytė Trakymienė.

Title: Coagulation Disorders among Adolescent Females with Menorrhagia and Anemia.

Objective: To analyze and determine the frequency of inherited coagulation disorders in adolescent patients with menorrhagia and anemia treated in the Children's Oncohematology Department.

Methods: This retrospective study reviewed adolescent patients diagnosed with menorrhagia and anemia who were treated at the Vilnius University Hospital Santaros Clinics' Children's Oncohematology Department. Data collected for analysis included the patients' demographics, menstrual history, personal and family bleeding history, and treatments administered. Laboratory evaluations included clinical, biochemical and coagulation tests.

Results: Inherited coagulation disorders were identified in 17% of the patients. Structured assessment of menorrhagia was conducted for only one patient. Information about additional bleeding symptoms was collected for only a third of the patients (33%). Family bleeding phenotypes were not assessed in 46% of the cases. Screening coagulation tests were performed on 96% of the patients, with a third definitively ruled out for a hemostatic disorder. Testing for common inherited coagulation disorders was carried out in 56% of the patients, with a repeat assessment in only 31%. Severe anemia was diagnosed in half of the patients. Hormone therapy was the most commonly used hemostatic treatment for menorrhagia, and 58% of the patients had their iron deficiency anemia effectively treated with intravenous iron.

Conclusions: Standardized and objective assessments of menorrhagia as well as personal and family bleeding history are rarely used in clinical practice. The hemostatic cause of menorrhagia is often excluded with initial screening tests, although such evaluations frequently yield falsely negative results. This highlights the need for standardized evaluation of bleeding and laboratory phenotypes in adolescents with menorrhagia.

KEYWORDS: menorrhagia, congenital bleeding disorders, von Willebrand disease, FVII deficiency, qualitative platelet disorders

SANTRUMPOS

AKT – atrankiniai krešėjimo tyrimai

ADTL – aktyvinto dalinio tromboplastino laikas

BKT – bendraklinikinis kraujo tyrimas

EMT – eritrocitų masės transfuzija

FVIII – VIII kraujo plazmos krešėjimo faktorius

GMK – gausus menstruacinis kraujavimas

GSA – geležies stokos anemija

HgB – hemoglobinas

ISTH-BAT - International Society on Thrombosis and Haemostasis/Scientific and Standardization Committee Bleeding Assessment Tool

ĮKS – įgimti krešėjimo sutrikimai

NKS – naujos kartos sekoskaita

PBAC – Pictorial Bleeding Assessment Chart

PLT – trombocitai

SPA – protrombino laikas

VRITS – vaikų reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius

VOHS – Vaikų onkohematologijos skyrius

VUL SK – Vilniaus Universiteto Santaros klinikos

vWF – von Willebrand faktorius

vWL – von Willebrand liga

ĮVADAS

Menoragija, arba gausus menstruacinis kraujavimas (GMK), yra dažna problema paauglių mergaičių populiacijoje, su kuria susiduria iki 40% paauglių [1]. Pagrindinė priežastis yra pagumburio-hipofizės-kiaušidžių ašies nebrandumas [2], sukiantis anovuliacinius ciklus, tačiau menoragija taip pat gali būti pirmas ir kartais vienintelis įgimto krešėjimo sutrikimo (ĮKS) požymis [3]. Iki šiol atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad krešėjimo sutrikimai gali būti diagnozuojami nuo 10 iki 62% paauglių mergaičių, kurioms nustatoma menoragija [4–8]. Dažniausiai diagnozuojami kraujavimo sutrikimai, sukiantys menoragiją, yra von Willebrand liga (vWL) ir trombocitų funkcijos sutrikimai [9,10]. Rečiau pasitaiko kitų krešėjimo faktorių stoka ir fibrinolizės sutrikimai. vWL yra dažniausias ĮKS, kuriuo serga iki 1% populiacijos [9], tačiau dėl įvairaus sunkumo

klinikinės išraiškos, šis sutrikimas yra retai pastebimas ir diagnozuojamas. vWL yra dažniau nustatoma moterims dėl joms būdingo unikalios kraujavimo simptomo – menoragijos, kuri pasireiškia iki 90% pacienčių, sergančių vWL [11].

Pastaraisiais metais vis daugiau atkreipiama dėmesio į su lytimi susijusias ĮKS problemas. Naujausi tyrimai rodo, kad mergaičių ir moterų ĮKS diagnostika gali užtrukti iki 11 metų skaičiuojant nuo pirmų kraujavimo simptomų atsiradimo [12]. Tai siejama su fiziologiniu lyčiai specifiniu kraujavimu, tokiu kaip menoragija, kuriam teikiamas nepakankamas prioritetas ir kuris dažnai lieka netinkamai įvertintas tiek įvairių sričių sveikatos priežiūros specialistų, tiek ir pačių pacienčių, patiriančių GMK.

Menstruacijos apibrėžiamos kaip menoragija, kai vieno ciklo metu netenkamo kraujo kiekis viršija 80 mL [13]. Tokį kiekybinį menstruacijų vertinimą sunku pritaikyti kliniškai, nes tiksliai apskaičiuoti netenkamo kraujo kiekį yra sudėtinga [14]. Egzistuoja ir vaizdinė menstruacijų vertinimo lentelė (angl. Pictorial Bleeding Assessment Chart, PBAC). PBAC yra pusiau objektyvus kiekybinis menstruacijų vertinimo būdas, kurį naudojant pacientės žymi panaudotų higieninių priemonių kiekį ir vizualiai vertina jose esantį kraujo kiekį. Nors šis metodas yra plačiai naudojamas moterų populiacijoje, duomenų, vertinančių PBAC pritaikomumą paauglių menstruacijoms, nėra pakankamai [15]. Kitas, kiek paprastesnis, tačiau struktūrizuotas menstruacijų vertinimas gali būti naudojant taisyklę „7-2-1“, kuri leidžia įvertinti menstruacijų trukmę, higienos priemonių keitimo dažnį ir krešulių susidarymą. Be menoragiją vertinančių instrumentų, siekiant objektyviai įvertinti paciento kraujavimo fenotipą, sukurtas specializuotas kraujavimo vertinimo klausimynas (angl. bleeding assessment tool, BAT) [16] kuriuo remiantis nustatomas kraujavimo balas, padedantis atskirti normalų nuo patologinio kraujavimo ir pasirinkti tolesnių laboratorinių tyrimų poreikį. Šis klausimynas naudingas ne tik objektyviai vertinant menoragiją, bet ir kitus kraujavimo požymius, galinčius pasireikšti mergaitei ar moteriai, sergančiai ĮKS.

Nepaisant to, kad GMK paauglėms mergaitėms sukelia emocinį stresą ir fizinį diskomfortą, menoragija, sukelta ĮKS, taip pat gali turėti rimtų pasekmių sveikatai. Viena iš dažniausių negydomos arba netinkamai gydomos menoragijos komplikacijų yra geležies stoka su ar be anemijos. Sunkesniais atvejais, pacientės gali būti hospitalizuojamos ir gydomos skiriant eritrocitų masės transfuziją (EMT). Paauglystėje nediagnozuoti ĮKS vėliau gali sukelti kraujavimą gimdymo ar pogimdyviniu laikotarpiu ar kraujavimo komplikacijas po chirurginių intervencijų.

Ankstyva ĮKS, dažnai prasidedančių menoragija po menarchės, diagnostika yra ypatingai svarbi siekiant optimalaus menoragijos gydymo bei norint išvengti kitų kraujavimo komplikacijų. Duomenų apie tai, kaip paauglės pacientės, kurioms yra nustatoma menoragija, yra tiriamos ir kiek iš jų yra diagnozuojami ĮKS, Lietuvoje nėra. Ši retrospektyvinė analizė skirta nustatyti ir įvertinti

dažniausius krešėjimo sutrikimus pacientėms, sergančioms menoragija ir anemija. Šios analizės tikslas yra atkreipti dėmesį į poreikį tinkamai vertinti paauglių menoragijos riziką, laiku diagnozuoti ĮKS ir veiksmingai gydyti menoragiją bei su ja susijusias komplikacijas.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: išanalizuoti krešėjimo sutrikimus pacientėms, sergančioms menoragija ir anemija.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti dažniausių įgimtų krešėjimo sutrikimų dažnį ir tipą.
2. Įvertinti asmeninį ir šeimos kraujavimo fenotipą.
3. Išanalizuoti hemostazės ištyrimą.
4. Įvertinti taikytą gydymą.
5. Parengti praktines rekomendacijas.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Į retrospektyvinį kohortinį tyrimą įtrauktos pacientės, sergančios menoragija ir anemija, dėl kurios buvo hospitalizuotos ir gydytos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Vaikų onkohematologijos skyriuje (VOHS) nuo 2021-01-01 iki 2023-12-31 m. Tyrimui atlikti buvo gautas Bioetikos komiteto leidimas, Nr. 2022/5-1436-908.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai: klinikinė diagnozė pagal TLK-10 diagnozės kodus: D50.0, D62, D50.8, D50.9, D64.9; moteriška lytis; amžius po menarchės iki 18 metų; teigiama menoragijos anamnezė. Analizei atrinkti duomenys: pacienčių amžius hospitalizacijos VOHS metu, menarchės amžius, menstruacijų anamnezė, kito pobūdžio asmeninė kraujavimo anamnezė, šeiminė kraujavimo anamnezė, ginekologinės konsultacijos išvados, hospitalizacija ir gydymas vaikų reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje (VRITS), taikytas hemostazinis ir anemijos gydymas, tolesnis ambulatorinis ištyrimas ir stebėjimas po hospitalizacijos. Struktūrizuotas menoragijos vertinimas apibrėžtas pagal taisyklę „7-2-1“: kraujavimas trunkantis > 7 dienų, kai higieninius įklotus reikėjo keisti dažniau nei kas 2 valandas ir stebėti kraujo krešuliai, didesni nei 1 eur monetos dydžio. Teigiamas asmeninis ir šeimos kraujavimo fenotipas apibrėžtas, kai be ar kartu su menoragija nustatyti kiti kraujavimo simptomai: užsitęsęs kraujavimas po sužeidimo ir/arba chirurginių intervencijų, savaiminis kraujavimas iš nosies, užsitęsęs kraujavimas po odontologinių procedūrų ar kitokie kraujavimo simptomai.

Analizuoti laboratorinių tyrimų rezultatai - iš bendraklinikinio kraujo tyrimo (BKT): hemoglobinas (Hgb), trombocitų skaičius (PLT); iš biocheminių kraujo tyrimų: serumo feritino koncentracija, aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL), protrombino laikas (SPA), fibrinogeno koncentracija, VIII krešėjimo faktoriaus koncentracija kraujo plazmoje (FVIII), von Willebrand faktoriaus antigenas kraujo plazmoje (vWF:Ag), von Willebrand faktoriaus aktyvumas (vWF:Ac), kitų krešėjimo faktorių koncentracija kraujo plazmoje, trombocitų funkcijos tyrimai (COL/EPI, COL/ADP); iš genetinių tyrimų – naujos kartos sekoskaitos (NKS) atsakymas.

Anemija ir jos sunkumas vertintas pagal VUL SK pamatinių biologinių verčių intervalus (1 lentelė). Trombocitopenija vertinta, kai trombocitų skaičius buvo $< 150\ 000/\mu\text{l}$. Atrankiniai krešėjimo tyrimai (ADTL, SPA, fibrinogenas), trombocitų funkcijos tyrimai ir krešėjimo faktorių koncentracijos vertintos pagal VUL SK pamatinių biologinių verčių intervalus (2 lentelė). Geležies trūkumas apibrėžtas, kai feritino kiekis serume $\leq 20\ \text{mkg/l}$.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai: pacientės, sergančios onkologine liga, imunine trombocitopenija, aplazine anemija, vartojančios antikoaguliantus.

Atlikta išsami pacienčių, atitikusių įtraukimo į analizę kriterijus, elektroninės ligos istorijos duomenų analizė. Atskirai išanalizuoti ir aprašyti tiriamųjų, kurioms buvo diagnozuoti ĮKS, atvejai.

Surinkti duomenys buvo sukaupti duomenų bazėje *Microsoft Excel*. Statistinė analizė atlikta statistikos programų paketu IBM SPSS (*Statistical package for Social sciences*) programos 27 versija. Kiekybiniams duomenims aprašyti naudotas vidurkis, standartinis nuokrypis, mediana, maksimali ir minimali reikšmės, kokybiniai duomenys aprašyti pateikiant procentinę dalį. Gydomo intravenine geležimi efektyvumo vertinimui, atlikti šie statistiniai testai: Shapiro-Wilk (normalumas), Pirsono Chi-kvadratas (dažnių skirtumai), t-testas ir Vilkoksono testas (palyginimas prieš ir po). Reišmingais laikyti rezultatai, kurių $p < 0,05$.

1 lentelė. Hemoglobino pamatinių biologinių verčių intervalai VUL SK pagal amžiaus grupes ir anemijos sunkumo laipsniai pagal hemoglobino vertę

Amžiaus grupės	Hemoglobino pamatinių biologinių verčių intervalai VUL SK (g/L)
12-18 m.	120-145
6-12 m.	120-124
2-6 m.	110-135
6 mėn. – 2 m.	110-130
Anemijos laipsnis	Hemoglobino vertė g/L
Lengvo laipsnio anemija	90-110/120
Vidutinio laipsnio anemija	71-89
Sunkaus laipsnio anemija	≤ 70

2 lentelė. Atrankinių krešėjimo tyrimų, trombocitų funkcijos tyrimų ir krešėjimo faktorių pamatinių biologinių verčių intervalai VUL SK.

Krešėjimo/Trombocitų funkcijos tyrimai	Pamatinių biologinių verčių intervalai VUL SK
ADTL (silicio) (s)	vaikų 6-10 m. 31,8-43,7 vaikų 11-16 m 33,9-46,1
SPA (%)	70-130 (terapinis intervalas 15-26)
INR (Owren)	vaikų 6-10 m. 0,87-1,20 vaikų 11-16 m. 0,97-1,30
Fibrinogenas (Klauso) (g/L)	2-4
FVIII (%)	vaikų 11-16 m. 59-200
vWF:Ag (%)	50-160
vWF:Ac (aktyvumas) (%)	O kr.gr. : 46,3-145,6; A, B, AB kr.gr. : 61,4-179,1
Trombocitų funkcijos tyrimas (COL/EPI) (s)	82-150
Trombocitų funkcijos tyrimas (COL/ADP) (s)	62-100

Literatūros analizei naudoti literatūros šaltiniai ieškoti atliekant išplėstinę PubMed paiešką. Terminai „adolescents“, „young women“, „women“, „heavy menstrual bleeding“, „abnormal uterine bleeding“, „menorrhagia“ buvo susieti su „von Willebrand disease“, „platelet function defects“, „coagulation factor deficiency“. Taip pat buvo peržiūrėti svarbiausių apžvalginių straipsnių sąrašai ieškant kitų aktualių literatūros šaltinių, kurie nebuvo įtraukti į pirminę literatūros paiešką.

REZULTATAI

Tiriamųjų charakteristika

Nuo 2021 m.-01-01 iki 2023-12-31 m. VUL SK VOHS dėl anemijos buvo hospitalizuoti 78 pacientai iki 18 metų amžiaus. 24 iš jų buvo berniukai, todėl į tyrimą neįtraukti. Iš likusių 54 (69%) pacienčių 16 buvo atmesta, nes buvo iki menarchės. Dar 14 pacienčių nebuvo įtrauktos, nes joms nebuvo dokumentuotas gausus menstruacinis kraujavimas (menoragija). Į galutinę tyrimo analizę buvo įtrauktos 24 pacientės, kurių amžius buvo nuo 9 iki 17 metų. Vidutinis pacienčių amžius hospitalizacijos metu - 14 metų ir 5 mėnesiai ($SD \pm 22,02$ mėn.). Etninis susiskirstymas parodė, kad dvi paauglės buvo afrikiečių kilmės.

Laboratorinis ištyrimas

Bendraklinikiniai ir biocheminiai tyrimai

Pusei tiriamųjų (n=12) buvo nustatyta sunkaus laipsnio anemija, 25% (n=6) – vidutinio sunkumo ir 25% (n=6) lengvo laipsnio. Iš 24 tiriamųjų, 4 (17%) pacientės prieš hospitalizaciją VOHS buvo hospitalizuotos VRITS. Vidutinė tiriamųjų hemoglobino koncentracija buvo 74,6 g/L (SD ± 19,14). Vidutinė feritino koncentracija kraujo plazmoje – 9,2 mkg/l (SD ± 9,57). Vienai iš tirtų pacienčių feritino koncentracijos tyrimas nebuvo atliktas. Vienai pacientei (4%) hospitalizacijos metu buvo nustatyta trombocitopenija (PLT $51 \cdot 10^9/l$).

Krešėjimo tyrimai

Beveik visoms (96%, n=23) pacientėms, išskyrus vieną, buvo atlikti atrankiniai krešėjimo tyrimai (AKT): ADTL (s), SPA (%), fibrinogenas (g/L) – tik vienai tiriamajai rezultatas buvo nukrypęs nuo pamatinės biologinės vertės: SPA 51%. Specifinių krešėjimo tyrimų analizė parodė, kad apie pusė (n=13, 56%) pacienčių buvo tirtos dėl vWL hospitalizacijos metu ir 3 pacientės praėjus 3-4 sav. po hospitalizacijos. Nustatytas vidutinis vWF antigeno kiekis kraujo plazmoje (vWF:Ag) – 120% (SD ± 51,36). Vidutinis vWF aktyvumas (vWF:Ac) – 155%, (SD ± 60,52). Vidutinė FVIII koncentracija – 220% (SD ± 80,78). Iš pacienčių, kurioms buvo atlikti vWL atrankiniai tyrimai, tik 31% (n=5) iš jų buvo tirtos pakartotinai siekiant paneigti ar patvirtinti vWL diagnozę. Diagnostiniai atrankiniai trombocitų funkcijos tyrimai kartu su vWL atrankiniais tyrimais, kurie atlikti 16 tiriamųjų, buvo atlikti tik dviem pacientėms.

Pacienčių, kurioms nebuvo diagnozuotas ĮKS, ADTL ir vWF tyrimų rezultatai buvo ne tik atitinkantys pamatinės biologines vertes, bet ir jas viršijantys dėl kompensacinių aspektų kraujavimo ir anemijos metu (3 lentelė).

3 lentelė. Pacienčių, nesergančių ĮKS, hospitalizacijos metu atliktų AKT ir vWF rezultatų vertės

Pacientė (Nr.)	ADTL (silicio) (s)	FVIII (%)	vWF:Ag (%)	vWF:Ac (%)
1.	34,9	240	165	180,4
2.	33,4	138	64	71,5
3.	33,1	300	189	169,6
4.	32	158	118	158,3
5.	28,6	216	129	156,9
6.	29,7	337	235	259,0
7.	29,2	284	144	201,2
8.	28,6	280	172	210,4
9.	32,8	418	145	91

7 iš 23 dėl menoragijos ir anemijos hospitalizuotų pacienčių (30%) hemostazės ištyrimas įvertintas atlikus tik atrankinius krešėjimo tyrimus. Jų klinikiniai duomenys pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Duomenys apie pacientės, kurioms buvo atlikti tik atrankiniai krešėjimo tyrimai (n=7)

Pacientė (Nr.)	Anemijos laipsnis	Ar skirta EMT?	Ar gydyta VRITS?	Ar tinkamai įvertinta menoragija?	Šeiminė kraujavimo anamnezė	Kita kraujavimo simptomatika
1.	sunkus	taip	ne	ne	neigiama	nevertinta
2.	sunkus	taip	taip	ne	nevertinta	neigiama
3.	sunkus	taip	ne	ne	nevertinta	nevertinta
4.	sunkus	ne	ne	ne	nevertinta	nevertinta
5.	lengvas	ne	ne	ne	nevertinta	nevertinta

Menoragijos ir kraujavimo fenotipo vertinimas

Vidutinis menarchės amžius, nustatytas 18 pacienčių, buvo 11 metų ir 6 mėnesiai ($SD \pm 18$ mėn) (n=18). Menarchės amžiaus ribos: nuo 8 metų iki 14 metų. Apskaičiuotas vidutinis laikas nuo menarchės iki hospitalizacijos dėl menoragijos sukeltos anemijos: dveji metai ir vienas mėnuo ($SD \pm 20$ mėn). Struktūrizuotas menoragijos vertinimas pagal taisyklę 7-2-1 buvo atliktas tik vienai pacientei iš visų tiriamųjų. Likusių pacienčių menoragijos vertinimas dažniausiai apsiribojo menstruacijų dienų skaičiaus dokumentavimu bei pacienčių išsakytu subjektyviu kokybiniu menstruacijų gausumo vertinimu (t.y. pacientės teigė, kad jų menstruacijos yra gausios).

Tik trečdaliui pacienčių (33%, n=8) buvo surinkta informacija apie kitą kraujavimo simptomatiką, pasireiškusią nuo gimimo (pvz. epistaxis, lengvai atsirandančios mėlynės, kraujavimas po chirurginių intervencijų, kt.), likusių pacienčių medicininiuose dokumentuose kita kraujavimo

simptomatika nebuvo paminėta. Teigiama papildoma (be menoragijos) kraujavimo simptomatika nustatyta 3 iš 8 (38%) apklaustųjų, kurioms buvo įvertintas kraujavimo fenotipas.

Vertinant šeimos kraujavimo fenotipą, beveik pusės (46%, n=11) tiriamųjų šeiminė kraujavimo anamnezė nebuvo įvertinta. Iš likusių pacienčių, kurioms šeiminė anamnezė buvo vertinta, 54% (7/13) nustatyta teigiama šeiminė kraujavimo anamnezė.

Įgimti krešėjimo sutrikimai

ĮKS diagnozuotas 4 pacientėms, t.y. 17% tiriamųjų. Vienai iš jų (25%) nustatyta teigiama kita kraujavimo simptomatika ir 75% (3/4, n=3) šeiminė kraujavimo anamnezė buvo teigiama. Dviem pacientėms (50%), kurioms diagnozuotas ĮKS, menoragija buvo pirmasis ir vienintelis kraujavimo simptomas. Iš 17% pacienčių (n=4), kurios buvo hospitalizuotos VRITS, 50% (n=2) buvo pacientės, kurioms diagnozuotas ĮKS. Diagnozuoti šie ĮKS: I tipo von Willebrand liga (n=1), trombocitopatija (n=2) (heterozigotinis Bernard-Soulier sindromo variantas ir ANKRD26, ITGB3 ir TMPRSS6 pakitimai, lemiantys įgimtą trombocitopeniją/trombocitopatiją) ir lengva FVII stoka (n=1). Vidutinis menarchės amžius pacienčių, sergančių įgimta krešėjimo liga – 9 metai 7 mėnesiai (SD ± 21 mėn.). Vidutinis laikas nuo pirmų kraujavimo simptomų pasireiškimo iki diagnozės – 5 metai ir 4 mėnesiai (SD ± 4 m. 10 mėn.). 5 lentelėje pateikiami demografiniai, klinikiniai ir laboratoriniai tiriamųjų, kurioms diagnozuotas ĮKS, duomenys.

5 lentelė. Pacienčių, sergančių įgimtais krešėjimo sutrikimais, amžius, laboratorių tyrimų vertės ir nustatytos diagnozės pavadinimas.

Pacientė (Nr.) ir diagnozė	Amžius (metai)	HgB (g/L)	Feritinas (mkg/l)	PLT (*10 ⁹ /l)	TFT* COL/ EPI (s)	TFT* COL/ ADP (s)	FVIII (%)	vWF:Ag (%)	vWF:Ac (%)
1. Trombocitopatija (heterozigotinis Bernard-Soulier sindromo variantas)	9	100	26,59	177	120	83	149	124	149,3
2. lengva FVII stoka	14	112	28,27	220	110	nevertinta	156	91	96,2
3. ANKRD26, ITGB3 ir Tmprss6 pakitimai, lemiantys įgimtą trombocitopeniją / trombocitopatiją	15	42	6,28	51	194	130	193	337	210
4. I tipo von Willebrand liga	16	93	5,87	332	>285	>272	42	19	15,4

*TFT – trombocitų funkcijos tyrimai

Įgimtų krešėjimo sutrikimų diagnostinio kelio ypatumai (žr. 5 lentelė)

Pacientė Nr. 1. Pacientė, kuriai buvo nustatytas heterozigotinis Bernard-Soulier sindromo variantas, antrųjų gausiai pasireiškusių menstruacijų metu buvo hospitalizuota VOHS. Nors iš pradžių jai buvo nustatyta lengvo laipsnio anemija, dėl menoragijos stebėtas ženklus hemoglobino sumažėjimas iki sunkaus laipsnio anemijos, todėl pacientei prireikė EMT. Atlikti AKT ir FVII nustatyti pamatinių biologinių verčių ribose. Dėl ankstyvos brandos (prasidėjo nuo 8m.) bei negalint atmesti krešėjimo patologijos, pacientė buvo konsultuota gydytojo genetiko; daugiau specifinių krešėjimo tyrimų iki genetinio ištyrimo nebuvo atlikta. Gavus genetinio tyrimo rezultatus, buvo patikslintas klinikinis ir laboratorinis fenotipas. Menoragija šiai pacientei buvo pirmas ir vienintelis kraujavimo simptomas. Galutinė diagnozė buvo nustatyta po vienerių metų ir dviejų mėnesių, gavus genetinio tyrimo rezultatą.

Pacientė Nr. 2. Lengva FVII stoka sergančios pacientės ligos istorija prasidėjo nuo aštuonerių metų, kai jai prasidėjo ankstyvas lytinis brendimas ir vargino labai gausios menstruacijos bei pastovus ir didelis bendras silpnumas. Nuo 2017-03 iki 2019-03 mergaitė buvo pakartotinai tirta vaikų onkohematologo negalint atmesti įgimtos koagulopatijos. Pacientei atliktuose AKT stebėtas SPA saikus sumažėjimas, o FVII sumažėjimas laikytas kliniškai nereikšmingu (60%). Kiti atlikti krešėjimo faktoriai (FXIII, FX, FXI, FIX) buvo be pakitimų. Svarbu paminėti, kad pacientės šeimos

anamnezė kraujavimo aspektu buvo teigiama: pacientės mamą taip pat vargino gausios menstruacijos. Diagnozė patvirtinta po septynerių metų atlikus NKS.

Pacientė Nr. 3. Tamsios odos fenotipo pacientė, kurios abu tėvai kilę iš Etiopijos, buvo hospitalizuota į VRITS dėl sunkaus laipsnio anemijos ir trombocitopenijos. Atlikti AKT – be pakitimų, vWL eksliuduota du kartus atliktus diagnostinius tyrimus. Trombocitų funkcijos tyrimai buvo be nukrypimų nuo pamatinių biologinių verčių. Negalint atmesti ĮKS, pacientei buvo atliktas NKS tyrimas, kuris nustatė įgimtą trombocitopeniją/trombocitopatiją lemiančius ANKRD26, ITGB3 ir TMPRSS6 genų variantus.

Pacientė Nr. 4. Pacientė, kuriai diagnozuota I tipo vWL, dėl menoragijos ir jų sukeltos sunkaus laipsnio anemijos buvo hospitalizuota VRITS, kuriame jai buvo taikytas gydymas EMT. AKT buvo pamatinių biologinių verčių ribose, todėl pacientė toliau netirta. Jai paskirta hormonų terapija, kuri sumažino menoragiją, tačiau nutraukus hormonų terapiją, gausus menstruacinis kraujavimas kartojo kartą su persistuojančia geležies stokos anemija. Pacientė po daugiau nei metų pakartotinai konsultuota v. onkohematologo. Įvertinus jos asmeninį ir šeimos kraujavimo fenotipą, paaiškėjo, kad mergaitei nuo vaikystės lengvai atsirasdavo echimozės, pacientės mamai ir močiutei nuo paauglystės būdingos gausios mėnesinės, o tėčiui paauglystėje stebėtas vienas gausaus kraujavimo iš nosies epizodas, dėl kurio jis buvo hospitalizuotas ligoninėje. Pacientei kelis kartus atlikti AKT buvo pamatinių biologinių verčių ribose, tačiau išreikšta asmeninė kraujavimo simptomatika ir teigiama šeimtinė anamnezė lėmė tolesnį pacientės specifinį ištyrimą, kurio metu ir buvo diagnozuotas dažniausias ĮKS, vWL.

Gydymas

Anemijos gydymas

38% (n=9) visų tirtų pacienčių hospitalizacijos metu buvo skirta EMT, 22% iš jų (2/9), po anemijos korekcijos, papildomai skirta intraveninė geležis. Dviem trečdaliams pacienčių (67%, 6/9) kartu su EMT, buvo skirta peroralinė geležis. Vienai pacientei hospitalizacijos metu buvo taikytas kombinuotas gydymas intravenine, peroraline geležimis ir EMT.

Iš visų tirtų pacienčių, 58% (n=14) buvo skirtas gydymas intravenine geležimi: iš viso atliktos 23 intraveninės infuzijos skiriant mažos molekulinės masės dekstraną (angl. LMWD) (36 %, 5 pacientėms) ir geležies izomaltozidą (angl. ISS) (64 %, 9 pacientėms). Intraveninės geležies dozės mediana – 800 mg [IQR 500-1000]. 86% pacienčių (n=12), gydytų intravenine geležimi (dviejų pacienčių (14%) atsakas į gydymą nevertintas dėl kartu skirtos EMT), lyginant su pradiniu vidutiniu retikulocitų hemoglobino kiekiu prieš infuziją (4 pg (SD 7,3)), praėjus 3-7 dienoms po infuzijos stebėtas reikšmingas padidėjimas (29,8 pg (SD 1,9), $p < 0,001$). Praėjus 4-6 savaitėms taip pat

stebėtas reikšmingas hemoglobino (99,2 (SD 26,8) vs 128,9 (SD 19,4) g/l, $p < 0,001$) ir serumo feritino (7,6 [IQR 3,3-16] vs 135,6 [IQR 75-157,1] $\mu\text{g/l}$, $p < 0,001$) padidėjimas (6 lentelė). Abiejų preparatų veiksmingumas buvo lygiavertis. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų nestebėta, tačiau vienai pacientei pasireiškė lengva reakcija į preparatą.

6 lentelė. Pacienčių, sergančių menoraginės kilmės geležies stokos anemija ($n=12$), vidutinės rodiklių vertės.

	Prieš IV geležies infuziją	Po IV geležies infuzijos	Skirtumas
RBC ($\cdot 10^{12}/\text{L}$)	4.25 \pm 1.02	4.52 \pm 0.52	0.42 \pm 0.84
Hemoglobinas (g/L)	99.21 \pm 26.78	128.89 \pm 19.39	29.33 \pm 19.56*
MCV (fL)	78.36 \pm 11.70	86.78 \pm 4.31	6.81 \pm 6.07*
MCH (pg)	21.37 \pm 7.33	29.82 \pm 1.95	7.87 \pm 5.94*
Retikulocitai ($\cdot 10^{12}/\text{L}$)	0.87 [0.70-1.16]	4.69 [2.65-5.39]	3.93
Feritinas ($\mu\text{g/L}$)	7.60 [3.30-16.13]	135.6 [75-157.10]	124.58*

* p-reikšmė: $<0,05$

Hemostazinis gydymas

Menoragijos gydymui 29% ($n=7$) pacienčių buvo skirta traneksamo rūgštis, 21% ($n=5$) – hormoniniai preparatai (Ethinylestradiolum/Dienogestum ir kt.). Kombinuotas gydymas traneksamo rūgštimi ir hormonais buvo taikytas tik dviem pacientėms (8%). Po hospitalizacijos, beveik pusei, t.y. 46% ($n=11$) pacienčių buvo pradėtas arba tęstas gydymas hormonais. 50% ($n=12$) pacienčių nebuvo taikytas menoragijos gydymas nei hospitalizacijos metu, nei po jos.

DISKUSIJA

Mūsų retrospektyvinė analizė parodė, kad ĮKS dažnis tarp paauglių, hospitalizuotų dėl anemijos ir menoragijos, buvo 17% ($n=4$). Įvairių publikuotų retrospektyvinių ir keleto prospektyvinių analizių duomenimis, ĮKS dažnis paauglėms, sergančioms menoragija, svyruoja nuo 10 iki 62% [7,9]. Nustatytas ĮKS dažnis mūsų tirtoje pacienčių kohortoje patenka į literatūroje nurodomus intervalus, tačiau yra beveik perpus mažesnis lyginant su daugumos kitų tyrimų, atliktų tretinio lygio ligoninės specializuotuose centruose, duomenimis, kur ĮKS dažnis siekia 40-50%. Kaip pavyzdį būtų galima pateikti Tasneem S. Alaqzam et al. retrospektyvinę analizę, kurioje 73 tiriamųjų imtyje nustatytas ĮKS dažnis siekė 46% [5]. Kitoje studijoje, iš 160 restropektyviai tirtų pacienčių,

nustatytų ĮKS dažnis buvo 16% – V. Rodriguez et al. teigia, kad mažesnę ĮKS dažnį galėjo lemti netinkamas kraujavimo simptomų dokumentavimas ir nestandartizuotas hemostazės vertinimas [6]. Prospektyviniame Ayesha Zia et al. tyrime, kuriame buvo taikytas sisteminis ir nuoseklus pacienčių ištyrimas, nustatytas ĮKS dažnis 200 paauglių imtyje sudarė 33% [8]. Dar vienoje prospektyvinėje studijoje, vertinusią nedidelę tiriamųjų paauglių imtį (n=25), diagnozuotų ĮKS dažnis siekė 44% [17]. Apžvelgus literatūros duomenis, galima teigti, kad mūsų analizėje nustatytas ĮKS dažnis yra neabejotinai mažesnis lyginant su kitų specializuotų centrų duomenimis.

Dažniausi ĮKS, galintys paauglėms pasireikšti menoragija, yra von Willebrand liga (iki 36%), trombocitų funkcijos sutrikimai (iki 44%), rečiau – kiti krešėjimo faktorių defektai (4-8%) [18]. Mūsų analizėje, iš keturių tiriamųjų, kurioms buvo diagnozuotas ĮKS, dviem pacientėms (50%) buvo nustatytas trombocitų funkcijos sutrikimas, vienai – vWL (25%) ir vienai (25%) – FVII trūkumas. Iš esmės tai atitinka kitų tyrimų duomenis, o dėl skirtingos tiriamųjų imties, ĮKS tipų pasiskirstymas pagal dažnį gali kiek skirtis. Neseniai atliktoje paauglių, hospitalizuotų dėl menoragijos ir anemijos, retrospektyvinėje analizėje nustatytas dažniausias ĮKS buvo trombocitų funkcijos sutrikimai (45%), o antroje vietoje – vWL (26%) [19]. Kitame retrospektyviniame tyrime nustatytas vWL dažnis buvo 36%, o trombocitų funkcijos patologija stebėta 10% pacienčių [5]. Minėtame Ayesha Zia et al. tyrime ketvirtadalį ĮKS sudarė vWL, 13,5% - trombocitų funkcijos sutrikimai ir tik dviem pacientėms iš 67 buvo diagnozuotas krešėjimo faktoriaus trūkumas [8]. Nors yra stebimas dažnio kintamumas tarp vWL ir trombocitų funkcijos sutrikimų, šie ĮKS išlieka dažniausi paauglėms, sergančioms menoragija.

Atliekant mergaičių, hospitalizuotų dėl anemijos, atranką į tyrimą pastebėta, kad didžiajai daliai (63%, n=24) tiriamuoju laikotarpiu VOHS hospitalizuotų pacienčių, buvo nustatytas GMK. Tačiau beveik visoms į analizę įtrauktoms pacientėms (96%) struktūrizuotas menstruacijų vertinimas nebuvo atliktas. Nepakankamai tiksliai vertinamos menstruacijos apsunkina tinkamą pacienčių atranką tolesniems diagnostiniams tyrimams, kadangi pačių pacienčių subjektyvus vertinimas gali lemti klaidingai neigiamą menoragijos diagnozę [20]. Paauglių mergaičių populiacijoje menoragija dažnai gali būti pirmas [12] ir vienintelis įgimto krešėjimo sutrikimo ĮKS simptomas [21] – tai pasitvirtino pusei šiame tyrime nustatytų ĮKS atvejų. Literatūros duomenimis, ĮKS sergančioms pacientėms menoragija yra dažniausias kraujavimo simptomas. Sergant vWL liga, menoragija pasireiškia net 70% pacienčių, o trombocitų funkcijos sutrikimus ar kitų krešėjimo faktorių trūkumus turinčioms pacientėms, menoragija pasireiškia daugiau nei 50% [22]. Todėl tinkamai surinkta ir objektyviai įvertinta menstruacijų anamnezė yra vienas svarbiausių rodiklių, padedantis įtarti ĮKS. Siekiant struktūrizuotai įvertinti menstruacijų gausumą, klinikinėje praktikoje galima taikyti taisyklę „7-2-1“ [23]. Pagal šią taisyklę, menstruacinis kraujavimas laikomas patologiniu, kai jis tęsiasi 7

dienas ir ilgiau, kai higienines priemones reikia keisti kas dvi valandas ar dažniau ir kai yra stebimi krešuliai, didesni nei 1 euro moneta. Be menoragijos, pacientėms gali pasireikšti ir kitų kraujavimo simptomų, į kuriuos ne visuomet atkreipiamas dėmesys. Kraujavimo klinikinio reikšmingumo vertinimui literatūroje siūloma naudoti standartizuotą kraujavimo vertinimo klausimyną ISTH-BAT [3]. 14 struktūrizuotų klausimų leidžia objektyviai ir kiekybiškai įvertinti galimus kraujavimo simptomus, o surinkta balų suma (kiekvienas klausimas vertinamas nuo 0 iki 4) padeda nustatyti ĮKS riziką. Mūsų atliktoje analizėje informacija apie kito pobūdžio nei menoragija kraujavimą ir šeiminių kraujavimo anamnezę didžiajai daliai tiriamųjų nebuvo įvertinta. Teigiama tiek asmeninė, tiek šeiminių kraujavimo anamnezė didina tikimybę, kad pacientė gali sirgti ĮKS [24], todėl tokios pacientės turi būti tiriamos toliau siekiant išsiaiškinti hemostazės patologiją. Išplėstinis tiek pacientės, tiek jos šeimos kraujavimo simptomų vertinimas padeda įvertinti, ar kraujavimas yra kliniškai reikšmingas, ir atsižvelgiant į tai interpretuoti AKT.

Visų, išskyrus vieną, tyrime analizuotų pacienčių AKT (ADTL, SPA ir fibrinogenas) nebuvo nukrypę nuo pamatinių biologinių verčių (vienai iš pacienčių galiausiai diagnozuotas ĮKS buvo įtartas dėl BKT stebėtos trombocitopenijos). Klinikinėje praktikoje neretai galvojama, kad esant nepakitusiems AKT, ĮKS įtarimas yra paneigiamas. Tačiau, tyrimų duomenimis, nepakitę AKT rezultatai negarantuoja ĮKS nebuvimo – pacientėms, sergančioms ĮKS, AKT dažnai gali būti normalūs [25]. Šių tyrimų neįtaurus yra galimas sergant tiek von Willebrand liga, tiek trombocitopatijomis, tiek kitais lengvais, tačiau kliniškai reikšmingais krešėjimo faktorių sutrikimais. Patvirtinus reikšmingą menoragiją struktūrizuotais vertinimo metodais, net ir esant nepakitusiems AKT, negalima atmesti ĮKS ir būtina atlikti tolesnį hemostazės sistemos ištyrimą. Net trečdaliui mūsų analizuotų pacienčių (30% n=7) hemostazės patologija buvo ekskliuduota atlikus tik AKT, tačiau net 3 iš 4 mūsų analizės pacienčių, kurioms buvo nustatytas ĮKS, AKT buvo nepakitę. Tik trečdaliui mūsų analizėje vertintų pacienčių, kurioms atlikti papildomi krešėjimo tyrimai, vWF rodiklių tyrimai buvo atlikti pakartotinai. Literatūroje pastebima, jog vWF, dėl jam būdingų ūmios fazės baltymo savybių, gali kisti priklausomai nuo organizmo būklės. Dėl kompensacinių mechanizmų vWF rodikliai gali būti padidėję esant aktyviam kraujavimui arba sunkiai anemijai [26]. Atliekant vWF tyrimus, ypač hospitalizacijos dėl geležies stokos anemijos metu, svarbu nepamiršti, kad rezultatai gali būti klaidingai neigiami ir turėtų būti kartojami po ūmios būklės stabilizavimosi [27]. Mūsų analizuoti atvejai, kuriems atrankiniai vWF tyrimai atlikti hospitalizacijos metu, taip pat patvirtino šių rodiklių suprafiziologines vertes. Nežiūrint kai kurių atliktų tyrimų rezultatų, rodančių, kad trombocitų funkcijos sutrikimas gali būti dažniausias ĮKS paauglėms, kurioms yra menoragija, mūsų analizė parodė, kad apie šią patologiją retai pagalvojama ieškant hemostazinės menoragijos priežasties.

Visoms pacientėms, kurios yra hospitalizuojamos dėl menoragijos, buvo nustatyta absoliuti geležies stoka, kuri yra visuotinė komplikacija nustatius menoragiją. Dėl menoragijos ir jos sukeltos GSA, svarbu paskirti simptominių ir anemiją koreguojantį gydymą. Kraujavimo stabdymui buvo skiriama hormonų ir/ar antifibrinolizininė terapija (traneksamo rūgštis). Mūsų atliktoje analizėje simptominiam menoragijos gydymui dažniausiai buvo skirta hormonų terapija (21% - hospitalizacijos metu, 46% - po hospitalizacijos buvo tęsiama arba pradėta). Panaši tendencija stebima ir Stella J. Van 't Klooster et al atliktame retrospektyviniame tyrime, kuriame kraujavimui stabdyti hormonai buvo skirti 56% paauglių [28]. Pusei į tyrimą įtrauktų pacienčių, dėl menoragijos sukulto geležies praradimo, išsivystė sunki GSA. Mažiau nei ketvirtadaliui, t.y. tik 2 iš 9 pacienčių, gavusių eritrocitų masės transfuziją, buvo taikytas gydymas intravenine geležimi. EMT gavusių pacienčių, papildomai skirta intraveninė geležis. Dviem trečdaliams pacienčių (67%, 6/9) kartu su eritrocitų masės transfuzija, buvo skirta peroralinė geležis. Egzistuoja klaidingas mąstymas, kad gydymui skirta EMT koreguoja ne tik audinių hipoksiją, bet ir anemiją bei geležies stoką. Kuomet yra absoliuti geležies stoka, organizme nevyksta eritropoezė. Donoriniuose eritrocituose esanti geležis eritropoezei gali būti panaudojama tik jiems suirus. Ir nors gautų eritrocitų gyvavimo trukmė yra trumpesnė nei organizme esančių eritrocitų, išsiskyrusią iš jų geležį naujų eritrocitų gamybai galima panaudoti tik vėliau, be to, toks geležies kiekis yra nepakankamas, norint pilnai atsatyti geležies atsargas [2]. Todėl EMT tėra laikina ūmios būklės korekcijos priemonė ir papildomas gydymas geležimi yra būtinas visais atvejais. EMT dažniausiai yra skiriama sunkios būklės pacientėms, todėl, dėl peroralinės geležies mažo biologinio prieinamumo bei sukeliamų šalutinių poveikių [29], siekiant greičiau koreguoti absoliučią geležies stoką ir sunkaus laipsnio anemiją [30], geriau yra skirti gydymą intravenine geležimi. Iki šiol buvo manyta, kad intraveninės geležies skyrimas pediatrijoms pacientams yra indikuotinas tik esant gyvybei grėsmingai situacijai ar sunkiai malabsorbcijai. Tačiau neseniai išleistų literatūros šaltinių duomenimis, naujos molekulinės sudėties geležies produktai, tokie kaip mažos molekulinės masės dekstras ir geležies izomaltozidas yra saugi ir efektyvi peroralinės geležies alternatyva vaikams [29,31]. Tai patvirtina ir mūsų gauti rezultatai, kuriuose stebėtas teigiamas, greitas ir saugus atsakas gydant geležies stoką.

Tyrimai rodo, kad ĮKS diagnozės nustatymas mergaitėms ir moterims yra uždelstas. Naujausių literatūros šaltinių duomenimis, vidutinis laikas nuo simptomų pradžios iki ĮKS nustatymo moterų populiacijoje yra $11,6 \pm 16,4$ metų [12]. Mūsų tyrime nustatyta vidutinė trukmė nuo pirmų kraujavimo simptomų iki diagnozės yra penkeri metai, kuri svyravo nuo vienerių metų ir dviejų mėnesių iki 11 metų ir 4 mėnesių. Retrospektyviniuose ir prospektyviniuose tyrimuose vyraujantis laikas nuo pirmųjų simptomų pradžios iki diagnozės paauglių imtyje yra ketveri metai [8,32]. Autoriai pabrėžia, kad ankstesnę diagnozę gali lemti struktūrizuotas ir sistemingas pacienčių vertinimas [8].

Vėlesnę ĮKS diagnozę mūsų tirtoje imtyje galėjo lemti keli faktoriai. Kadangi mergaitėms, sergančioms menoragija, dažniau pasireiškia lengvi krešėjimo sutrikimai (I tipo vWL, lengvos krešėjimo faktorių stokos), iki pirmo fiziologinio hemostazinės sistemos išbandymo - menstruacijų, kiti pasireiškiantys kraujavimo simptomai gali būti nepastebimi [11]. Kita priežastis, trukdantis savalaikiai ĮKS diagnostikai paauglėms mergaitėms, yra menstruacijų stigmatizavimas [33,34]. Tiek pačios mergaitės, tiek jų šeimos nariai ar net sveikatos priežiūros specialistai ne visuomet linkę išsamiai aptarti šį fiziologinį procesą. Taip pat, prasidėjus menstruacijoms, pacientės ne visuomet žino ir supranta, koks turėtų būti fiziologinis menstruacinis kraujavimas[35], o ir šeimoje esančių kitų moterų menstruacijų gausumo tendencijos gali būti laikomos klaidingai normaliomis. Savalaikę diagnostiką apsunkina ir laboratorinių tyrimų nejautrumas – nepakitę AKT dažnai gali maskuoti ĮKS. Be to, kiekviena ĮKS ligų grupė taip pat turi tam tikrus iššūkius, kurie gali apsunkinti diagnozės nustatymą. vWL ir trombocitopatijos yra labai heterogeniškos ligų grupės, kurių klinikinės išraiškos gali būti įvairios. Norint nustatyti kitus retus krešėjimo sutrikimus, reikia atlikti sudėtingą pakopinį tyrimą, o koreliacijos tarp kraujavimo simptomatikos ir laboratorinių tyrimų rezultatų neatitikimas [36] apsunkina gautų rezultatų interpretavimą. Siekiant anksčiau diagnozuoti ĮKS ir taip pagerinti sergančių paauglių gyvenimo kokybę bei potencialiai išvengti rizikų ateityje, būtina optimizuoti pacienčių atranką ir diagnostikos metodus.

Tyrimo trūkumai ir privalumai

Dėl nepakankamai gausios tiriamųjų imties, rezultatų vertinimas ir pritaikymas didesnės populiacijos kontekste yra limituotas. Kadangi anamnezės rinkimo metu informacija apie menstruacijas nebuvo renkama naudojant struktūrizuotas ir standartizuotas metodikas, išlieka tikimybė, kad į tyrimą nebuvo įtrauktos visos, įtraukimo kriterijus atitinkančios pacientės, dėl galimai netikslaus menstruacijų gausumo įvertinimo. Be to, neturint struktūrizuotai įvertintos anamnezės, dėl kartais pačių pacienčių klaidingai normalizuoto gausių menstruacijų vertinimo ir atvirkščiai, normalių menstruacijų vertinimo kaip gausios, registruota subjektyvi pacienčių informacija apie menstruacijas taip pat galėjo būti netiksli. Kadangi tyrimas atliktas retrospektyviai, gali būti, kad išsamesnė informacija apie pacienčių menstruacijų pobūdį, kitus kraujavimo simptomus bei šeiminę kraujavimo anamnezę buvo surinkta, tačiau neužregistruota paciento dokumentuose. Išlieka tikimybė, kad dėl šio dokumentuose užregistruotų duomenų nepilnumo, atrankos metu pacientės galėjo būti neteisingai įvertintos. Tai, kad kai kurioms pacientėms atlikti tik AKT, lėmė gydančio gydytojo apsisprendimas, ir tai galėjo lemti mažesnę nustatytą ĮKS dažnį mūsų tirtoje imtyje. Mūsų žiniomis, tai yra pirma retrospektyvinė analizė, siekianti įvertinti įgimtų krešėjimo sutrikimų dažnį tarp paauglių mergaičių, sergančių menoragija. Siekiant tiksliau nustatyti paauglių mergaičių ĮKS

dažnį, reikėtų atlikti didesnės imties paauglių analizę, apimančią ne tik kliniškai pačias sunkiausias paaugles, hospitalizuotas hematologijos ir ginekologijos skyriuose, bet ir ambulatorinėje grandyje konsultuojamas pacientės.

IŠVADOS

1. Įgimtų krešėjimo sutrikimų dažnis tarp paauglių mergaičių, gydytų stacionare dėl menoragijos ir anemijos, yra nedidelis (siekia 17%).

2. Standartizuotas ir objektyvus menoragijos bei asmeninis ir šeimos kraujavimo fenotipo vertinimas neatliekami.

3. Hemostazinė menoragijos priežastis dažniausiai eksliuduoja atlikus atrankinius krešėjimo tyrimus, tačiau dažnai tai yra klaidingai neigiamas įvertinimas.

4. Dažniausiai taikomas hemostazinis gydymas – hormonų terapija; anemijos korekcija skiriant IV geležį yra veiksmingas ir greitas geležies stokos korekcijos metodas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Menoragija yra pagrindinis, o kartais ir vienintelis klinikinis požymis, leidžiantis įtarti ĮKS paauglių mergaičių populiacijoje.

2. Pacienčių kraujavimo fenotipą vertinti struktūrizuoti:

a) Menoragijos vertinimui naudoti taisyklę „7-2-1“;

b) Kitus kraujavimo simptomus vertinti naudojant standartizuotą ISTH-BAT. Interpretuojant surinktą balų skaičių kraujavimas laikomas „nenormaliu“, kai surinkta balų suma yra 3 ir daugiau.

Sisteminis kraujavimo simptomų vertinimas ir registravimas padeda tinkamai interpretuoti krešėjimo tyrimus ir palengvina bei pagreitina tolesnių veiksmų pasirinkimus diagnozės link.

3. Esant klinikiniam ĮKS įtarimui, nepakitusių atrankinius krešėjimo tyrimus interpretuoti kaip kliniškai nereikšmingus ir visada atlikti pacienčių patikrą dėl dažniausių ĮKS:

a) vW ligos: FVIII, vWF:Ag, vWF:Ac*

b) trombocitopatijos: trombocitų funkcijos tyrimą (COL/EPI, COL/ADP)

4. Išliekant klinikiniam ĮKS įtarimui nežiūrint normalių hemostazės tyrimų, pacientę tirti pakartotinai ir siųsti genetiko konsultacijai dėl tolesnio hemostazės patologijos genetinio ištyrimo.

*N.B. esant ūiam kraujavimui, anemijai, vWF tyrimo rezultai gali būti klaidingai nepakitę dėl kompensacinio organizmo atsako į stresinę būklę, todėl tyrimus rekomenduojama kartoti mažiausiai du kartus.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Amos LE, Sherman AK, Carpenter SL. Diagnosis of Bleeding Disorders in Adolescents Hospitalized for Heavy Menstrual Bleeding. *TH Open*. 2022;6(3):e291. doi:10.1055/A-1892-1987
2. Powers JM, Stanek JR, Srivaths L, Haamid FW, O'Brien SH. Hematologic Considerations and Management of Adolescent Girls with Heavy Menstrual Bleeding and Anemia in US Children's Hospitals. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31(5):446-450. doi:10.1016/J.JPAG.2018.06.008
3. Jain S, Zhang S, Acosta M, Malone K, Kouides P, Zia A. Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2542-2550. doi:10.1111/JTH.14997
4. Sharma R, Johnson V, Pan A, et al. Assessment of rare bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2024;30(2):490-496. doi:10.1111/HAE.14961
5. Alaqzam TS, Stanley AC, Simpson PM, Flood VH, Menon S. Treatment Modalities in Adolescents Who Present with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31(5):451-458. doi:10.1016/J.JPAG.2018.02.130
6. Rodriguez V, Alme C, Killian JM, Weaver AL, Khan SP, Simmons PS. Bleeding disorders in adolescents with menorrhagia: an institutional experience. *Haemophilia*. 2013;19(2). doi:10.1111/HAE.12091
7. Jayasinghe Y, Moore P, Donath S, Campbell J, Monagle P, Grover S. Bleeding disorders in teenagers presenting with menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(5):439-443. doi:10.1111/J.1479-828X.2005.00470.X
8. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105(7):1969. doi:10.3324/HAEMATOL.2019.225656

9. Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia*. 2013;19(1):71-75. doi:10.1111/HAE.12012
10. O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(2):122-127. doi:10.1016/J.JPAG.2018.11.005
11. Corrales-Medina FF, Federici AB, Srivastava A, et al. A need to increase von Willebrand disease awareness: vwdtest.com - A global initiative to help address this gap. *Blood Rev*. 2023;58. doi:10.1016/J.BLRE.2022.101018
12. Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32. doi:10.1016/J.ECLINM.2021.100726
13. Fraser IS, Critchley HOD, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*. 2011;29(5):383-390. doi:10.1055/S-0031-1287662
14. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(6):e143-e146. doi:10.1097/AOG.0000000000001215
15. Sanchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a pediatric and adolescent gynecology population. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):479-484. doi:10.3109/08880018.2012.699165
16. Elbaz C, Sholzberg M. An illustrated review of bleeding assessment tools and common coagulation tests. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):761. doi:10.1002/RTH2.12339
17. Philipp CS, Faiz A, Bowling N, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(1):61-66. doi:10.1097/01.AOG.0000148889.15061.FB
18. James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(SUPPL. 5):160-167. doi:10.1111/J.1365-2516.2010.02315.X
19. Amos LE, Sherman AK, Carpenter SL. Diagnosis of Bleeding Disorders in Adolescents Hospitalized for Heavy Menstrual Bleeding. *TH Open*. 2022;6(3):e291. doi:10.1055/A-1892-1987
20. Warrilow G, Kirkham C, Ismail KM, Wyatt K, Dimmock P, O'Brien S. Quantification of menstrual blood loss. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2004;6(2):88-92. doi:10.1576/TOAG.6.2.88.26983

21. Maas DPMSM, Saes JL, Blijlevens NMA, et al. High prevalence of heavy menstrual bleeding in women with rare bleeding disorders in the Netherlands: retrospective data from the RBiN study. *J Thromb Haemost.* 2023;21(10):2726-2734. doi:10.1016/J.JTHA.2023.07.014
22. Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia.* 2019;25(3):468-474. doi:10.1111/HAE.13722
23. European Haemophilia Consortium (EHC). Accessed May 6, 2024. <https://www.ehc.eu/ehc-womens-committee-marks-2024-international-womens-day/>
24. James AH. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program.* 2016;2016(1):236. doi:10.1182/ASHEDUCATION-2016.1.236
25. James PD. Women and bleeding disorders: diagnostic challenges. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program.* 2020;2020(1):547. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2020000140
26. Baronciani L, Peyvandi F. How we make an accurate diagnosis of von Willebrand disease. *Thromb Res.* 2020;196:579-589. doi:10.1016/J.THROMRES.2019.07.010
27. Weyand AC, Kouides P, Malvar J, Jaffray J. Is $\geq 100\%$ the magic number to rule out the laboratory diagnosis of von Willebrand disease based on initial testing? *Am J Hematol.* 2021;96(11):E439-E441. doi:10.1002/AJH.26343
28. Van 't Klooster SJ, de Vaan A, van Leeuwen J, et al. Heavy menstrual bleeding in adolescents: incidence, diagnostics, and management practices in primary care. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(7). doi:10.1016/J.RPTH.2023.102229
29. Munro MG. Heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia: Framing the issue. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162 Suppl 2(S2):7-13. doi:10.1002/IJGO.14943
30. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201-225. doi:10.1007/S12325-020-01564-Y
31. Mantadakis E, Alexiadou S, Zikidou P. Parenteral Iron Therapy for Pediatric Patients. Published online 2024. doi:10.3390/hemato5010005
32. Srivaths L V., Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia.* 2018;24(1):63. doi:10.1111/HAE.13330

33. Djambas Khayat C, Gouider E, von Mackensen S, Abdul Kadir R. Heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 3:16-19. doi:10.1111/HAE.13888
34. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5(1):51-54. doi:10.1002/RTH2.12468
35. Grover S. Bleeding disorders and heavy menses in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(5):415-419. doi:10.1097/GCO.0B013E3282EFB6CF
36. Hermans C, Johnsen JM, Curry N. Women and girls with inherited bleeding disorders: Focus on haemophilia carriers and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2024;30 Suppl 3. doi:10.1111/HAE.14983

PRIEDAI

TEZĖS IR PRANEŠIMAI BAIGIAMOJO DARBO TEMA

1. Morkunaite A., Saulyte-Trakymiene S. **„Evaluation of intravenous iron therapy effectiveness in paediatric female patients with menorrhagia“**. NOPHO/NOBOS annual meeting 2024. 3-6 May, Tallinn, Estonia. Poster presentation.
2. Morkunaite A., Saulyte-Trakymiene S. **„A Rare Familial GP1BA Variant Causing Autosomal Dominant Bernard-Soulier Syndrome “**. 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis to be held in Bangkok, Thailand from June 22 – 26, 2024. Accepted as poster presentation.

BIOETIKOS LEIDIMAS



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2022 05 10 Nr. 2022/5-1436-908

Tyrimo pavadinimas:

Pacientų, sergančių kraujo, onkologinėmis (onkohematologinėmis) ir imuninės sistemos ligomis, išeičių vertinimas

Protokolo Nr.: Onko-Hemo-2021

Versija: 2.0

Data: 2022 05 02

Informuoto asmens sutikimo forma: 2.0 (tėvams/globėjams)
2022 05 02
2.0 (pritarimas 12-17 metų vaikams ir paaugliams)
2022 05 02

Pagrindinis tyrėjas: **Ignė Kairienė**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2030 05**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2022 m. gegužės 10 d. sprendimu (protokolas Nr. 2022/5)

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtiek@jmc.vu.lt