

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
РЕДКИХ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ:
НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА
ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II, VII, X**

Рекомендации утверждены
на IV Конгрессе гематологов России
(апрель 2018)

Коллектив авторов под руководством академика В.Г. Савченко

Авторы:

Зозуля Н.И.¹, Кумскова М.А.¹, Свирин П.В.²

Эксперты:

Андреева Т.А.³, Давыдкин И.Л.⁴, Мамаев А.Н.⁵, Момот А.П.⁵, Петров В.Ю.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва.

²ГБУЗ Морозовской Детской городской клинической больницы ДЗМ г. Москвы

³ГБУЗ «Городская поликлиника №37», г. Санкт-Петербург

⁴Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

⁵Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018).

Список сокращений

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

АИКК - антиингибиторный коагулянтный комплекс

ВК – время кровотечений

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КПК – концентрат протромбинового комплекса

МКБ-10 – международная классификация болезней 10

МНН – международное непатентованное наименование

МРТ - магнитно-резонансная томография

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПВ - протромбиновое время

РНСК – редкие нарушения свертывания крови

СЗП - свежесамороженная плазма

ТФ - тканевой фактор

ТВ - тромбиновое время

ЦНС - центральная нервная система

FII - фактор свертывания крови II

FVII - фактор свертывания крови VII

FVIII - фактор свертывания крови VIII

FIX - фактор свертывания крови IX

FХ - фактор свертывания крови X

ISTH - Международное Общество по Тромбозу и Гемостазу

PFA – анализатор функции тромбоцитов (platelet function analyzer)

rFVIIa - рекомбинантный фактор свертывания крови VII активированный

vWF- фактор Виллебранда

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	5
2. Классификация	6
3. Клинические признаки	7
4. Диагностика	8
5. Лечение	10
6. Реабилитация	15
7. Стоматологическая помощь	15
8. Диспансерное наблюдение	15
9. Особенности у РНСК у детей	16
10. Ведение пациенток с РНСК во время беременности и родов	16
11. Вакцинация	17
12. Нежелательная медикаментозная терапия	18
13. Проведение лабораторных исследований	18
14. Обучение пациентов и членов их семей	18
15. Алгоритм ведения пациентов с РНСК	20
16. Информация для пациентов	21
17. Список литературы	24

Введение

К редким нарушениям свертывания крови (РНСК) относят моногенные коагулопатии, вызванные дефицитом плазменных белков, участвующих в гемостазе, не относящиеся к болезни Виллебранда и гемофилии А или В. РНСК включают наследственные дефициты или аномалии фибриногена, протромбина (фактора II), факторов свертывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII. Все эти нарушения в подавляющем большинстве случаев приводят к нарушениям формирования фибрина.

Причинами развития РНСК является, как правило, рецессивное наследование уникального нарушения или редких нуклеотидных изменений в генах, кодирующих коагуляционные факторы, или в белках, необходимых для посттрансляционных модификаций данных факторов. РНСК наиболее распространены в этнических группах, в которых приняты близкородственные браки, вследствие большей вероятности гомозиготного носительства дефекта гена.

Опубликованные описания РНСК до недавнего времени исторически состояли из исследований случай-контроль или малочисленных когортных исследований. Однако, в течение последних 10 лет появилось несколько специфических регистров (European Network of Rare Bleeding Disorders, Peyvandi et al, 2012; the North American Rare Bleeding Registry, Acharya et al, 2004; RCD-Registries: Herrmann et al, 2006, 2009; Ivaskevicius et al, 2007; Bernardi et al, 2009), позволивших улучшить понимание РНСК. Создание международной базы РНСК способствовало определению четких лабораторных критериев тяжести большинства РНСК, которые были разработаны под эгидой Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу (ISTH) в 2012 году.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови II (гипопротромбинемия)

- геморрагическое заболевание, характеризующееся снижением активности протромбина в плазме, возникающим вследствие генетических дефектов, обуславливающих количественные (гипопротромбинемия) или качественные (диспротромбинемия) нарушения фактора свертывания крови II (FII). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность в большинстве стран составляет 1:2 000 000.

FII — это гликопротеид, который образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием активированного фактора свертывания X (FXa) в иницирующей фазе коагуляционного каскада и протромбиназного комплекса (фаза амплификации) протромбин превращается в тромбин. Тромбин, в свою очередь, активирует другие плазменные факторы свертывания и тромбоциты с конечным формированием фибринового сгустка. Кроме того, тромбин участвует в активации ингибиторов свертывания и в регуляции фибринолиза.

Дефицит FII обусловлен мутациями гена F2, кодирующего протромбин. Не существует прямой корреляции между генотипом F2 и фенотипом заболевания. Гемостатически достаточный уровень FII составляет около 40%. Период полувыведения FII — около 60 часов.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия) - геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора свертывания крови VII (FVII) в плазме. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность составляет 1:300 000—1:500 000.

Физиологическая роль FVII заключается в инициации процесса свертывания в зоне повреждения сосудистой стенки. В комплексе с тканевым фактором активированный FVII активирует FX и FIX, участвующие в генерации тромбина. Период полувыведения FVII составляет 4—6 часов, достаточный гемостатический уровень — не менее 10%. При тяжелых травмах клинически значимое кровотечение может развиваться при уровне FVII более 20%.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови X - геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного количественного или качественного дефекта FX, приводящего к снижению активности FX в плазме. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Средняя распространенность заболевания составляет 1:1 000 000 [1].

Активация FX происходит в иницирующей фазе свертывания крови при участии комплекса тканевой фактор — активированный FVII и в фазе амплификации с теназным комплексом. Активированный FX (FXa) и его кофактор, фактор свертывания V, входят в состав протромбиназного комплекса, который активирует протромбин. Период полувыведения FX составляет 30—50 часов, достаточный гемостатический уровень: кровотечения не наблюдаются у лиц с активностью FX > 40% [1].

Классификация

Существует 3 формы тяжести РНСК в зависимости от активности FII, FVII, FX, определяемой лабораторно (табл.1).

Таблица 1. Формы РНСК по степени тяжести

Фактор свертывания крови	Форма заболевания (по активности факторов свертывания крови, %)		
	тяжелая	средней тяжести	легкая
FII	не определяется	≤ 10%	> 10%
FVII	< 10%	10 – 20%	> 20%
FX	< 10%	10 – 40%	> 40%

Тяжелый дефицит факторов, как правило, связан с развитием тяжелых спонтанных кровотечений/кровоизлияний. Умеренный дефицит факторов проявляется в виде легких/умеренных спонтанных и посттравматических эпизодов кровотечений. Легкие формы дефицита факторов в большинстве случаев протекают бессимптомно [2].

Клинические признаки

Типичными для РНСК являются кровотечения/кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром представлен кровотечениями из слизистых (носовые, десневые, луночковые), экхимозами, гематомами мягких тканей различной локализации, кровотечениями во время и после хирургических вмешательств, меноррагиями, гематуриями, реже – кровоизлияниями в суставы (гемартрозами). Кроме того, при значительных дефицитах факторов у пациентов отмечаются жизнеугрожающие кровотечения, к которым относятся [3]:

- кровотечения/кровоизлияния в ЦНС;
- кровотечения/кровоизлияния в ЖКТ;
- кровотечения/кровоизлияния в шею/горло;
- забрюшинная гематома.

При гипопротромбинемии с активностью FII < 10%, как правило, отмечаются более тяжелые кровотечения по сравнению с кровотечениями, при активности FII \geq 10% наиболее типичны легкие и умеренные кровотечения из слизистых оболочек. Пациенты с активностью FII менее 4% не описаны.

Для диспротромбинемии характерна слабая взаимосвязь между клиническим и лабораторным фенотипами заболевания. У гетерозиготных носителей дефицита FII в большинстве случаев определяется активность FII в пределах 40-75%, течение заболевания бессимптомное [4].

При гипопроконвертинемии приблизительно в 60% случаев течение заболевания бессимптомное, и поводом для диагностики является случайное обнаружение увеличения ПВ. Кровоизлияние в ЦНС регистрируется у 3-10% пациентов с дефицитом FVII.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны при активности FVII \leq 1%. У пациентов с активностью FVII > 1% отмечаются, как правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек или бессимптомное течение заболевания. Однако в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FVII > 20%, что говорит об отсутствии прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания.

У гетерозиготных носителей дефицита FVII в большинстве случаев определяется активность FVII в пределах 40-60% с бессимптомным течением заболевания [5, 6].

При дефиците FX тяжелые кровотечения наиболее характерны для пациентов с активностью FX \leq 10%. У пациентов с активностью FX > 10%, как правило, отмечаются умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек, кровотечения после хирургических вмешательств или бессимптомное течение заболевания. Кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из слизистых ЖКТ, гемартрозы отмечаются у пациентов с активностью FX \leq 2%. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FX 0,1 - 39%, что указывает на

отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания [7].

У гетерозиготных носителей дефицита FX в большинстве случаев активность FX составляет около 50%, и проявлений заболевания нет.

Диагностика

Диагностика РНСК начинается со сбора персонального и семейного анамнеза геморрагического синдрома. При сборе анамнеза заболевания рекомендуется выяснять наличие жалоб на легко появляющиеся экхимозы и гематомы в раннем детстве, спонтанные кровотечения (в том числе гематомы различной локализации, кровотечения из слизистых), длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства [8].

Примерно у 2/3 больных нет указаний на геморрагические проявления у близких родственников. Необходимо обращать внимание на наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки; у грудных детей – экхимозов, не связанных со значимой травмой, гематом мягких тканей после незначительных ушибов или спонтанных [9]. Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и/или множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации). У лиц, с незначительными дефицитами факторов свертывания крови кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента.

Лабораторная диагностика

Для диагностики РНСК обязательно проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования. Получение максимального количества данных способствует верификации диагноза и исключению приобретенных дефицитов факторов свертывания крови II, VII, X, а также исключению дефицитов других факторов свертывания крови.

При подозрении на геморрагические состояния первым этапом лабораторной диагностики является коагулологический скрининг, при котором определяется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (по Клауссу), время кровотечения (ВК) стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и количество тромбоцитов по Фонио [10]. Показатели скрининговых тестов для дефицита FII, FVII, FX представлены в таблице 2.

Таблица 2. Скрининговые коагулологические тесты для диагностики РНСК

Параметры коагулограммы	Дефицит FII	Дефицит FVII	Дефицит FX
АЧТВ	Увеличение	Норма	Увеличение
ПВ	Увеличение	Увеличение	Увеличение
ТВ	Норма	Норма	Норма
Уровень фибриногена	Норма	Норма	Норма

Если выявлено увеличение ПВ, проводится второй этап диагностики: определение активности факторов II, V, VII, IX, X, VIII, тест на волчаночный антикоагулянт, анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда [2].

Диагноз РНСК считается установленным при выявлении изолированного снижения активности соответствующих факторов — FII, FVII или FX.

При любом удлинении ПВ необходимо исключить все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь обусловленные тяжелой патологией печени, механической желтухой, токсическим действием антикоагулянтов непрямого действия, циркулирующими антифосфолипидными антителами, эндогенным дефицитом витамина К, тяжелыми инфекциями, онкологическими заболеваниями, системным амилоидозом и нефротическим синдромом [11].

Третий этап диагностики - проведение молекулярно-генетической диагностики мутаций генов FII, FVII, FX.

Рекомендуется для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями с возможным наличием геморрагического синдрома.

Инструментальная диагностика позволяет визуализировать кровотечения/кровозлияния различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений. По показаниям проводятся следующие обследования. По показаниям проводится:

- эзофагогастродуоденоскопия,
- ультразвуковое исследование сустава,
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости,
- ультразвуковое исследование мочевыводящих путей,
- ультразвуковое исследование органов малого таза,
- ультразвуковое исследование забрюшинного пространства,
- магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей,
- магнитно-резонансная томография головного мозга,
- рентгенография сустава,

- компьютерная томография органов грудной клетки,
- компьютерная томография головного мозга,
- риноскопия эндоскопическая,
- ректороманоскопия,
- кольпоскопия,
- гистероскопия,
- колоноскопия.

Для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) также рекомендуется проведение консультации специалистов. По показаниям возможны консультации:

- травматолога-ортопеда
- хирурга
- уролога
- невролога
- оториноларинголога
- стоматолога

У части больных могут быть выполнены интегральные тесты оценки гемостаза: тромбодинамика, тромбоэластография, тест генерации тромбина. Целесообразно выполнение интегральных тестов в случае невозможности проведения полноценного двухэтапного коагулологического исследования, а также в некоторых случаях для контроля за проводимой терапией.

Критерии диагноза РНСК, независимо от наличия геморрагического синдрома в персональном или семейном анамнезе [2, 12]:

- отсутствие данных о наличии приобретенного дефицита факторов свертывания крови;
- изолированное снижение активности FII/FVII/FX ниже 50%;
- наличие мутаций генов FII, FVII, FX.

Диагноз наследственного РНСК устанавливается при наличии не менее двух из трех вышеперечисленных критериев.

Лечение

Основой лечения пациентов с РНСК является специфическая заместительная терапия препаратами, содержащими дефицитный (со сниженным количеством или отсутствующий) фактор свертывания. Заместительная терапия проводится как по факту кровотечения (по требованию), так и профилактически при тяжелых формах заболевания. Расчет дозы и режимы введения препаратов представлены в таблицах 3 и 4 [12].

При наследственном дефиците FII рекомендуется проведение специфической заместительной терапии неактивированными препаратами, содержащими FII. Строго

рекомендуется использование плазматических очищенных вирусинактивированных концентратов протромбинового комплекса (КПК).

КПК вводятся внутривенно. В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 препарата КПК, содержащие FII: КПК, содержащий факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и КПК, содержащий факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации. Используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. Активность КПК, обычно, указывается по активности содержащегося в них фактора свертывания крови IX (FIX). Поэтому, необходимо отдельно уточнять содержание FII, которое указывается в инструкции. Как правило, КПК содержат приблизительно равное количество FIX и при расчете дозы и схемы заместительной терапии необходимо учитывать, что введение 1 МЕ FII на 1 кг массы тела пациента повышает активность FII, в среднем, на 2% (восстановление активности FII - тест восстановления = 2). Период полувыведения FII составляет около 60 часов. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 МЕ/кг массы тела пациента (здесь и далее расчет по FIX) повышает активность плазменного FII до 40-60%. У пациентов с активным кровотечением этот показатель может быть меньше.

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FII КПК назначается в стартовой насыщающей дозе 20 - 60 МЕ/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10 - 30 МЕ/кг массы тела пациента с интервалами в 24 - 48 часов для достижения и поддержания активности FII > 20%.

Профилактическое лечение пациентам с дефицитом FII назначается с целью предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа заболевания или при снижении активности FII < 1%. КПК вводится в дозе 20 - 40 МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 5 - 7 дней с целью достижения активности FII \geq 10% [13].

Сведений о возможном возникновении аллоантител к FII не имеется.

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FII до 30-40%. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства у пациентов с дефицитом FII назначение транексамовой кислоты в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1,0 г x 4 раза в сутки.

При гипопроконвертинемии для купирования или предупреждения кровотечений рекомендуется проведение специфической заместительной терапии следующими препаратами: плазматическим концентратом FVII (неактивированным), эптаког альфа (активированным) – рекомбинантным активированным FVII (rFVIIa), антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и КПК, содержащими FVII [14].

Гемостатическая терапия концентратом плазматического FVII проводится при развитии кровотечения/кровоизлияния в дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента каждые 4-6 часов до купирования геморрагического синдрома. С целью предупреждения возникновения кровотечения возможно проведение заместительной терапии концентратом FVII в дозе 10-30 МЕ/кг массы тела пациента 3 раза в неделю.

Таблица 3. Терапия РНСК по требованию

Препарат	Дефицит FII	Дефицит FVII	Дефицит FX
КПК	Начальная доза 20-60 МЕ/кг, далее 10-30 МЕ/кг с интервалом 24-48 ч	20-30 МЕ/кг с интервалом 48 ч	Начальная доза 20-30 МЕ/кг, далее 10-20 МЕ/кг с интервалом 24 ч
АИКК	20-40 Ед/кг с интервалом 24-48 ч	20-40 Ед/кг с интервалом 24 ч	20-40 Ед/кг с интервалом 24 ч
rFVIIa	-	30-50 мкг/кг с интервалом 4-6 ч	-
FVII (неактивированный)	-	20-30 МЕ/кг с интервалом 4-6 ч	-

Альтернативой концентрату плазматического FVII для лечения пациентов с гипопроконвертинемией является rFVIIa. Для остановки легкого кровотечения препарат вводится однократно в дозе 30-50 мкг/кг массы тела пациента. При возникновении умеренного или тяжелого кровотечения, а также в случае высокого риска развития геморрагических осложнений во время и после проведения хирургических вмешательств рекомендуются повторные введения эптаког альфа (активированного) в дозе 15-30 мкг/кг массы тела пациента с интервалом в 4-6 часов (обычно не менее 3-х инфузий) [2].

При выполнении малых хирургических вмешательств или инвазивных процедур минимальная доза эптаког альфа (активированного) должна составлять 15 мкг/кг массы тела пациента до проведения манипуляции и вводится, как минимум, дважды после окончания процедуры с интервалом в 4-6 часов.

При проведении хирургического лечения частота введения препаратов определяется объемом хирургического вмешательства. Рекомендуется контролировать ПВ не реже 1 раза в 12 часов и проводить заместительную терапию при снижении МНО менее 1,3.

Назначение профилактического режима введения препаратов FVII больным с гипопроконвертинемией рекомендуется при повторных кровоизлияниях в суставы, рецидивирующих кровоизлияниях и кровотечениях другой локализации, при условии, что геморрагический синдром определяет прогноз для здоровья и жизни пациента и значительно нарушает качество его жизни [15].

Частота введений препаратов подбирается индивидуально с учетом клинической картины заболевания. Профилактическое введение препаратов может быть как краткосрочным, (например, при маточных кровотечениях: rFVIIa в дозе 20-40 мкг/кг

массы тела пациентки 3-4 инфузии с интервалом в 12-24 часов до достижения клинического ответа), так и длительным (например, при рецидивирующих гемартрозах - введение плазматического концентрата FVII в дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента 3 раза в неделю).

Таблица 4. Профилактическая терапия РНСК

Препарат	Дефицит FII	Дефицит FVII	Дефицит FX
КПК	20-40 МЕ/кг 1 раз в неделю	20-30 МЕ/кг 2 раза в неделю	20-30 МЕ/кг 2-3 раза в неделю или 40-70 МЕ/кг 1 раз в неделю
АИКК	10-30 Ед/кг 1 раз в неделю	20-30 Ед/кг 2 раза в неделю	10-20 Ед/кг 1-2 раза в неделю
rFVIIa	-	20-40 мкг/кг 3 раза в неделю	-
FVII (неактивированный)	-	10-30 МЕ/кг 3 раза в неделю	-

Новорожденным с гипопроконвертиемией, не имеющих семейного анамнеза тяжелых кровотечений, но с активностью FVII $\leq 1\%$ рекомендуется проведение краткосрочной профилактики эптаког альфа (активированным) в дозе 20-40 мкг/кг массы тела пациента 3 раза в неделю до достижения 6-12- месячного возраста.

Эффективность терапии концентратом FVII и эптаког альфа (активированным) идентична. Имеются сведения о возможном появлении аллоантител к FVII при проведении заместительной терапии. При условии равной эффективности и удовлетворительной индивидуальной переносимости выбор лекарственного средства для заместительной терапии зависит от возможности бесперебойного обеспечения пациента этим препаратом.

В случае отсутствия rFVIIa и концентрата плазматического FVII для остановки кровотечения при дефиците FVII рекомендуется однократно использовать АИКК в дозе 20-40 Ед/кг массы тела однократно в сутки до полной остановки кровотечения или КПК, содержащий FVII, в дозе 20-30 МЕ/кг (FIX) массы тела пациента [8]. В связи с повышенным риском развития тромбозов при использовании этих препаратов повторная инъекция возможна не ранее 24 часов после предыдущего введения препарата.

В случае недоступности rFVIIa, концентрата плазматического FVII, КПК или АИКК возможно назначение карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента. Однако, использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

При гипопроконвертиемии для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства с высоким риском развития кровотечения, а также во всех случаях низкого риска развития послеоперационного

геморрагического синдрома рекомендуется монотерапия транексамовой кислотой в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1,0 г x 4 раза в сутки [16].

Для лечения пациентов с дефицитом FX рекомендована специфическая заместительная терапия КПК.

Рекомендуется использование плазматических очищенных вирусинактивированных КПК. При назначении КПК необходимо отдельно уточнять содержание FX, которое указывается в инструкции. КПК содержат FIX и FX приблизительно в эквивалентной активности. При введении КПК в дозе 1 МЕ/кг массы тела пациента активность FX повышается, в среднем, на 2% (восстановление активности FX – тест восстановления = 2). Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента повышает активность плазменного FX до 40-60% [17].

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FX КПК назначаются в стартовой насыщающей дозе 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10-20 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с интервалами в 24-48 часов для достижения и поддержания активности FX > 20%.

При дефиците FX долговременное профилактическое лечение рекомендуется с целью предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности FX < 2% [11, 16, 17, 27, 28, 36, 40, 41]. КПК назначается в дозе 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента 2-3 раза в неделю с целью поддержания активности FX > 1% у взрослых и > 2% у детей. Альтернативный вариант проведения профилактического лечения может быть использован у пациентов с базовой активностью FX < 5%: КПК* в дозе 20-70 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента вводится 1 раз в неделю [18, 19].

Сведений о возможном возникновении изоантител к FX не имеется.

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FX до 30-40% [27, 41], но это возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства пациентам с дефицитом FX рекомендовано проведение монотерапии транексамовой кислотой в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1,0 г x 4 раза в сутки [16, 18].

У женщин с РНСК с рецидивирующими тяжелыми маточными кровотечениями возможно назначение ЗГТ.

Реабилитация

Пациентам с РНСК после кровоизлияния в ЦНС, с поражением опорно-двигательного аппарата рекомендовано санаторно-курортное лечение. Разработка реабилитационных мероприятий должна проводиться совместно специалистами по реабилитации, курортологии и гематологами, имеющими опыт лечения пациентов с нарушениями свертывания крови. Лечение можно проводить в санаторно-курортных организациях в климатической зоне проживания пациента, а также на бальнеологических курортах.

Целесообразно проведение школ психологической адаптации для пациентов с РНСК.

Стоматология

Для больных с РНСК важно соблюдение гигиены полости рта, что помогает предотвратить развитие пародонтоза и кариеса. Для чистки зубов необходимо использовать мягкую зубную щетку. Плановые стоматологические осмотры должны проводиться ежегодно. Обычные осмотры стоматолога и чистка зубов могут проводиться без заместительной терапии факторами. При оказании стоматологической помощи важно тесное взаимодействие хирурга-стоматолога и врача гематолога. Удаление зуба или хирургические процедуры должны выполняться под строгим контролем гемостаза и после консультации гематолога.

При стоматологических манипуляциях местная анестезия у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами дефицитов FII, FVII, FX должна проводиться только после введения специфического концентрата фактора свертывания [2, 20].

При проведении стоматологических процедур возможно применение транексамовой или других антифибринолитических препаратов с целью уменьшения необходимости в заместительной терапии концентратом фактора. Возможно использование местных гемостатических препаратов после удаления зубов.

При обширных стоматологических процедурах (наложение швов, множественная экстракция зубов) может понадобиться госпитализация пациента в стационар.

Диспансерное наблюдение

Всех пациентов с РНСК рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре. У пациентов или врачей, к которым они обращаются, должна быть постоянная возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных с нарушениями гемостаза. Ведение и лечение пациентов с РНСК проводится группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией.

Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом проводить не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости [2, 12].

Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре нарушений гемостаза, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с РНСК должно включать [20]:

- обязательный динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к факторам свертывания крови, индивидуальная непереносимость препаратов, вирусная контаминация;
- оценку изменения психологического или социального статуса пациента;
- оценку состояния периферической венозной системы;
- лечение осложнений РНСК: коррекция дефицита железа, ингибиторов;
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др.

Особенности РНСК у детей

Проявлением дефицита FII у детей могут быть пупочные кровотечения или кровоизлияния в ЦНС. Важно помнить, что у детей в первом полугодии жизни нормальная активность FII составляет 26—70%. Значений у взрослых активность FII достигает к шестимесячному возрасту. После достижения возраста 6 мес необходимо проведение неоднократных повторных обследований. Поэтому точно поставить диагноз дефицита FII можно у детей старше 1 года. В любом случае при обнаружении удлинения ПВ у детей в этом возрасте показано назначение препаратов витамина К [4].

У новорожденных с дефицитом FVII существует опасность спонтанных кровоизлияний в ЦНС или пупочных кровотечений. Другие проявления геморрагического синдрома нехарактерны. Физиологическая активность FVII при рождении составляет 28—104% и достигает нормальных значений к шестимесячному возрасту. Поэтому окончательный диагноз устанавливается после достижения ребенком 6—12 месяцев.

У новорожденных с дефицитом FX возможны кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12—68% и повышается к шестимесячному возрасту. Поэтому окончательное установление диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений и повторного обследования после достижения шестимесячного возраста.

При выявлении у детей первого полугодия жизни сниженной активности FX показано назначение препаратов витамина К [21].

Ведение женщин с РНСК во время беременности и родом

В течение нормально протекающей беременности активность FII существенно не меняется и обычно остается недостаточной для неосложненного родоразрешения у

женщин с тяжелым дефицитом протромбина. При активности FII < 20% для предотвращения геморрагических осложнений в родах необходимо введение КПК в дозе 20—40 МЕ/кг однократно при начале родовой деятельности или перед кесаревым сечением для достижения активности FII, составляющей 20—40%. Повторные инфузии препарата проводятся с интервалом в 48 часов в дозе 10—20 МЕ/кг с целью поддержания активности FII > 20% в течение как минимум трех дней после родов. При отсутствии клинических проявлений заболевания во время беременности заместительная терапия КПК не проводится, в случае развития кровотечения терапия проводится по общим принципам [22].

Активность FVII в течение нормально протекающей беременности повышается. Женщины с легким дефицитом FVII могут достигнуть к моменту родов необходимого гемостатического уровня активности FVII без проведения специфической заместительной терапии. У беременных с тяжелым дефицитом FVII есть риск геморрагических осложнений в родах. Женщинам с активностью FVII 20% перед кесаревым сечением или с началом родовой деятельности необходимо проведение заместительной терапии препаратом Эптаког альфа (активированным) в дозе 15—30 мкг/кг каждые 4—6 часов в течение не менее 3-х дней. Остальным женщинам с дефицитом FVII Эптаког альфа назначается только при развитии кровотечения согласно общим принципам терапии [23, 24].

У женщин с активностью FX менее 30% возможны проблемы с зачатием. Беременность осложняется ранними выкидышами в первом триместре, геморрагическими проявлениями (чаще геморрагическим циститом) во втором и третьем триместрах. Необходимый уровень FX до и во время беременности должен быть не менее 30%. Несмотря на физиологическое повышение активности FX в течение нормально протекающей беременности, у женщин с тяжелым дефицитом FX его уровень к родам обычно остается недостаточным для обеспечения нормального гемостаза. Женщинам с активностью FX 30% в третьем триместре беременности с наличием в анамнезе кровотечений до беременности, а также перед кесаревым сечением или с началом родовой деятельности необходима заместительная терапия КПК в дозе 20—40 МЕ/кг для достижения активности FX > 40%. Дальнейшие инфузии КПК проводятся с интервалом в 24 часа в дозе 10—20 МЕ/кг в течение как минимум трех дней для поддержания активности FX не менее 30% [25].

Вакцинация.

Пациенты с РНСК могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата, по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения [20].

Нежелательная медикаментозная терапия.

Больным с РНСК не рекомендовано применение препаратов, ухудшающих функцию тромбоцитов или свертывания крови. Применение таких препаратов может привести к развитию тяжелых кровотечений, которые не купируются введением концентратов факторов свертывания крови. Однако развившийся тромбоз может потребовать применения антикоагулянтов. Предпочтение надо отдавать препаратам кратковременного действия. Каждый раз необходимо анализировать соотношение пользы и риска от применения антикоагулянтов и антиагрегантов [12].

Проведение лабораторных исследований.

Лабораторные анализы лежат в основе диагностики и контроля у пациентов с РНСК. Требования к условиям и технике отбора образцов и выполнения исследований не отличаются от стандартных. Важным аспектом лабораторных исследований является участие в системе контроля качества. При диагностике РНСК оптимально участвовать не только в государственной, но и в международной системе контроля качества лабораторных исследований, охватывающей основные коагулологические параметры [3, 8, 12].

Обучение пациентов и членов их семей.

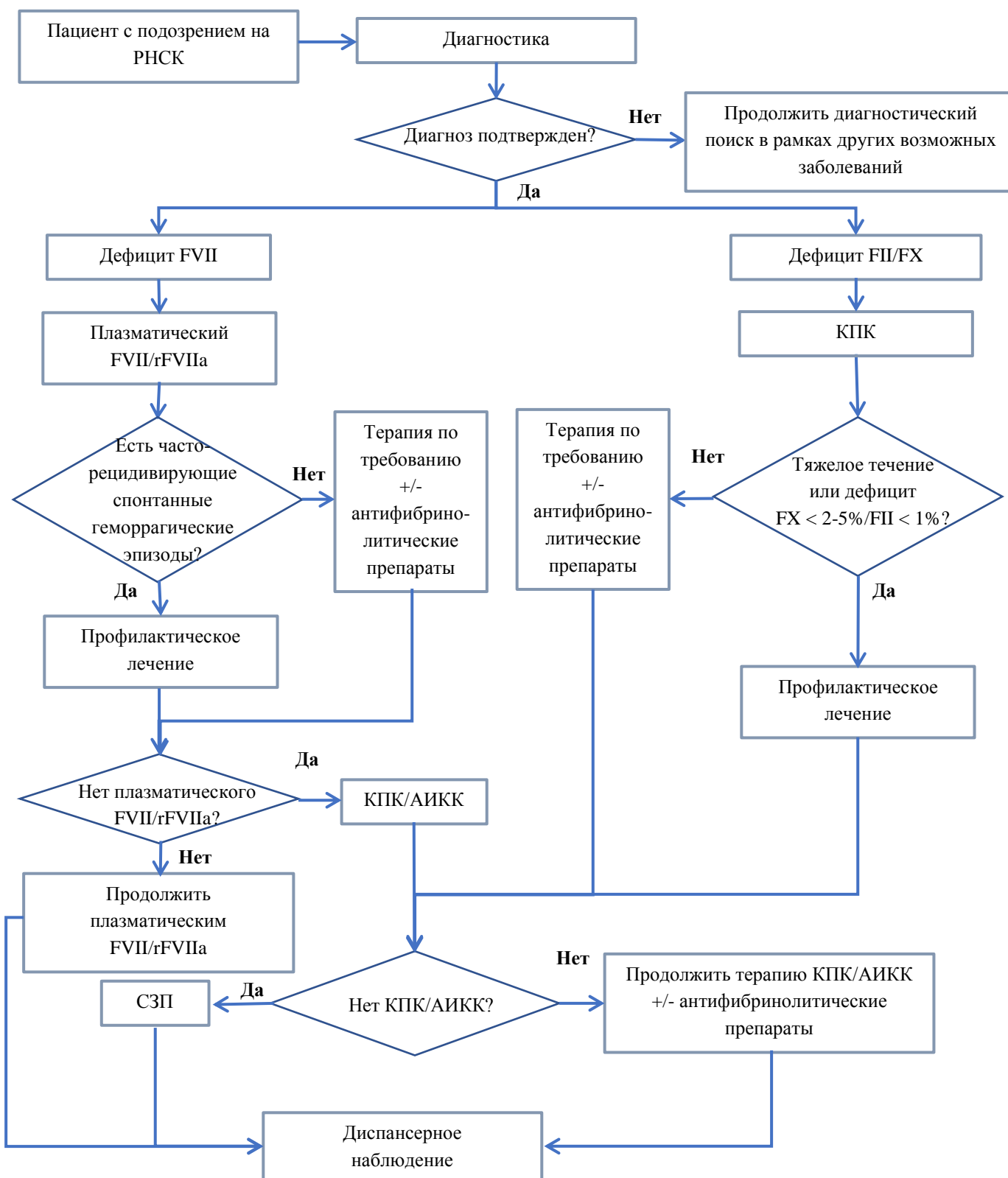
Обучение пациентов и членов их семей – необходимое условие обеспечения адекватной помощи больным с РНСК. Обучение начинается сразу после установления диагноза и проводится на постоянной основе врачами и медицинскими сестрами центра, в котором наблюдается пациент. Обучение проводится индивидуально при посещении центра и в рамках школы пациента с РНСК.

Основные направления обучения пациента и членов его семьи:

- что такое РНСК,
- особенности заболевания в детском возрасте,
- навыки оценки состояния ребенка,
- навыки оценки симптомов, характера и тяжести кровотечения,
- хранение и использование концентратов факторов свертывания крови,
- показания и дозы заместительной терапии,
- навыки проведения инфузии в домашних условиях,
- уход за венами,
- применение других гемостатических препаратов,
- физическая активность,
- психологическая и социальная адаптация,
- профессиональная ориентация,
- юридические аспекты.

Помимо врачей и медсестер к обучению пациентов и членов их семей необходимо привлекать психологов, юристов и членов общественных организаций, представляющих интересы больных с нарушениями свертывания крови.

Алгоритм ведения пациентов с РНСК



Информация для пациентов

Центры по лечению пациентов с РНСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, отдел коагулопатий. Новый Зыковский проезд, д. 4, г. Москва, 125167. Тел +7 (495) 612 29 12.

ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва, гематологическое отделение. 4-ый Добрынинский пер., д. 1/9, г. Москва, 119049. Тел. +7 (499) 236 15 87.

Городской центр по лечению гемофилии СПб. ГБУЗ «Городская поликлиника № 37». Гороховая ул., д. 6, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 315 48 71.

НИИ гематологии и трансфузиологии. 2-ая Советская ул., д. 16, г. Санкт-Петербург, 191186. Тел. +7 (812) 274 56 50.

ФГБУ Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Красноармейская ул., д. 72, г. Киров, 610027. Тел. +7 (8332) 67 9197

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Краевой центр патологии гемостаза. Ляпидевского ул., д. 1, г. Барнаул, 656024. Тел. +7 (3852) 68 98 80.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ БОЛЬНОГО НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

я, _____

Я согласен, что мое участие в программе профилактического лечения накладывает на меня следующие обязанности:

Проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

в_* _____

В случае невыполнения моих обязанностей, врачебных рекомендаций или обследований мое участие в программе профилактического лечения будет прекращено.

« » _____ г.

(подпись)

* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ РОДИТЕЛЕЙ
(ЗАКОННЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ) РЕБЕНКА НА ПРОВЕДЕНИЕ
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАТАМИ ФАКТОРОВ
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

я, _____ ,

(Ф.И.О. полностью, степень родства или статус)

согласен на участие моего ребенка

в программе профилактического лечения концентратами факторов свертывания крови. О возможных побочных реакциях и результатах лечения предупрежден (а). О необходимости соблюдать график наблюдения и лабораторных обследований предупрежден (а).

Я имею возможность вводить этот препарат по месту жительства и ознакомлен (а) с правилами его введения. Я информирован (а) о необходимости:

Своевременно проходить все необходимые лабораторные обследования.

Профилактическое лечение проводить строго по рекомендации врача.

Ежемесячно заполнять и сдавать протоколы внутривенного введения факторов свертывания крови.

В случае наступления осложнений или отсутствия клинического эффекта немедленно обращаться

В _____ *

Я информирован (а), что в случае невыполнения этих требований имеется значительный риск развития у моего ребенка тяжелых осложнений.

«__» _____ г.

(подпись)

* Название медицинской организации, ее адрес и телефон.

Протокол гемостатической терапии концентратами факторов свертывания крови за

_____ **200** ____ года

Ф.И.О. больного _____

Вес _____ (кг)

Дата рождения _____ **Тел.** _____ **Диагноз** _____

№ п/п	Дата и время обострения	Характер обострения	Дата и время введения концентрата	Наименование препарата	М.Е. фактора	Клинический эффект (время наступления улучшения и его проявления - уменьш.боли, объема кровоизлияния и др.)	Подпись больного
1.	01.01.01	гемартроз прав. локтевого сустава	01.01.01 15.00		500	15.45 уменьшение боли	
2.							

Расчет дозы концентрата, необходимой для введения:

Острые гемартрозы: 1 сустав - 20 МЕ\кг массы тела

2 и более суставов - 30 МЕ\кг массы тела

Гематомы небольших размеров: 20 МЕ\кг массы тела

Забрюшинные гематомы: 40 МЕ\кг массы тела

Подпись лечащего врача

Подпись пациента

ВНИМАНИЕ!

Вводить концентраты факторов свертывания крови необходимо в самом начале кровоизлияния!

Для консультаций звонить по тел. _____ (круглосуточно)

Список литературы

1. Acharya SS, Coughli A, Dimichele DM et al. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004; 2:248—256.
2. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA et al. The rare coagulation disorders — review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10:593—628.
3. Момот А. П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб: ФормаТ, 2006.
4. Girolami A, Scarano L, Saggiorato G et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 1998; 9:557—569.
5. Di Minno MN, Dolce A, Mariani G et al. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency. *Thromb Haemost* 2013; 109:1051—1059.
6. Bernardi F, Dolce A, Pinotti M et al. Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2009; 7:774—779.
7. Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia* 2008; 14:1176—1182.
8. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М. Ньюдиамед, 2001.
9. Шабалов Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных. *Педиатрия* 2000; 3:84—91.
10. Руководство по гематологии в 3 томах / Под ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2005.
11. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии: монография / Под ред. И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. — Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017.
12. Mamford AD, Ackroyd S, Alikhan R et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Bri J Haematol* 2014; 5:1—23.
13. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2013; 39:596—606.
14. Di Paola J, Nugent D, Young G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia* 2001; 7:16—22.

15. Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica* 2013; 98:538—544.
16. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104:1243—1252.
17. Kouides PA, Kulzer L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2001; 7:220—223.
18. McMahon C, Smith J, Goonan C et al. The role of primary prophylactic factor replacement therapy in children with severe factor X deficiency. *Br J Haematol* 2002; 119:789—791.
19. Bowles L, Baker K, Khair K et al. Prophylaxis with prothrombin complex concentrate in four children with severe congenital factor X deficiency. *Haemophilia* 2009; 15:401—403
20. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14:671—684.
21. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10:615—621.
22. Kadir R, Chi C, Bolton Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; 15:990—1005. Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT.
23. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* 2013; 19:827—832.
24. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12:413—416. Beksac MS, Atak Z, Ozlu T.
25. Severe factor X deficiency in a twin pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010; 281:151—152.