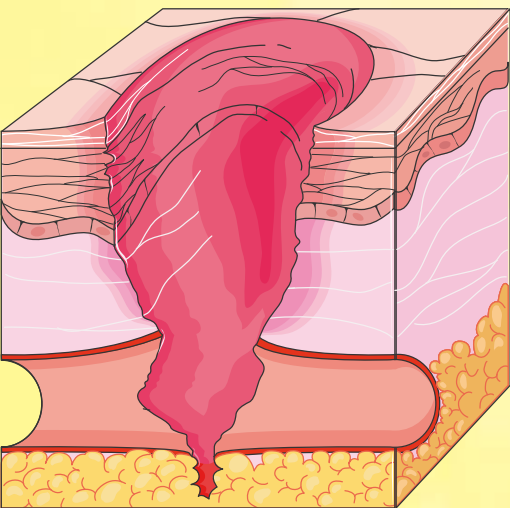


**Институт неотложной и восстановительной
хирургии им.В.К.Гусака
Отделение онкогематологии для детей**

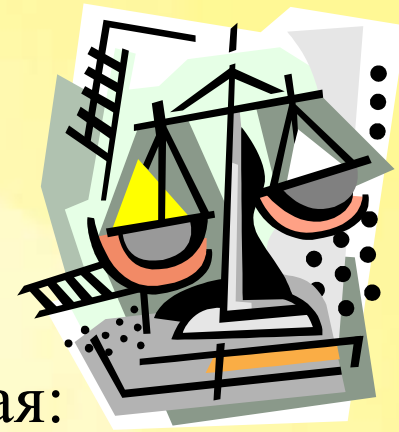
**Случай клинического наблюдения
больного с наследственным дефицитом
фактора VII системы свертывания крови**



**Заведующая ООГД ИНВХ
врач-детский гематолог
Юлдашева С.А.**

г. Донецк

Система гемостаза



Гемостаз- это функция организма, направленная:

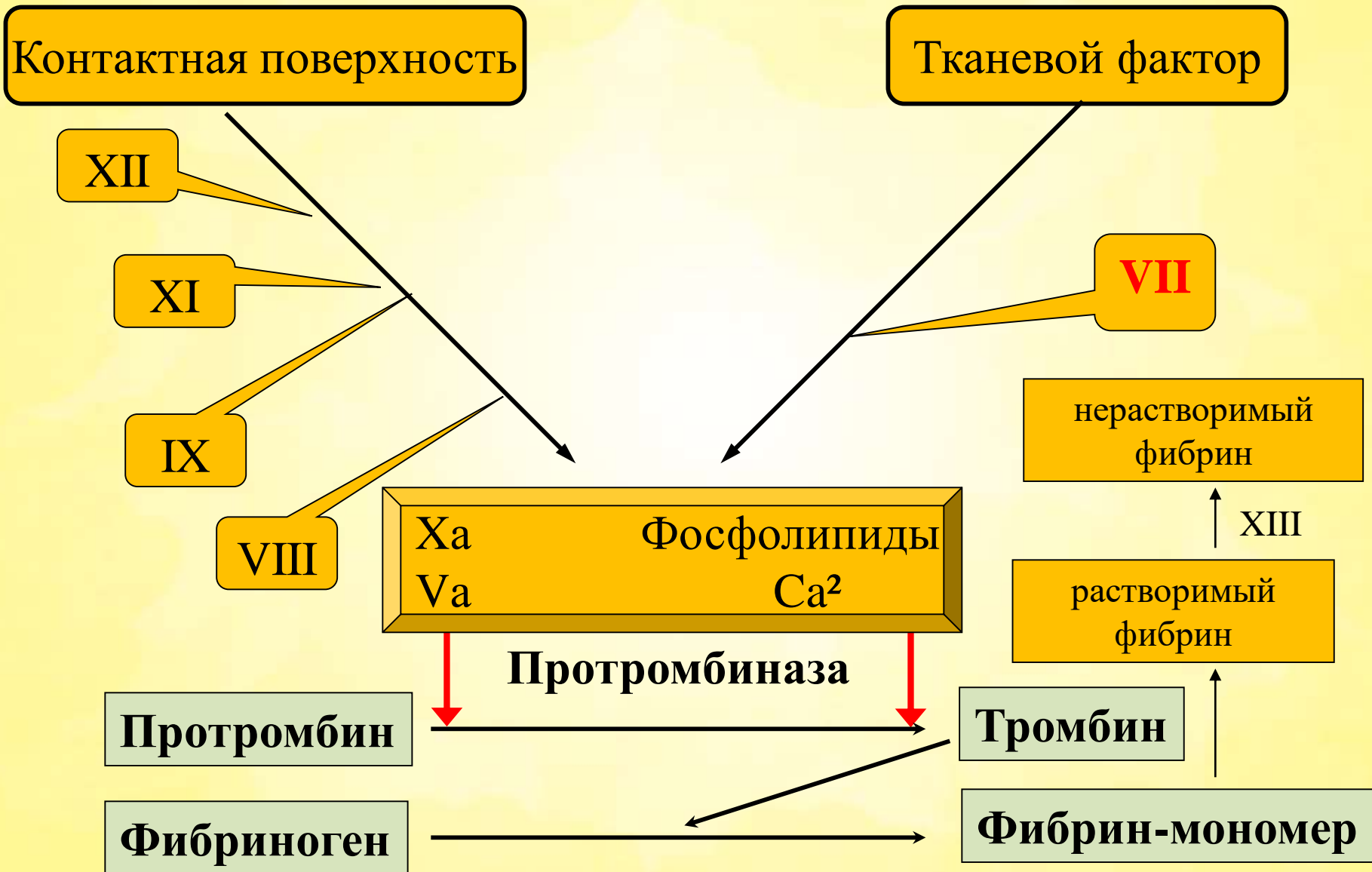
- с одной стороны на сохранение жидкого агрегатного состояния крови в неповрежденном кровеносном русле
- с другой стороны, на обеспечение остановки кровотечения и предотвращение физиологически значимой кровопотери при повреждении кровеносного сосуда.

Функция гемостаза обеспечивается благодаря взаимодействию ряда структур и веществ организма, которые образуют систему гемостаза.

Плазменный гемостаз

Внутренний путь

Внешний путь



Патология системы гемостаза

- Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внутреннего механизма формирования протромбиназной активности:
(гемофилии А, В, С, болезнь Виллебранда, дефицит фактора Хагемана)
- Коагулопатия вследствие изолированного нарушения внешнего механизма формирования протромбиназной активности:
(гипопроконвертинемия - дефицит VII ф.)
- Комбинированное нарушение внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназной активности:
(парагемофилия - дефицит V ф., болезнь Стюарта-Прауэра - дефицит X ф.)
- Нарушение конечного этапа свертывания крови:
(афибриногенемия)

Патология системы гемостаза

- **Наследственная гипопроконвертинемия** – это геморрагический диатез, обусловленный наследственным **дефицитом фактора VII**.
- **Наследование:** аутосомное 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%.

Клиническая картина

- **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.

Клиническая картина

- **Средняя степень тяжести: дефицит (5%)**
Синячковость, кровотечения из слизистых оболочек, меноррагии. Сохраняется угроза возникновения кровоизлияния в мозг.
- **Легкое течение: уровень фактора VII (5-10%)**
Носовые кровотечения и меноррагии. Иногда кровотечения при порезах и хирургических вмешательствах.
- **Латентное течение (у гетерозигот): уровень фактора VII (10-15%)**
- **Симптомы кровоточивости отсутствуют.**
коагуляционные тесты, включая протромбиновое время, остаются нормальными. Диагностика базируется лишь при количественном определении фактор VII.

Геморрагический синдром при коагулопатии



Функциональная особенность Фактора VII

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.

Лабораторная диагностика 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

Лабораторная диагностика

- Коррекционные пробы применяются и для определения дефицита других факторов свертывания: добавление старой плазмы - коррегирует дефицит *IX фактора* (*гемофилия B*), но при этом значительно удлинено АЧТВ
- Добавление плазмы, адсорбированной $BaSO_4$, коррегирует дефицит:
 - - *фактора VIII* (антигемофильный глобулин, при его дефиците – *гемофилия A*), 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:

- механическая желтуха,
- тяжелая патология печени,
- токсическое действие антикоагулянтов непрямого действия (кумаринов и др.),
- эндогенный К-гиповитаминоз,
- изолированный дефицит фактора VII может наблюдаться при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.

Лечение дефицита VII фактора

- Свежезамороженная плазма в дозе-10-15 мл/кг.
- Внутривенное введение концентратов факторов протромбинового комплекса:
 - PPSB (Протромплекс фирмы Baxter содержит ф. II, VII, IX, X), Проплекс Т (факторы VII, IX) - 40-50 ед./кг x 2 раза в сутки.
 - Фейба TIM 4 (Baxter), в состав которого входит активированный фактор VII в комплексе с неактивированными факторами II, IX и X - 50-100 ед. x 2 раза в сутки.
 - Препарат рекомбинантного активированного фактора VII (Ново-Сэвен) - 20-70 мкг/кг.

Клинический случай

Ребенок поступил в отделение с жалобами на эпизоды повторяющегося кровотечения из лунки удаленного зуба.

Клинический случай

Из анамнеза известно, что у мальчика в марте 2012 года отмечалось отсроченное кровотечение (через несколько часов после экстракции зуба). Бригадой СП был доставлен в местный стационар. Кровотечение удалось временно купировать, парэнтеральным введением этамзилата, использовалась местная гемостатическая терапия.

Из лабораторных исследований был взят анализ периферической крови: **эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}$, тромбоциты 240 г/л.** В течение недели у ребенка периодически возобновлялось кровотечение. Пациент был направлен к гематологу ИНВХ.
Дальнейшие действия гематолога

Объективное исследование

При первичном осмотре гематолога в лунке удаленного зуба 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 у края реберной дуги.

Лабораторная диагностика

- эритроциты: $3,0 \cdot 10^{12}/л$
- 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.



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.

Медицинская лаборатория Новая диагностика (г.Донецк, пр. Ленинский 47)ФИО пациента **Д.Н.**Пол **МУЖСКОЙ**Дата рождения **31.07.2007**

Результаты тестирования

КоагулологияДата выдачи результата **27.03.2012**

<i>Откл</i>	<i>Тест</i>	<i>Результат</i>	<i>Ед.измерен</i>	<i>Референтный интервал</i>
>>!	Протромбиновое время (ПТВ)	93.70	сек	(14.00-18.00)
!<<	Протромбиновый индекс (ПТИ)	17.00	%	(90.00-105.00)
>>!	Международное нормализованное отн. (без приема антикоагулянтов)	7.70		(0.85-1.15)
	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)
>>	Агрегация с ристомицином	139.00	%	(55.00-100.00)

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)
<	Гаммаглутамилтрансфераза	5.40	Ед/л	(6.00-66.00)
	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)
>	Альфа-2-глобулины, относительное сод	14.44 %		(6.00-11.70)
	Бета-глобулины, относительное содерж	14.12 %		(8.20-14.50)
<	Гамма-глобулины, относительное содержание	8.08 %		(9.50-19.80)

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

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**

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

Заключительный диагноз

Клинический диагноз:

Наследственный дефицит фактора VII (гипопротромбинемия), 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 отмечаются эпизоды кровоточивости в виде гемартрозов.

Получает заместительную терапию рекомбинантным фактором VII коагил VII в дозе 60-90 мкг/кг курсом от 1 до 3 дней до купирования проявлений кровоточивости в амбулаторных условиях по месту жительства.



Спасибо за внимание!