

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Вроден дефицит на фактор II

Синоними:

Диспротромбинемия

Хипопротромбинемия

Дефицит на протромбин

Определение на заболяването

Вродения дефицит на фактор II е наследствено нарушение на кръвосъсирването, който се дължи на намалена активност на коагулационен фактор II (ФII, протромбин). Той е най-рядко срещания дефицит в групата на коагулационните фактори с честота на хомозиготните форми 1/2000000. Двата пола са засегнати еднакво. Може да се прояви във всяка възраст, като при тежките форми епизодите на кръвене обикновено започват в началото на живота. Най-често клиничната картина се представя с кръвоизливи от кожно-лигавичен тип (епистаксис, менорагия, кръвотечения в устната кухина, мукозно кръвене) но могат да се наблюдават кръвоизливи в меки тъкани, хемартрози, както и продължително кръвене след екстракция на зъб, травма или оперативна интервенция. Тежките форми могат да бъдат представени с кръвене от пъпния остатък или вътречерепен кръвоизлив.

В литературата са описани два фенотипа – хипопротромбинемия (дефицит на ФII тип I) и диспротромбинемия (дефицит на ФII тип II). При тип I са намалени едновременно нивата и активността на ФII (количествен дефект в протеина на ФII), докато при тип II е намалена само активността при нормални или гранични нива на ФII (качествен дефект в протеина на ФII). И двете заболявания се предават автозомно-рецесивно.

Наследствения дефицит се дължи на мутации в *F2* ген (11p11-q12), кодиращ синтезата на ФII. Не се наблюдава корелация между генотипа и клиничния фенотип. Тежестта на кръвоизливите корелира с нивата на протромбина, като при хетерозиготите те са 30-60% от референтните граници. Хетерозиготите обикновено са асимптоматични.

Компаунд хетерозиготите, които имат мутации за тип I и тип II се срещат много рядко.

Диагнозата се основава на удължено протромбиново и активирано парциално тромбoplastиново време (РТ, аРТТ) и на ниска коагулационна активност на ФII, измерена на базата на стойността на РТ. Молекулярното изследване е достъпно, но не е необходимо за поставяне на диагнозата. Диференциалната диагноза включва дефицит на факторите V, VII, X, VIII, IX, XI, XIII или придобит дефицит на ФII (асоциирана с лупусен антикоагулант). Лечението на хеморагичните епизоди се провежда обикновено с концентрат на протромбинов комплекс (PCCs) или прясно замразена плазма (ако PCCs не са налични). Прогнозата е добра при ранна диагностика и адекватно лечение.

Библиография:

1. Lancellotti, S., Basso, M. & De Cristofaro, R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013, 39, 596–606.
2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

ICD-10 code: D68.2

Код на заболяването по Orpha code
Orpha code: 325
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Няма точни данни за заболяването в България. В презентация през 2011 г. е съобщено за един пациент в Центъра по хемофилия, СБАЛХЗ – София.
<i>Библиография:</i>
1. Лисичков Т. <i>Хемофилия в България</i> . Първа българо-германска работна среща “Комплексни грижи и лечение на пациенти с хемофилия”. Пловдив, 1-2 април 2011
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Приблизителна честота 1 на 2 000 000 население. В литературата са описани по-малко от 100 случая.
<i>Библиография:</i>
1. Mannucci, P.M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. <i>Blood</i> . 2004, 104, 1243–1252.
2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. <i>British Journal of Haematology</i> , 2014, 167, 304–326
3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3 th ed. 2013: 60-78
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.
Критерии за диагностициране на заболяването
Хетерозиготните пациенти са асимптоматични или имат леки кръвоизливи, докато хомозиготите или компаунд хетерозиготите се представят с по-тежки симптоми. Хетерозиготите обикновено имат около 50% протромбинова активност и нормални антигенни нива. Тези пациенти обикновено са асимптоматични, но може да се наблюдава продължително кървене след хирургични процедури. Хомозиготите или компаунд хетерозиготите се представят с леки или среднотежки кръвоизливи, но при тежък дефицит могат да се наблюдават хемартрози или интракраниални кръвоизливи. Други типове на кървене са лесно насиняване, епистаксис, хематоми, продължително постоперативно кървене, менометрорагии и постпартални кръвоизливи.
Диагнозата диспротромбинемия се подозира при пациенти с анамнеза за чести кръвоизливи, удължени РТ и аРТТ, които се коригират при смесване на пациентска и нормална плазма в съотношение 1:1. Времето на кървене и тромбoplastиновото време (ТТ) са нормални. Дефинитивната диагноза изисква специфични изследвания за протромбинова функционална активност. Имунологичния анализ на ФII може да бъде полезен, но често резултатите са нормални. При пациентите с дефицит на ФII тип I функционалния и имунологичен анализи на ФII показват подобни нива; при пациентите с дефицит на ФII тип II антигенните нива са нормални, но нивата на функционалния протромбин са ниски.

Библиография:

1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3th ed. 2013: 60-78
2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Не са налични европейски или национални диагностични алгоритми.

Диагнозата диспротромбинемия се подозира при пациенти с анамнеза за чести кръвоизливи, удължени РТ и аРТТ, които се коригират при смесване на пациентска и нормална плазма в съотношение 1:1. Времето на кървене и тромбoplastиновото време (ТТ) са нормални. Дефинитивната диагноза изисква специфични изследвания за протромбинова функционална активност. Имунологичния анализ на ФII може да бъде полезен, но често резултатите са нормални. При пациентите с дефицит на ФII тип I функционалния и имунологичен анализи на ФII показват подобни нива; при пациентите с дефицит на ФII тип II антигенните нива са нормални, но нивата на функционалния протромбин са ниски.

1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3th ed. 2013: 60-78
2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326

Алгоритми за лечение на заболяването

1. При леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно.
2. При тежък кръвоизлив или голяма хирургична интервенция се обсъжда прилагането на концентрат на протромбиновия комплекс (PCC) 20–40 (FIX) iu/kg с последващ PCC 10–20 (FIX) iu/kg след 48-часов интервал при нужда за поддържане активността на ФII > 0.2 iu/ml
3. Продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на ФII < 0.01 iu/ml чрез прилагане на PCC 20–40 iu/kg веднъж седмично за поддържане активността на ФII > 0.1 iu/ml
4. При раждане на жена с активност на ФII < 0.2 iu/ml в третия триместър се обсъжда прилагане на PCC 20–40 iu/kg еднократно или преди цезарово сечение за постигане на активност на ФII 0.2 – 0.4 iu/ml. Може да се обсъжда по-нататъшно приложение на PCC 10–20 iu/kg на 48-я час за поддържане активността на ФII > 0.2 iu/ml най-малко за 3 дни
5. Прясно замразена плазма 15–25 ml/kg е алтернатива при невъзможност да се осигури PCC.

Библиография:

1. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326

Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на пациентите с вроден дефицит на протромбин трябва да се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост. При липса на усложнения пациентите трябва да посещават центъра поне веднъж годишно.

Прогнозата при пациентите с вроден дефицит на протромбин е различна. Степента на дефицит не винаги предсказва тежестта на клиничното протичане.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите със ставни кръвоизливи се нуждаят от специфична рехабилитация на опорно-ставната система, която трябва да бъде провеждана от специалисти с опит при рехабилитацията на артропатии, причинени от нарушения в коагулацията.

Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната болест, съпътстващите усложнения и необходимостта от непрекъснато заместително лечение и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност постоянни лекари и психолог да водят лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

В семейства с доказан дефицит на протромбин се препоръчва когато е възможно да се прилагат генетични тестове, за да се улеснят генетичните консултации и, ако семейството желае, пренатална диагностика. Генетичната консултация е ключът за оказване на помощ на хората с вродени нарушения на коагулацията, на носителите и на техните семейства да направят по-информиран избор. Пренатална диагностика се предлага обикновено когато се обмисля прекратяване на бременността, ако се докаже, че ембрионът е засегнат. Може, обаче, да се извърши с цел да се подготвят родителите и да се планира раждането. Най-добре е да се избягва раждане с форцепс или вакуум, ако бебето е с доказано нарушение на коагулация.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Пациентите с дефицит на ФП трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на централните са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на

вродените коагулопатии; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно еднодневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите с коагулопатии в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, според Работната група по хемофилия в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 3 или 4 Центъра за комплексно лечение на хемофилия в университетските болнични структури в София, Варна, Пловдив и Плевен. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност по съществуващите в момента КП №253, КПр №5 и КПр №6. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип, включващ хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, акушер-гинеколог, стоматолог, психолог, социален работник. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с хематологични заболявания и освен с хематолози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарните екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит центъра или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центровете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центровете, свързана поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с хемофилия и други коагулопатии.

Библиография:

1. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
2. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

В центъра няма регистриран пациент с дефицит на ФII и липсва личен опит по отношение на диагностиката, лечението и проследяването.