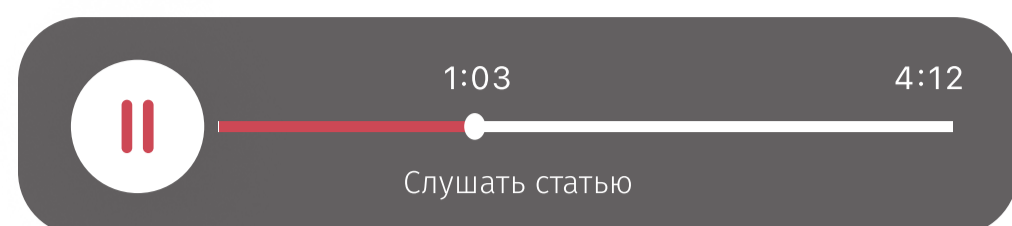


Врожденные дефициты факторов II и X

определение оптимальной тактики ведения



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 [1].



Гемостатически достаточный уровень факторов II и X составляет около 40% [1].

РНСК являются достаточно редкой патологией. Распространенность наследственного дефицита фактора свертывания крови II (протромбина) в большинстве стран составляет 1,2 000 000 населения, фактора свертывания крови X - 1:1 000 000 населения [1]. Несмотря на это, вопрос назначения эффективной и безопасной терапии пациентам с РНСК остается актуальным.

Для постановки диагноза РНСК требуется тщательная оценка клинических данных. Геморрагические проявления РНСК разнообразны, и на данный момент не представляется возможным выделить специфический симптом, указывающий на конкретный дефицит фактора. В сравнении с гемофилией при редких дефицитах факторов свертывания наблюдается более высокая частота носовых кровотечений, кровотечений из пуповинного остатка. При дефиците фактора X наиболее часто развиваются жизнеугрожающие кровотечения, такие как кровотечение из пуповинного остатка, кровотечения в ЦНС, а также гематомы в мягкие ткани и гемартрозы [2].

ДЕФИЦИТ ФАКТОРА II И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА И СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ

Согласно российским клиническим рекомендациям по редким коагулопатиям, концентрат протромбинового комплекса (КПК) является препаратом выбора у пациентов с наследственным дефицитом фактора II.

При наследственном дефиците фактора II рекомендуется [1] проведение специфической заместительной терапии неактивированными препаратами - плазматическими очищенными факторами II в прус-инактивированными КПК. Доза подбирается индивидуально, в зависимости от содержания фактора II в препарате и массы тела пациента. При расчете дозы и схемы заместительной терапии необходимо учитывать, что введение 1 МЕ фактора II на 1 кг массы тела пациента повышает его активность, в среднем, на 1,5-1,9%. Стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 МЕ/кг массы тела пациента повышает активность плазменного фактора II до 40-60% [1,3]. У пациентов с активным кровотечением этот показатель может быть меньше.

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом фактора II КПК назначается в стартовой насыщающей дозе 20-50 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 фактора II > 20%. То есть, стартовая доза для ребенка весом 10 кг составляет 200-500 МЕ (около 7-17 мл) и каждой повторной инфузии - 100-300 МЕ (около 3,5-10 мл). [1]

Также рекомендуется [1] проведение профилактического лечения с введением КПК с целью предотвращения развития геморрагического синдрома, при наличии персонального или семейного анамнеза, тяжелого клинического фенотипа, предшествующих кровотечений или при снижении активности фактора II < 1%. Для этого пациентам с дефицитом фактора II вводится КПК в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела с интервалом в 5-7 дней с целью достижения активности фактора II ≥ 10% (для ребенка массой 10 кг 200-400 МЕ).

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

СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННАЯ ПЛАЗМА ИЛИ КПК ПРИ ДЕФИЦИТЕ ФАКТОРА X: ЧТО ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ И ПОЧЕМУ?

Согласно российским клиническим рекомендациям по редким коагулопатиям, КПК также является препаратом выбора [1] у пациентов с наследственным дефицитом фактора X. В случае недоступности КПК рекомендуется использование карантинизированной свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность фактора X до 30-40% [1]. Для ребенка массой 10 кг - 150-250 мл.

Однако, в связи с большими объемами вводимой СЗП, данная терапия должна использоваться только в исключительных случаях. При перегрузке жидкостью возможно развитие таких опасных для жизни осложнений как отек легких и головного мозга. В период проведения терапии СЗП вводится 1 раз в день из расчета 20 мл/кг. Побочными эффектами от введения СЗП, помимо перегрузки жидкостью, могут стать аллергические реакции и инфекции. Также необходимо оценивать наличие антител к лейкоцитарному антигену и переливать СЗП только при их отсутствии [4]. С целью оценки безопасности препаратов КПК был проведен анализ трех проспективных клинических исследований с периодом наблюдения до 4 лет. В ходе клинических исследований 18 пациентов в возрасте ≥12 лет и 9 - до 12 лет получали препарат КПК в течение 2495 дней. В период проведения лечения у двух пациентов зафиксировано 6 случаев возникновения побочных эффектов, развития тромбэмболических осложнений не отмечалось [4].

С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ РЕКОМЕНДУЕТСЯ 20-40 МЕ/КГ КПК 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ [1]

Проведение длительной профилактики геморрагического синдрома у пациентов показано при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности фактора X < 2%.

При больших хирургических вмешательствах рекомендуемые целевые минимальные уровни фактора X составляют более 20-30%, рекомендуемая доза 20-30 МЕ/кг перед операцией и далее по показаниям 10-20 МЕ/кг каждые 24 часа. Рекомендуемые дозы для лечения кровотечений составляют 20-30 МЕ/кг, целевой уровень фактора X > 40% [1].

В настоящее время в РФ зарегистрированы препараты КПК, содержащие фактор X с двумя МНН: факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс) и факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации [1]. При введении КПК в дозе 1 МЕ/кг массы тела пациента активность фактора X повышается, в среднем, на 2%. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 30 МЕ/кг массы тела пациента повышает активность плазменного фактора X до 40-60% [1].

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом фактора X КПК назначаются в стартовой насыщающей дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10-20 МЕ/кг массы тела пациента с интервалами в 24-48 часов для достижения и поддержания активности фактора X > 20%, что в общем объеме для ребенка массой 10 кг составит 200-300 МЕ (около 10 мл) и 100-200 МЕ (около 7 мл), соответственно [1]. КПК назначается в дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента 2-3 раза в неделю с целью поддержания активности фактора X > 1% у взрослых и > 2% у детей [1]. В крупных гематологических клиниках, препаратом выбора для лечения детей с врожденными дефицитами факторов II и X является КПК [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Большую эффективность терапии КПК по сравнению с таковой у СЗП проиллюстрируем на примере клинического случая [6].

В педиатрическое отделение интенсивной терапии поступил 5-месячный ребенок с гиповолемическим шоком и печеночной недостаточностью.

При поступлении ребенок был без сознания, отмечалась генерализованная гипотония. Установлена искусственная вентиляция легких. При исследовании крови выявлен **смешанный ацидоз** (рН 6,67), **уровень гемоглобина** (Hb) 4 мг/дл, **повышение уровня печеночных ферментов** с повышенным уровнем печеночных ферментов (АСТ - 1882 Ед/л, АЛТ - 998 Ед/л).

Артериальная гипотензия сохранялась, несмотря на восполнение объема циркулирующей крови, введение дофамина и гидрокарбоната натрия. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлена свободная жидкость, в связи с чем экстренно проведена лапаротомия.

Подтвержден гемиперитонеум, выявлено повреждение IV и V сегментов печени.

Проведен хирургический гемостаз путем тампонады и ушивание поврежденных сегментов, установлен дренаж в ложе печени.

Через несколько часов после операции у ребенка развились артериальная гипотензия и брадикардия, не купирующиеся введением СЗП (20 мл/кг), эритроцитарной массы и тромбоцитов, в брдно введен дофамин (15 мкг/кг/мин). При проведении лабораторных исследований крови: уровень гемоглобина - 6,2 мг/дл, тромбоцитов - 46000 мкл⁻¹, протромбиновая активность - 34%, АЧТВ - 51 с.

Учитывая данные лабораторных исследований, было принято решение о проведении повторной лапаротомии, при которой в брюшной полости было обнаружено 400 мл крови. Проведены хирургический гемостаз, резекция V сегмента печени и установка подпеченочного дренажа. После оперативного вмешательства отмечалось выделение крови по дренажу. **Введены 200 мл СЗП, тромбocитарная (2 пула) и эритроцитарная (500 мл) масса - без эффекта.** В связи с этим было принято решение ввести пациенту КПК в дозе 30 МЕ/кг в комбинации с витамином К, после чего отмечалось быстрое прекращение кровотечения. Гемодинамические показатели ребенка были нормализованы. При проведении исследования крови после введения КПК выявлено **повышение протромбиновой активности с 19% (МНО - 2,9) до 54% (МНО - 1,5).** В дальнейшем наблюдалась положительная динамика, пациент выписан из стационара на 12-е сутки после госпитализации [6].

Использование препаратов КПК у пациентов с врожденными дефицитами факторов II и X может считаться более безопасным методом лечения по сравнению с СЗП при высоком уровне эффективности [4].

При наличии подозрений и для возможности обеспечения доступа пациентов к специфической терапии необходимо своевременное проведение диагностики недостаточности естественных антикоагулянтов и редких нарушений свертывания крови. Вы можете воспользоваться программой бесплатной диагностики.

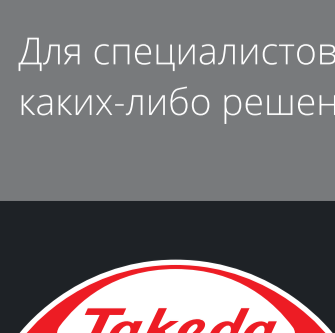
БЕСПЛАТНАЯ ДИАГНОСТИКА



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Редкие коагулопатии : наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII , X. Клинические рекомендации. Published online 2023
2. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). 2020;7(3):54-63. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63>
3. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, 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. Br J Haematol. 2014;167(3):304-326. doi:10.1111/bjh.13058.
4. Peyvandi F, Auerswald G, Austin SK, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Rev. 2021;50:100833. doi:10.1016/j.blre.2021.100833
5. Şalcioğlu Z, Bayram C, Şen H, et al. Congenital Factor Deficiencies in Children: A Report of a Single-Center Experience. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(6):901-907. doi:10.1177/1076029617731596
6. Diego Fuentes-García, Joaquín Hernández-Palazon, Tomás Sansano FA. Usefulness of prothrombin complex concentrate in treatment of dilutional coagulopathy after multitransfusion in a paediatric patient. BJA Br J Anaesth. 2011;107. doi:https://doi.org/10.1093/bja/ael_6910

VV-MEDMAT-96204 январь 2024



Правовая информация
 Политика обработки персональных данных
 Политика конфиденциальности

Владельцем сайта www.scrpd.ru является ООО «Такеда Фармасьютикалс». Заявление о нарушении авторских и смежных прав может быть отправлено по адресу support@takeda.com

© Takeda, 2023. Все права защищены.

119048 Москва, ул. Усачёва дом 2, стр.1, Бизнес-центр «Фьюжн Парк».

Возраст 18+, для распространения на территории РФ

VV-MEDMAT-96204 январь 2024

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Takeda, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.