

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Вроден дефицит на фактор VII

#### Синоними:

Вроден дефицит на проконвертин

Хипопронконвертинемия

### Определение на заболяването

Дефицитът на фактор VII (ФVII) е рядка наследствена хеморагична болест, причинена от намален, липсващ или дефектен синтез на коагулационен фактор VII. Разпространението е около 1/500 000 и се приема, че е най-честото заболяване сред редките коагулопатии. Бекфирмкдйд изява е разнообразна като няма корелация между тежестта на хеморагичния синдром и остатъчните нива на активност на ФVII. Клиничната картина може да бъде много тежка с ранна проява на интрацеребрални кръвоизливи или рецидивиращи хемартрози, или да се представя с умерено кожно-мукузно кървене (епистаксис, менорагия) или кръвоизливи, провокирани от хирургични интервенции. Голяма част от индивидите са напълно асимптоматични въпреки наличието на много ниско ниво на ФVII. Дефицитът на ФVII се причинява от мутации в F7 ген (13q34), кодиращ синтеза на FVII. Само хомозиготите или компаунд хетерозиготите развиват синдром на хеморагична диатеза, хетерозиготите са асимптоматични. Известни са повече от 250 мутации и шест полиморфизми, които са свързани с повишаване или понижаване на плазмените нива на ФVII. През последните години са доказани големи геномни пренареждания, които биха могли да съставляват част от болестните алели на ФVII и които все още са неидентифицирани. Диагнозата се потвърждава от хронометрични тестове, доказващи ниво на активност на ФVII под това на сборна нормална плазма (със стойности обикновено между 70 и 140%). Дефицит се доказва обикновено само при симптоматични пациенти със стойности под 30%. Диференциалната диагноза включва хепатоцелуларна недостатъчност, хипо- или авитаминоза К, придобит ФVII дефицит, свързан с тежък сепсис, и по-рядко наличието на автоантитела срещу ФVII. Поради значителната хетерогенност на фенотиповете (включително асимптоматични индивиди), генетичното консултиране зависи от клиничните последици на заболяването в семейството. Само при наличие на първо дете с много тежка форма се препоръчва на медицинския екип да предложи пренатална диагностика по време на последваща бременност. Заболяването се предава по автозомно рецесивен път. Понастоящем лечението се провежда с плазмен концентрат на ФVII или активиран рекомбинантен ФVII, които се прилагат като заместителна терапия. Прогнозата за пациентите с дефицит на ФVII е добра с изключение на пациентите с тежка форма, които не могат да получат дългосрочна заместителна профилактика.

#### Библиография:

1. Xavier F & Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. *In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013
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
3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. *In Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3<sup>th</sup> ed. 2013: 60-78

<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
<b>ICD-10 code: D68.2</b>
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
<b>Orpha code: 327</b>
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
Няма точни данни за заболяването в България. В презентацията през 2011 г. е съобщено за 7 пациента.
<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
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
Приблизителна честота 1 на 500 000 население.
<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. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i> . 3 <sup>rd</sup> ed. 2013: 60-78
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>
Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>
В зависимост от тежестта на клиничната изява, някои автори разделят дефицита на ФVII на лека, средна и тежка форма (респективно първа, втора и трета степен на кървене). Леката форма се приема за пациенти, при които кръвоизливите се провокират от травма или медикаменти (антитромбоцитна или антикоагулантна терапия); при средната се наблюдават спонтанни малки кръвоизливи, като лесна поява на синини, екхимози, орално кървене, епистаксис и менорагия; за тежка форма се приемат спонтанно настъпилите големи кръвоизливи – интрамускулни хематоми, изискващи хоспитализация, хемартрози, кръвоизливи в ЦНС, гастро-интестиналния тракт или кръвоизливи след прерязване на пъпната връв.
Индивидите с дефицит на ФVII имат удължено РТ при нормални аРТТ, ТТ и време на кървене. В редки случаи може да има удължено аРТТ, което се дължи на специфичен генетичен дефект в молекулата на ФVII. За потвърждаване на диагнозата се изследва активността на ФVII. Имунологично изследване на плазмения антиген на ФVII се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект. Придобития дефицит на ФVII се среща много рядко. Обикновено той е имунно медиран и може да бъде разграничен от вродения дефицит чрез прилагане на смесени техники за изследване на РТ.
Молекулярната диагноза е възможна при откриване на множеството мутации,

характерни за гена на ФVII, разположен на хромозома 13. Виртуално всички пациенти със средна или тежка форма на заболяването са или хомозиготи или двойни хетерозиготи за мутации на ФVII. Трудно е да се направи генотипна-фенотипна корелация дори при хомозиготни пациенти, които имат една и съща мутация. При по-голямата част от тези пациенти не се наблюдава еднаква тежест на кръвене.

*Библиография:*

1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3<sup>th</sup> 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.

Индивидите с дефицит на ФVII имат удължено РТ при нормални аРТТ, ТТ и време на кръвене. В редки случаи може да има удължено аРТТ, което се дължи на специфичен генетичен дефект в молекулата на ФVII. За потвърждаване на диагнозата се изследва активността на ФVII. Имунологично изследване на плазмения антиген на ФVII се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект.

Молекулярната диагноза е възможна при откриване на множеството мутации, характерни за гена на ФVII, разположен на хромозома 13.

*Библиография:*

1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3<sup>th</sup> 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. Пациентите с дефицит на ФVII трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кръвене, ако активността на ФVII е <0.1 iu/ml, ако има друга коагулопатия или анамнеза за кръвоизливи.
2. При леки кръвоизливи или малка хирургия в случаите на по-висок риск и при всички случаи с нисък риск за кръвене, имащи постоперативни кръвоизливи, се обсъжда прилагането на tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно.
3. При тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите на по-висок риск се обсъжда прилагането на rFVIIa 15–30 Ig/kg с повтаряне на дозата, ако е необходимо, на всеки 4-6 часа, обикновено за минимум три дози.
4. Продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на ФVII < 0.01 iu/ml чрез прилагане на rFVIIa 20–40 Ig/kg три пъти седмично за поддържане на клиничен отговор.
5. Краткотрайна профилактика се обсъжда при новородени без персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи, но които имат активност на ФVII < 0.01 – 0.05 iu/ml до 6-12 месечна възраст.
6. При раждане на жена с активност на ФVII < 0.2 iu/ml в третия триместър, при която се налага цезарово сечение или която има анамнеза на кръвене, се обсъжда прилагане на rFVIIa 15–30 Ig/kg на всеки 4 – 6 часа най-малко за 3 дни. За всички други жени с дефицит на ФVII се обсъжда прилагане на rFVIIa 15–30 Ig/kg само в случаи на абнормно кръвене.

7. При липса на rFVIIa алтернативно се прилага плазмен концентрат на ФVII 10–40 iu/kg.

*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 ФVII 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.

При подходящо лечение прогнозата при пациентите с вроден дефицит на ФVII е добра, като продължителността на живота е подобна на тази при здравите индивиди.

**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 задължителна.

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

В семейства с доказан дефицит на ФVII 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 ФVII трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центрoвете 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 едnodневно 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 центрoвете, 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 центрoвете, 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 има регистрирана една пациентка с дефицит на ФVII.

Понастоящем пациентите с коагулопатии се диагностицират, лекуват и проследяват в специализираните болници и клиники по хематология/детска хематология и онкология в България: СБАЛДОХЗ – София; НСБАЛХЗ – София; Клиника по хематология и Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия, МБАЛ “Св. Марина” – Варна; Клиника по хематология и Отделение по детска

хематология и онкология, МБАЛ “Св. Георги” – Пловдив; Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Плевен и Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Стара Загора. Домашното лечение с коагулационни фактори се осигурява от НЗОК, а спешното, когато се провежда в болница – от МЗ.

Заместителното лечение и проследяването на пациентите се осъществява според Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в извънболничната помощ. Във някои от центровете функционират интердисциплинарни екипи и са въведени всички диагностични и терапевтични методи, включително и извършване на оперативни процедури. За съжаление системата на разпределение на коагулационните фактори и тяхното количество на глава на население са неадекватни и голяма част от пациентите не получават оптимално лечение. Профилактичните режими са ограничени само за пациентите в детска възраст, което също се отразява върху средната честота на кръвоизливи и висока честота на хемофилна артропатия. Необходимо е по-бързо да бъдат изградени специализирани центрове за вродени нарушения на коагулация, в които да бъде концентрирана цялата грижа за пациентите, включително предписване и отпускане на коагулационни фактори.

*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