

Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им.В.К.Гусака

Отделение онкогематологии для детей

# **Наследственный дефицит фактора VII: редкое клиническое наблюдение**

Врач- детский гематолог  
Юлдашева С.А.

г.Донецк - 2020

- **Наследственная гипопроконвертинемия** – это геморрагический диатез, обусловленный наследственным **дефицитом фактора VII**.
- **Наследование:** аутосомно по промежуточному (неполному рецессивному) типу, встречается с примерной частотой 1:500 000 населения.

### **Степени тяжести:**

- **тяжелая** форма болезни (с уровнем фактора VII ниже 2-4%) наблюдается, в основном, у гомозиготов,
- **легкая** - у гетерозиготов с уровнем фактора VII в плазме более 4-10%.

# Патогенез и распознавание дефицита

- **Фактор VII** - единственный из всех плазменных факторов свёртывания, который участвует только во внешнем механизме активации протромбинового комплекса, при его дефиците нарушается процесс свертывания только в протромбиновом (тромбопластиновом) тесте, а все остальные параметры коагулограммы остаются нормальными. Этот фактор не потребляется в процессе свертывания, стабильно сохраняется в сыворотке («стабильный фактор»). Из плазмы и сыворотки полностью удаляется сульфатом бария. Учет этих особенностей фактора VII используется при диагностике его дефицита.

# Клиника

- **Тяжелая форма** болезни с уровнем фактора VII в плазме ниже 2-4% характеризуется смешанным микроциркуляторно-гематомным типом кровоточивости, у новорожденных отмечаются кефалогематомы, синяки, пупочные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияние в мозг и его оболочки.
- Характерны носовые кровотечения, кровоподтеки и синяки в местах ушибов, длительные геморрагии при удалении зубов и порезах, послеоперационные кровотечения.
- У женщин возможны тяжелые кровопотери в родах. В период полового созревания возможны обильные маточные кровотечения.

- При **средней тяжести** дефицита (5%) характерны синячковость, кровотечения из слизистых оболочек, меноррагии. Сохраняется угроза возникновения кровоизлияния в мозг.
- При **легких формах** болезни с уровнем фактора VII в пределах 5-10% преобладают петехиально-синячковый тип кровоточивости, носовые кровотечения и меноррагии. Иногда неполноценность гемостаза проявляется лишь кровотечениями при порезах и хирургических вмешательствах.
- При **латентных формах** болезни (у гетерозигот) уровень фактора VII превышает 10-15% и коагуляционные тесты, включая протромбиновое время, остаются нормальными. Диагностика базируется лишь при количественном определении фактор VII.

# **Гемартроз правого голеностопного сустава**



# Геморрагический синдром



# Кефалогематома у новорожденного



# Носовое кровотечение



# Обширная подкожная гематома в кубитальной области



# Диагностика

- 1) выявление изолированного удлинения свертывания плазмы в протромбиновом тесте при нормальных показателях общего времени свертывания крови, АПТВ, коагуляционного теста с ядом гюрзы, тромбинового теста и содержания фибриногена в плазме;
- 2) нормализация протромбинового времени при добавлении к исследуемой плазме старой (суточного срока хранения) сыворотки и полного отсутствия такой коррекции при добавлении нормальной плазмы, адсорбированной  $\text{BaSO}_4$ ;
- 3) кратковременная (не более, чем на 3 ч) нормализация протромбинового времени после внутривенного введения больному концентратов факторов протромбинового комплекса (препараты ППСБ, Фейба), либо рекомбинантного концентрата активированного фактора VII (препарат НовоСэвен);
- 4) отсутствие корригирующего эффекта пробной терапии препаратами витамина K.
- 5) количественное определение фактора VII (уровень фактора)

# Коррекционные пробы в диагностике дефицита VII фактора

- нормализация протромбинового времени при добавлении к исследуемой плазме старой (суточного срока хранения) сыворотки и полного отсутствия такой коррекции при добавлении нормальной плазмы, адсорбированной  $BaSO_4$
- метод основан на том факте, что фактор VII не потребляется в процессе свертывания, стабильно сохраняется в сыворотке. Из плазмы и сыворотки он полностью удаляется сульфатом бария. Таким образом, стандартизированная старая сыворотка корректирует протромбиновое время, а сыворотка с  $BaSO_4$  – нет

# Использование коррекционных проб в диагностике дефицита других факторов свертывания

- Коррекционные пробы применяются и для определения дефицита других факторов свертывания: добавление старой плазмы также коррегирует дефицит *IX фактора* (*гемофилия В*), но при этом значительно удлинено АЧТВ
- Добавление плазмы, адсорбированной  $\text{BaSO}_4$ , коррегирует дефицит:
  - *фактора VIII* (антигемофильный глобулин, при его дефиците – *гемофилия А*), удлинено АЧТВ
  - *фактора XI* (фактор Розенталя – плазменный предшественник тромбопластина), удлинено АЧТВ
  - *фактора V* (проакцеллерина), удлинено АЧТВ и протромбиновое время

# Возможности диагностики дефицита фактора в клиниках г.Донецка

- возможно при освоении методики коррекционных проб
- клинический эффект после эмпирического введения концентратов фактора протромбинового комплекса
- при условии отсутствия коррегирующего эффекта пробной терапии препаратами витамина К
- количественное определение фактора VII, к сожалению, не выполняется

# Дифференциальная диагностика

При любом удлинении протромбинового времени должны быть исключены все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, обусловленные:

- *механической желтухой,*
- *тяжелой патологией печени,*
- *токсическим действием антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов и др.),*
- *эндогенным К-гиповитаминозом,*
- *изолированный дефицит фактора VII может наблюдаться при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.*

# Лечение

- **заместительная терапия струйной трансфузией плазмы** в дозах **10-15 мл/кг**, но эффект кратковременен, т.к. полужизнь внутривенно введенного фактора VII составляет около 1,5-2 ч;
- **внутривенное введение концентратов факторов протромбинового комплекса**: PPSB (Протромплекс фирмы Baxter содержит ф. II, VII, IX, X), Проплекс Т (факторы VII, IX). Внутривенное введение этих препаратов в дозах **40-50 ед./кг 2 раза в сутки** обеспечивает надежный гемостаз. Еще более эффективен препарат Фейба TIM 4 (Baxter), в состав которого входит активированный фактор VII в комплексе с неактивированными факторами II, IX и X. Препарат вводят внутривенно в дозах **50-100 ед. 2 раза в день**.
- высокоэффективен **препарат рекомбинантного активированного фактора VII (НовоСэвен)**. В дозах **20-70 мкг/кг внутривенно** этот препарат при повторных введениях с интервалами в 2,5-3 ч обеспечивает надежное купирование кровотечений у больных с дефицитом фактора VII.

# Анамнез заболевания

- У ребенка Д., 5 лет, в марте 2012 года отмечалось отсроченное кровотечение (через несколько часов после экстракции зуба). Бригадой СП был доставлен в местный стационар, где кровотечение временно купировали местными гемостатиками, вводили этамзилат в/м, исследовался анализ периферической крови: эритроциты  $3,8 \cdot 10^{12}$ , тромбоциты 240 г/л. Кровотечение периодически возобновлялось в течение недели. Ребенок был направлен к гематологу ИНВХ.

# Объективное исследование

- При первичном осмотре гематолога в лунке удаленного зуба 5 признаков продолжающегося кровотечения не было, слизистая чистая. Общее состояние ребенка удовлетворительное. На голенях повышенное количество экхимозов после травматизации. Увеличены подчелюстные и шейные лимфоузлы до 1,5 см. Зубы кариозные. В легких хрипов нет, тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка пальпаторно не увеличены.

# Общий анализ крови

- эритроциты:  $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$
- гемоглобин: 105 г/л
- ц.п.: 1,0;
- тромбоциты: 375 г/л;
- лейкоциты: 8,5 Г/л;
- палочкоядерные: 5;
- сегментоядерные: 73;
- лимфоциты: 20;
- моноциты: 2;
- СОЭ: 15 мм/час

**Медицинская лаборатория Новая диагностика (г.Донецк, пр. Ленинский 47)**ФИО пациента **Д.Н.**Пол **МУЖСКОЙ** Дата рождения **31.07.2007**Результаты тестирования **Коагулология**Дата выдачи результата **27.03.2012**

<i>Откл</i>	<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед.измерен</i>	<i>Референтный интервал</i>
>>!	<b>Протромбиновое время (ПТВ)</b>	<b>93.70</b>	сек	<b>(14.00-18.00)</b>
!<<	<b>Протромбиновый индекс (ПТИ)</b>	<b>17.00</b>	%	<b>(90.00-105.00)</b>
>>!	<b>Международное нормализованное отн. (без приема антикоагулянтов)</b>	<b>7.70</b>		<b>(0.85-1.15)</b>
	Тромбиновое время (ТВ)	12.80	сек	(10.00-14.00)
	АЧТВ	34.60	сек	(25.00-35.00)
	Активность антитромбина III (АТ-III)	115.39	%	(80.00-120.00)
	Концентрация фибриногена в плазме	2.62	г/л	(1.80-4.00)
	РФМК	4.00	мг/100мл	(3.00-4.00)
	Спонтанная агрегация	0.01	%	(0.00-20.00)
>>	<b>Агрегация с ристомицином</b>	<b>139.00</b>	%	<b>(55.00-100.00)</b>

**Медицинская лаборатория Новая диагностика (г Донецк, пр. Ленинский 47)**

ФИО пациента **Д.Н.**

Пол **МУЖСКОЙ** Дата рождения **31.07.2007**

Результаты тестирования **Биохимия** CobasC311

Дата выдачи результата **26.03.2012**

<i>Откл</i>	<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед.измерен.</i>	<i>Референтный интервал</i>
	Аланинаминотрансфераза	8.80	Ед/л	(0.00-39.00)
	Аспартатаминотрансфераза	25.10	Ед/л	(0.00-52.00)
<	<b>Гаммаглутамилтрансфераза</b>	<b>5.40</b>	<b>Ед/л</b>	<b>(6.00-66.00)</b>
	Билирубин прямой	1.68	мкмоль/л	(0.00-3.40)
	Билирубин общий	5.40	мкмоль/л	(3.40-17.00)
	Общий белок	62.75	г/л	(60.00-80.00)
	Альбумин	43.60	г/л	(38.00-54.00)

**Вывод: грубых нарушений функции печени нет.**

**Медицинская лаборатория Новая диагностика (г Донецк, пр. Ленинский 47)**

*ФИО пациента* **Д.Н.**

*Пол* МУЖСКОЙ *Дата рождения* 31.07.2007

*Результаты тестирования* **Белковые фракции**

*Дата выдачи результата* 26.03.2012

<i>Откл</i>	<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед.изме рен.</i>	<i>Референтный интервал</i>
	Белковые фракции			
	Альбумины, относительное содержание	58.17 %		(52.00-65.00)
	Альфа-1-глобулины, относительное сод	5.19 %		(2.00-5.50)
>	<b>Альфа-2-глобулины, относительное сод</b>	<b>14.44 %</b>		<b>(6.00-11.70)</b>
	Бета-глобулины, относительное содерж	14.12 %		(8.20-14.50)
<	<b>Гамма-глобулины, относительное содержание</b>	<b>8.08 %</b>		<b>(9.50-19.80)</b>

**Вывод: грубых нарушений белок-синтетической функции печени нет. Дисбаланс во фракциях Гамма-глобулинов связан с перенесенной ОРВИ.**

# Дифференциальная диагностика

С целью дифференциальной диагностики с заболеваниями, связанными с нарушением обмена витамина К, проводилась терапия викасолом. После окончания курса терапии викасолом МНО у больного не скоррегировалось.

Таким образом, был сделан вывод о наследственном дефиците какого-либо из факторов протромбинового комплекса II, X, VII – витамин К – зависимых и V - витамин К – независимого.

# Обследование в Институте патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины (г.Львов)

- Для уточнения диагноза в августе 2012 г. больной был направлен в Институт патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины (г.Львов). При обследовании в Институте гематологии и трансфузиологии было также *выявлено изолированное удлинение свертывания плазмы в протромбиновом тесте* при нормальных показателях общего времени свертывания крови, АЧТВ, тромбинового теста и содержания фибриногена в плазме крови. Протромбиновое время – 104" (норма – 14,4); протромбиновый индекс – 13,9 (норма 85-110%); определена активность фактора VII – 4%.

**ГУ «Институт патологии крови и инфузионной медицины АМН Украины»**

**Лаборатория иммуноцитологии и генетики опухолей крови**

Анализ крови №260

ФИО пациента **Д.Н.**

Пол **МУЖСКОЙ**

Дата рождения **31.07.2007**

Результаты тестирования

**Показатели системы свертывания**

Дата выдачи результата

**05.09.2012**

<i>Наименование исследования</i>	<i>Результат</i>	<i>Норма</i>
<b>Протромбиновое время плазмы</b>	<b>104 сек</b>	<b>14,4 сек</b>
<b>Протромбиновый индекс</b>	<b>13,9%</b>	<b>85-110%</b>
<b>Время рекальцификации</b>	<b>203 сек</b>	<b>120-180 сек</b>
<b>Активированное время рекальцификации</b>	<b>71 сек</b>	<b>50-70 сек</b>
<b>АЧТВ</b>	<b>39,6 сек</b>	<b>30,6 сек</b>
<b>Фибриноген</b>	<b>3,5 г/л</b>	<b>2-4 г/л</b>
<b>Фибринолитическая активность крови</b>	<b>&gt;3 час</b>	<b>2-5 час</b>
<b>Агрегация с АДФ</b>	<b>16 сек</b>	<b>12-19 сек</b>
<b>Агрегация с ристомицином</b>	<b>17 сек</b>	<b>12-17 сек</b>
<b>Фактор VII</b>	<b>4%</b>	

# Верификация диагноза

Заключение: Наследственный дефицит фактора VII (гипопроконвертинемия), тяжелая форма.

Рекомендовано: заместительная терапия в случае проявлений геморрагического синдрома препаратами фактора VII (Новосевен), при его отсутствии – препаратами факторов протромбинового комплекса, а при их отсутствии – трансфузии свежезамороженной плазмы 10-15 мл/кг каждые 6-8 часов до остановки кровотечения.

# Катамнез

За истекший период наблюдения у ребенка от одного до 3-4 раз в год отмечались эпизоды кровоточивости:

в сентябре 2012 г. госпитализирован в ООГД по поводу *тяжелого рецидивирующего носового кровотечения;*

в 2017 г. – дважды госпитализировали в ООГД ИНВХ: в сентябре – *кровотечение из лунки удаленного зуба*, в мае – *гемартроз правого голеностопного сустава* (после езды на самокате).

Кровотечения купировались введением фактора протромбинового комплекса Протромплекс 600 МЕ.



**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!**

