

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Вроден дефицит на фактор XIII

Синоними:

Дефицит на фибрин-стабилизиращ фактор

Определение на заболяването

Вродения дефицит на фактор XIII е наследствено нарушение на кръвосъсирването, който се характеризира с намалени нива и активност на фактор XIII (ФХIII). Коагулационния ФХIII циркулира в плазмата като тетрамерна молекула (ФХIII- A_2B_2), съставена от две потенциално активни А субединици (ФХIII-А) и две В субединици (ФХIII-В). Вродения дефицит на ФХIII се представя клинично с хеморагична диатеза и често се асоциира със спонтанни аборти и дефектно зарастване на рани. Дефицитът на ФХIII е един от най-рядко срещаните коагулопатии, като разпространението на хомозиготните форми се оценява приблизително 1/2000000. И двата пола са засегнати еднакво. Вродения дефицит на ФХIII може да се прояви във всяка възраст, като диагнозата често се поставя в ранното детство. Кървене след прерязване на пъпната връв се среща в 80% от пациентите. Други обичайни прояви са вътречерепен кръвоизлив (25-30%), мекотъканно кървене, лесна поява на синини, хемартрози (20%) и повтарящи се спонтанни аборти. В повечето случаи, кръвоизливите настъпват късно (12-36 ч) след травма или операция. Придобити форми на заболяването може да се срещнат при чернодробна недостатъчност, възпалителни заболявания на червата и миелоидна левкемия. Вродения дефицит на ФХIII обикновено се причинява от мутации в *F13A1* ген (6p24.2-P23), кодиращ каталитичната субединица А, но са открити мутации и в *F13B* ген (1q31-q32.1), кодиращ субединица В. Предаването е автозомно-рецесивно като пациентите с тежка клинична изява имат хомозиготни или компаунд хетерозиготни мутации. Дефицитът на ФХIII-А се разделя на тип I (количествен дефект) и тип II (качествен дефект), който има нормална или близка до нормалната концентрация на функционално дефектна субединица А. Клиничните симптоми са по-леки при мутации във *F13B* ген. Диагнозата се базира на количествен анализ за измерване на активността и антигена на ФХIII. Обичайните изследвания в хемостазиологията като активирано парциално тромбoplastиново време (аРТТ) и протромбиново време (РТ) са нормални и не могат да се използват за скрининг. Може да се използва теста за разтворимост на кръвен съсирек (тромба е стабилен в продължение на повече от 24 часа при дефицит на ФХIII). Молекулярните тестове са на разположение, но не са необходими за диагнозата. Диференциалната диагноза включва главно другите вродени дефицити на кръвосъсирване: фибриноген, фактори II, V, VII, X, XI, VIII, IX. Дородовата диагностика е възможна, ако преди това причинните мутации са били идентифицирани в семейството. Лечението се провежда с концентрати на ФХIII или пряко замразена плазма (когато не са налични концентрати на ФХIII). Профилактично лечение с концентрат на ФХIII се препоръчва с цел предотвратяване на повтарящи се кръвоизливи, особено в ЦНС. Вътречерепните кръвоизливи могат да бъдат опасни за живота, но прогнозата е благоприятна ако е осигурено адекватно лечение.

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

<p>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</p> <p>3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i>. 3th ed. 2013: 60-78</p>
<p>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</p>
<p>ICD-10 code: D68.2</p>
<p>Код на заболяването по Orpha code</p>
<p>Orpha code: 331</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</p>
<p>Броят на пациентите с дефицит на ФХIII е 6.</p> <p><i>Библиография:</i></p> <p>1. Банчев А, Д. Стоянова, Б. Аврамова, М. Йорданова, И. Щърбанов, А. Стоянова, К. Сапунарова, М. Спасова, В. Калева, И. Игнатова, Д. Константинов. Вроден дефицит на фактор XIII в България – клинични и терапевтични предизвикателства. <i>Педиатрия</i>, бр. 1, 2015, 50-52</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>
<p>Приблизителна честота 1 на 2 000 000 население.</p> <p><i>Библиография:</i></p> <p>1. Mannucci, P.M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. <i>Blood</i>. 2004, 104, 1243–1252.</p> <p>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</p> <p>3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i>. 3th ed. 2013: 60-78</p>
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>
<p>Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</p>
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>
<p>Холмарка на дефицита на ФХIII са нормалните стойности на рутинно прилаганите коагулационни тестове (аРТТ, РТ, ТТ, фибриноген, време на кървене и тромбоцитен брой) при пациент със склонност за абнормно кървене.</p> <p><i>Библиография:</i></p> <p>1. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. <i>In Consultative Hemostasis and Thrombosis</i>. 3th ed. 2013: 60-78</p> <p>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</p> <p>3. Xavier F& Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. <i>In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis</i>. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013</p>
<p>Алгоритми за диагностициране на заболяването</p>
<p>Препоръки на ISTH:</p> <p>1. Първоначален скрининг, използвайки количествен функционален анализ за активност на ФХIII</p>

2. При позитивиране на скриниращия тест се продължава с измерване на плазмения антиген на ФХIII-A₂B₂.
 - ако ФХIII-A₂B₂ антиген е намален: измерва се ФХIII-A и ФХIII-B антиген
 - ако ФХIII-A₂B₂ антиген е нормален: предполага се дефицит на ФХIII-A тип II или се отхвърлят неутрализиращи антитела срещу ФХIII-A, използвайки техниките на смесване
3. Допълнителни изследвания: оценка на фибринообразуването и молекулярно-генетични тестове.

Библиография:

1. Kohler HP et al. Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH: Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011;9:1404-1406

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Препоръчва се дългосрочна профилактика с концентрат на ФХIII във всички случаи на дефицит на ФХIII с персонална или фамилна анамнеза за кървене и при тези с активност на плазмен ФХIII <0.1 IU/ml. Профилактиката трябва да започне с концентрат на ФХIII 20-40 IU/kg на всеки 28 дни, адаптирана да поддържа активност на ФХIII 0.1-0.2 IU/ml.
2. При пациенти с дефицит на ФХIII-A, които не са получавали плазмени продукти, да се обсъди и предпочете провеждането на профилактика с rFХIII.
3. При леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъжда прилагането на tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно.
4. При големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагането на допълнителни количества концентрат на ФХIII 10-40 IU/kg в зависимост от интервала след последното профилактично приложение и тежестта на кръвоизлива.
5. Препоръчва се жените на профилактика с концентрат на ФХIII да се наблюдават внимателно през време на бременност и профилактиката да се увеличи с честота на всеки 14-21 дни за поддържане активност на ФХIII > 0.2 IU/ml. При раждане да се помисли за допълнителни количества концентрат на ФХIII 10-40 IU/kg при започващо раждане или преди цезарово сечение, в зависимост от интервала след последното профилактично приложение.

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 ФХIII 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.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

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 ФХШ 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 ФХШ 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 комплексният 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 регистрирани пациенти с дефицит на ФХШ.