

Национальное Гематологическое Общество

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
редких коагулопатий:**

**НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ
ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II, VII, X**

2014

Под редакцией академика В.Г.Савченко

Авторы: Зозуля Н.И.¹, Свириин П.В.³

Экспертный совет:

Савченко В.Г.¹, Румянцев А.Г.², Момот А.П.⁶, Давыдкин И.Л.⁵,
Мамаев А.Н.⁶, Петров В.Ю.³, Чернов В.М.²,
Андреева Т.А.⁴, Вдовин В.В.³, Копылов К.Г.²

¹ ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва

² ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
МЗ РФ, г. Москва

³ ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва

⁴ Городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург

⁵ НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, г. Самара

⁶ Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Барнаул

Клинические рекомендации утверждены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» в рамках производственного совещания «Конференция: лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» в ноябре 2014.

Содержание

Список сокращений.....	4
Методология	5
Глава 1. Общая информация	9
Глава 2. Наследственный дефицит фактора свертывания крови II (протромбина).....	14
2.1. Общая информация и патогенез	14
2.2. Клинические проявления	15
2.3. Диагностика	15
2.4. Специфическая заместительная терапия	17
2.5. Особенности течения заболевания у детей	18
2.6. Ведение женщин во время беременности и родов	18
Глава 3. Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия) 19	
3.1. Общая информация и патогенез	19
3.2. Клинические проявления	20
3.3. Диагностика	20
3.4. Специфическая заместительная терапия	21
3.5. Особенности течения заболевания у детей	24
3.6. Ведение женщин во время беременности и родов	24
Глава 4. Наследственный дефицит фактора свертывания крови X	25
4.1. Общая информация и патогенез	25
4.2. Клинические проявления	26
4.3. Диагностика	26
4.4. Специфическая заместительная терапия.....	27
4.5. Особенности течения заболевания у детей	28
4.6. Ведение женщин во время беременности и родов	29
Список литературы	30

Список сокращений

активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ
антиингибиторный коагулянтный комплекс – АИКК
время кровотечения - ВК
желудочно-кишечный тракт - ЖКТ
концентрат протромбинового комплекса - КПК
Международное Общество по Тромбозу и Гемостазу - ISTH
нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП
протромбиновое время - ПВ
редкие нарушения свертывания крови - РНСК
рекомбинантный фактор свертывания крови VII активированный - rFVIIa
свежезамороженная плазма - СЗП
тканевой фактор - ТФ
тромбиновое время - ТВ
фактор свертывания крови II - FII
фактор свертывания крови VII - FVII
фактор свертывания крови VII активированный - FVIIa
фактор свертывания крови VIII - FVIII
фактор свертывания крови IX - FIX
фактор свертывания крови X - FX
центральная нервная система - ЦНС

Методология разработки клинических рекомендаций

1. Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$.
- Поиск в электронных базах данных.

2. Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED, MEDLINE, Кокрановской библиотеки. Поиск проводился на глубину более 20 лет (с 1990 года).

3. Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.
- Международные регистры пациентов с редкими нарушениями свертывания крови.

4. Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой системой убедительности доказательств (табл.1).

5. Методология разработки рекомендаций:

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология должна быть изучена для

того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусируется на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивается, как минимум, двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждаются на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (табл.2).

6. Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой системой градаций доказательности рекомендаций (табл.2).

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs): доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

7. Методология валидации рекомендаций:

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами, которых просят прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также проводится экспертная оценка стиля изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительные версии рекомендаций представляются для обсуждения на научных гематологических конференциях Национального гематологического общества и заседаниях Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Изучаются комментарии со стороны врачей-гематологов амбулаторного и стационарного этапов в отношении доходчивости и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизируются и обсуждаются авторским коллективом. При необходимости проводится внесение изменений и дополнений в текст рекомендаций.

8. Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно анализируются членами авторского коллектива, для подтверждения того, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Окончательная редакция клинических рекомендаций рассматриваются и утверждаются на заседании Профильной комиссии по Гематологии, Рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Гематологического научного центра, и в заключении, на конгрессе (съезде, пленуме) Национального гематологического общества.

Таблица 1.

Уровни доказательности рекомендаций

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом
клинической онкологии (ASCO) и
Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO))

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2.

Степени и градации доказательности рекомендаций

(в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом
клинической онкологии (ASCO) и
Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO))

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Глава 1. Общая информация

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.

Причинами развития РНСК является, как правило, рецессивное наследование уникального или редких нуклеотидных изменений в генах, кодирующих коагуляционные факторы, или в белках, необходимых для посттрансляционных модификаций данных факторов. РНСК наиболее распространены в этнических группах, в которых приняты близкородственные браки, вследствие большей вероятности гомозиготного носительства дефекта гена.

Опубликованные описания РНСК до недавнего времени исторически состояли из исследований случай-контроль или малочисленных когортных исследований. Однако, в течение последних 10 лет появилось несколько специфических регистров (European Network of Rare Bleeding Disorders, Peyvandi et al, 2012; the North American Rare Bleeding Registry, Acharya et al, 2004; RCD-Registries: Herrmann et al, 2006, 2009; Ivaskevicius et al, 2007; Bernardi et al, 2009), позволивших улучшить понимание РНСК. Создание международной базы РНСК способствовало определению четких лабораторных критериев тяжести большинства РНСК, которые были разработаны под эгидой Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу (ISTH) в 2012 году.

Несмотря на достигнутые успехи, клинические характеристики большинства РНСК остаются недостаточно документированными, принципы ведения пациентов разработаны на основе результатов открытых наблюдательных исследований. Ввиду редкости данной патологии во всем мире не проводилось ни одного рандомизированного контролируемого

клинического исследования. Поэтому в соответствии с типом использованной доказательной базы большинство разработанных рекомендаций имеет III-IV уровень доказательности со степенью градации B или C.

Данные клинические рекомендации были разработаны с целью обозначить основные направления диагностики и ведения пациентов с дефицитом факторов свертывания крови II, VII и X в наиболее типичных сценариях. Тем не менее, необходимость персонифицированного подхода к лечению каждого пациента позволяет клиницисту модифицировать предложенные рекомендации с учетом индивидуального фенотипа заболевания и особенностей ответа пациента на проводимую терапию.

Общие рекомендации ведения пациентов с РНСК.

Основными задачами лечения пациентов с РНСК являются:

- сохранение физического здоровья пациентов путем профилактики и лечения значимых геморрагических проявлений;
- обеспечение медицинских условий для физической, психологической и социальной адаптации.

Для выполнения этих задач необходимо создать следующие условия:

- В основе лечения пациентов с РНСК лежит специфическая заместительная терапия препаратами, содержащими дефицитный (сниженный или отсутствующий) фактор свертывания крови. Обеспечение этими препаратами и обучение их применению пациентов и членов семей больных РНСК являются принципиально важными задачами в организации помощи больным РНСК.
- В отношении пациентов с РНСК, тогда, когда возможно, должна проводиться стратегия домашнего лечения. Основными элементами стратегии являются: наличие у пациента гемостатических препаратов (препарат находится там же, где пациент), решение о применении

гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога, пациент и (или) его родственники.

- Все пациенты с РНСК должны быть зарегистрированы и наблюдаться в специализированном центре (Уровень доказательности IV). У пациента или врачей, к которым он обращается, круглосуточно должна быть возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных РНСК.
- Наблюдение и лечение пациентов с РНСК должно проводиться группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными РНСК. (Уровень доказательности III).
- Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости.

При лечении кровотечений необходимо придерживаться следующих принципов:

- Для остановки кровотечений должна применяться заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови. При проведении специфической заместительной терапии предпочтение должно отдаваться использованию рекомбинантных или высокоочищенных вирусинактивированных плазматических концентратов факторов свертывания крови по отношению к свежезамороженной плазме (СЗП).
- Необходимо сразу применять эффективные дозы концентратов факторов свертывания. Терапия недостаточными дозами не позволит остановить кровотечение, приведет к потере времени, нарастанию геморрагического синдрома и необоснованному расходу дорогостоящего препарата.

- Гемостатическую терапию необходимо начинать как можно раньше (по возможности в течение первых 2-х часов после получения травмы, начала кровотечения или появления первых субъективных признаков кровоизлияния), поэтому основанием для начала терапии могут быть субъективные ощущения пациента или факт травмы. Желательно остановить кровотечение или кровоизлияние до развития значимых клинических проявлений. (Уровень доказательности II).
- Лечение легких и средних кровотечений должно проводиться на дому пациентом или его родственниками в соответствии с рекомендациями гематолога. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.
- Ключевым аспектом улучшения состояния здоровья и качества жизни при лечении РНСК является предотвращение кровотечений: гемартрозов, угрожающих жизни кровотечений и кровоизлияний (в центральную нервную систему (ЦНС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), др.).

Применение неспецифических гемостатических препаратов.

- Помимо специфической гемостатической и заместительной терапии врач-гематолог может использовать дополнительные лекарственные средства в лечении пациентов с РНСК, например, гормональную терапию у женщин с рецидивирующими тяжелыми маточными кровотечениями.
- Транексамовая кислота и другие антифибринолитические средства могут применяться для купирования меноррагий и легких кровотечений из слизистых оболочек, за исключением почечных кровотечений. Антифибринолитические препараты могут использоваться в монотерапии или в дополнение к концентратам факторов свертывания крови. В случае высокого риска возможных тромботических осложнений применение антифибринолитических препаратов недопустимо. Для предупреждения

хирургических или акушерских кровотечений транексамовая кислота должна быть назначена перорально или внутривенно не позднее, чем за 2 часа до операции или родов для достижения пиковых значений в плазме во время проведения манипуляции. Транексамовая кислота должна с осторожностью использоваться одновременно с концентратами протромбинового комплекса из-за высокого риска развития тромботических осложнений.

Другие принципиальные аспекты ведения пациентов с РНСК:

- Пациентам с поражением элементов опорно-двигательного аппарата: необходимо долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, и функциональная реабилитация.
- Лечение других осложнений РНСК: коррекция дефицита железа.
- Обязательно выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов и др.
- До начала любых инвазивных процедур необходимо введение концентрата фактора свёртывания крови или применение неспецифических препаратов (ингибиторов фибринолиза) в зависимости от тяжести РНСК.
- Пациенты не должны использовать препараты, нарушающие функцию тромбоцитов и угнетающие свертывание крови, особенно ацетилсалициловую кислоту и другие НПВП (за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, парекоксиб и др.). Альтернативными менее безопасными болеутоляющими средствами является парацетамол/ацетаминофен.
- Следует избегать внутримышечных инъекций и пункции артерий.
- Следует поощрять регулярные занятия физическими упражнениями, способствующими развитию мускулатуры, защите суставов и улучшению физического состояния (например, лечебная гимнастика, плавание, терренкур).

- Пациенты должны избегать ситуаций, связанных с высоким риском травм, в том числе занятия контактными видами единоборств, игр с тяжелым мячом, занятий на спортивных снарядах, и т.д. При решении вопроса о возможности занятия тем или иным видом физической деятельности необходимо учитывать тяжесть заболевания.

Глава 2. Наследственный дефицит фактора свертывания крови II (протромбина)

2.1. Общая информация и патогенез.

Определение: геморрагическое заболевание, характеризующееся снижением активности протромбина в плазме, возникающим вследствие генетических дефектов, обуславливающих количественные (гипопротромбинемия) или качественные (диспротромбинемия) нарушения фактора свертывания крови II (FII).

Аутосомно-рецессивное заболевание. Распространенность в большинстве стран составляет 1 : 2 000 000 населения.

Характеристика: FII – гликопротеид, образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием активированного фактора свертывания крови X (FXa) в иницирующей фазе коагуляционного каскада и протромбиназного комплекса (фаза амплификации) переходит в тромбин. Тромбин, в свою очередь, активирует другие плазменные белки свертывания крови и тромбоциты с конечным формированием фибринового сгустка. Кроме того, тромбин участвует в активации ингибиторов свертывания крови и в регуляции фибринолиза.

Дефицит FII обусловлен вариациями в F2 гене, который кодирует протромбин. Не существует прямой корреляции между F2 генотипом и фенотипом заболевания.

Гемостатически достаточный уровень FII составляет около 40%.

Период полувыведения – около 60 часов.

2.2. Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FII – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами, кровотечениями во время и после хирургических вмешательств и тяжелыми менструальными кровотечениями, внутричерепными кровоизлияниями. Менее характерны кровотечения из ЖКТ, гематурия, акушерские кровотечения и кровотечения из пупочной раны. У части пациентов регистрируются кровоизлияния в ЦНС.

При гипопротромбинемии с активностью FII < 10%, как правило, отмечаются более тяжелые кровотечения по сравнению с кровотечениями, возникающими при активности FII ≥ 10%. В последнем случае наиболее типичны легкие и умеренные кровотечения из слизистых оболочек.

Пациенты с активностью FII менее 4% не описаны.

Для диспротромбинемии характерна слабая взаимосвязь между клиническим и лабораторным фенотипами заболевания.

У гетерозиготных носителей дефицита FII в большинстве случаев определяется активность FII в пределах 40-75% с асимптомным течением заболевания.

2.3. Диагностика.

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние.
- снижение активности Ф.П свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению).

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения (ВК) стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов.

Для дефицита FII характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений, либо в сочетании с удлинением ВК.

Второй этап. Выполняется тест коррекции, определение активности факторов II, V, VII, IX, X, VIII, тест на волчаночный антикоагулянт. При удлинении ВК – анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

Диагноз считается установленным при выявлении изолированного снижения активности FII, отрицательном ингибиторе FII, положительном тесте коррекции (коррекция происходит), отсутствии признаков волчаночного антикоагулянта.

Наличие признаков специфического или неспецифического ингибитора, отрицательный тест коррекции требуют проведения дополнительных исследований для исключения или подтверждения дефицита FII: (генетический анализ, неоднократное повторное обследование, семейное обследование, анализ антифосфолипидных антител).

Следует иметь ввиду возможность наличия приобретенного дефицита FII при антифосфолипидном синдроме с выработкой антител к протромбину и другим белкам в крови, который отличается от наследственного дефицита FII по клиническому течению и присутствию антифосфолипидных антител, при болезнях печени и желчевыводящих путей, при дефиците витамина К, а также при приеме антагонистов витамина К.

2.4. Специфическая заместительная терапия.

Заместительная терапия при дефиците FII должна проводиться неактивированными препаратами, содержащими этот фактор. Строго рекомендуется использование плазматических очищенных вирусинактивированных концентратов протромбинового комплекса (КПК) (Уровень доказательности I). КПК вводятся внутривенно. Используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 препарата, содержащих FII: КПК, содержащий факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и КПК, содержащий факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (Уровень доказательности III).

Активность препаратов, обычно, указывается по активности содержащегося в них фактора свертывания крови IX (FIX). Поэтому, необходимо отдельно уточнять содержание FII, которое указывается в инструкции. Как правило, КПК содержат приблизительно равное количество FIX и FII.

При расчете дозы и схемы заместительной терапии необходимо учитывать, что введение 1 ME FII на 1 кг массы тела пациента повышает активность FII, в среднем, на 2% (восстановление активности FII – тест восстановления = 2). Период полувыведения FII составляет около 60 часов. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 ME/кг массы тела пациента (здесь и далее расчет по FIX) повышает активность плазменного FII до 40-60%. У пациентов с активным кровотечением этот показатель может быть меньше.

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FII КПК назначается в стартовой насыщающей дозе 20 - 60 ME/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10 - 30 ME/кг массы тела пациента с интервалами в 24 - 48 часов для достижения и поддержания активности FII > 20% (Уровень доказательности III B).

С целью предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности FII < 1% рекомендуется проведение профилактического лечения с введением КПК в дозе 20 - 40 МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 5 - 7 дней с целью достижения активности FII \geq 10% (Уровень доказательности III B).

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FII до 30-40%.

Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства возможно назначение транексамовой кислоты в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1 г x 4 раза в сутки (Уровень доказательности III C).

Сведений о возможном возникновении аллоантител к FII не имеется.

2.5. Особенности течения заболевания у детей.

Манифестацией дефицита FII у детей могут быть пупочные кровотечения или кровоизлияния в ЦНС. Важно помнить, что у детей в первом полугодии жизни нормальная активность FII составляет 26–70%. Взрослых значений активность FII достигает к 6 месячному возрасту. Необходимо проведение неоднократных повторных обследований пациента после достижения 6-месячного возраста. Поэтому, точно установить диагноз дефицита FII можно у детей старше 1 года. В любом случае, при диагностике удлинения ПВ у детей в этом возрасте показано назначение препаратов витамина К.

2.6. Ведение женщин во время беременности и родов.

В течение нормально протекающей беременности активность FII существенно не меняется и, обычно, остается недостаточной для неосложненного родоразрешения у женщин с тяжелым дефицитом протромбина. При активности FII < 20% с целью предотвращения развития

геморрагических осложнений в родах необходимо введение КПК в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела пациентки однократно при начале родовой деятельности или перед кесаревым сечением для достижения активности FII 20-40%. Повторные инфузии препарата производятся с интервалом в 48 часов в дозе 10 - 20 МЕ/кг массы тела пациентки с целью поддержания активности FII > 20% в течение, как минимум, трех дней после родов (Уровень доказательности III B). При отсутствии клинических проявлений заболевания во время беременности заместительная терапия КПК не проводится, в случае развития кровотечения терапия проводится по общим принципам.

Глава 3. Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия)

3.1. Общая информация и патогенез.

Определение: геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора свертывания крови VII (FVII) в плазме.

Аутосомно-рецессивное заболевание. Средняя распространенность в большинстве стран составляет 1 : 300 000 - 500 000 населения.

Физиологическая роль FVII заключается в инициации процесса свертывания крови в зоне повреждения сосудистой стенки. В комплексе с тканевым фактором, FVIIa активирует FX и FIX, участвующие в генерации тромбина.

Период полувыведения FVII составляет 4 – 6 часов.

Достаточный гемостатический уровень – не менее 10%. При тяжелых травмах, клинически значимое кровотечение может развиваться при уровне FVII более 20%.

3.2. Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FVII – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, в том числе из слизистых ЖКТ, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами и тяжелыми менструальными кровотечениями. Кровоизлияния в ЦНС регистрируются у 3-10% пациентов с дефицитом FVII.

Приблизительно в 60% случаев течение заболевания асимптомное, и поводом для идентификации диагноза является случайное обнаружение увеличения ПВ.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны при активности FVII \leq 1%. У пациентов с активностью FVII $>$ 1% отмечаются, как правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек или асимптомное течение заболевания. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FVII $>$ 20%, указывая, таким образом, на отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания.

У гетерозиготных носителей дефицита FVII в большинстве случаев определяется активность FVII в пределах 40-60% с асимптомным течением заболевания.

3.3 Диагностика.

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние.
- снижение активности FVII свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению).

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), ВК стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов.

Для дефицита FVII характерно увеличение ПВ при нормальных значениях АЧТВ, ПВ, ТВ и фибриногена. ВК может быть нормальное или удлинено, количество тромбоцитов – в пределах нормы.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FVII при обнаружении пролонгированного ПВ. Выполняется тест коррекции и определение активности FVII. При удлинении ВК – проводится анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

При любом удлинении ПВ должны быть исключены все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь обусловленные тяжелой патологией печени, механической желтухой, токсическим действием антикоагулянтов непрямого действия, эндогенным К-гиповитаминозом. Изолированный приобретенный дефицит FVII, как правило, обусловлен иммунными нарушениями, может наблюдаться при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.

3.4. Специфическая заместительная терапия.

Для купирования или предупреждения кровотечений при дефиците FVII могут использоваться следующие препараты: плазматический концентрат FVII (неактивированный), эптаког альфа (активированный) – рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) и КПК, содержащие FVII.

Гемостатическая терапия концентратом плазматического FVII проводится при развитии кровотечения/кровоточивости в дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента каждые 4-6 часов до купирования геморрагического синдрома (Уровень доказательности III B). С целью предупреждения возникновения

кровотечения возможно проведение заместительной терапии концентратом FVII в дозе 10-30 МЕ/кг массы тела пациента 3 раза в неделю (Уровень доказательности III B).

Альтернативой концентрату плазматического FVII для лечения пациентов с гипопроконвертинемией является rFVIIa.

Для остановки легкого кровотечения препарат вводится однократно в дозе 30-50 мкг/кг массы тела пациента (Уровень доказательности III). При возникновении умеренного или тяжелого кровотечения, а также в случае высокого риска развития геморрагических осложнений во время и после проведения хирургических вмешательств рекомендуются повторные введения эптаког альфа (активированного) в дозе 15-30 мкг/кг массы тела пациента с интервалом в 4-6 часов (обычно не менее 3-х инфузий) (Уровень доказательности III B).

При выполнении малых хирургических вмешательств или инвазивных процедур минимальная доза эптаког альфа (активированного) должна составлять 15 мкг/кг массы тела пациента до проведения манипуляции и вводится, как минимум, дважды после окончания процедуры с интервалом в 4-6 часов (Уровень доказательности III B).

При проведении хирургического лечения частота введения препаратов определяется длительностью инвазии и выраженностью кровопотери. Рекомендуется контролировать ПВ не реже 1 раза в час и проводить заместительную терапию при снижении МНО менее 1,5.

Профилактическое введение препаратов FVII показано при повторных кровоизлияниях в суставы, рецидивирующих кровоизлияниях и кровотечениях другой локализации, при условии, что геморрагический синдром определяет прогноз для здоровья и жизни пациента и значительно нарушает качество его жизни. Частота введений препаратов подбирается индивидуально с учетом клинической картины заболевания.

Профилактическое введение препаратов может быть как краткосрочным, (например, при маточных кровотечениях: rFVIIa в дозе 20-40 мкг/кг массы тела

пациентки 3-4 инфузии с интервалом в 4-6 часов до достижения клинического ответа), так и длительным (например, при рецидивирующих гемартрозах - введение плазматического концентрата FVII в дозе 20-30 МЕ/кг массы тела пациента 3 раза в неделю), (Уровень доказательности III B).

У новорожденных, не имеющих семейного анамнеза наличия тяжелых кровотечений, но с активностью FVII $\leq 1\%$, целесообразно проведение краткосрочной профилактики эптакон альфа (активированным) в дозе 20-40 мкг/кг массы тела пациента 3 раза в неделю до достижения 6-12 месячного возраста (Уровень доказательности III C).

Эффективность терапии концентратом FVII и эптакон альфа (активированным) идентична (Уровень доказательности III).

В случае отсутствия rFVIIa и концентрата плазматического FVII для остановки кровотечения при дефиците FVII однократно может применяться протромбиновый комплекс в дозе 20-30 МЕ/кг (FIX) массы тела пациента. В связи с повышенным риском развития тромбозов при использовании этих препаратов повторная инъекция возможна не ранее 48 часов после предыдущего введения препарата (Уровень доказательности III)». При возникновении геморрагического синдрома ранее, необходимо использовать СЗП.

Кроме того, для купирования геморрагического синдрома при гипопроконвертинемии возможно использование антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) в дозе 20-40 Ед/кг массы тела однократно в сутки до полной остановки кровотечения (Уровень доказательности III).

В случае недоступности rFVIIa, концентрата плазматического FVII, КПК и АИКК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (Уровень доказательности III).

Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства с высоким риском развития кровотечения, а также во всех случаях низкого риска развития послеоперационного

геморрагического синдрома возможна монотерапия транексамовой кислотой в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1 г x 4 раза в сутки (Уровень доказательности III C).

Имеются сведения о возможном появлении аллоантител к FVII при проведении заместительной терапии.

3.5. Особенности течения заболевания у детей.

У новорожденных с дефицитом FVII существует опасность возникновения спонтанных кровоизлияний в ЦНС или пупочных кровотечений. Другие проявления геморрагического синдрома нехарактерны.

Физиологическая активность FVII при рождении составляет 28-104% и достигает нормальных значений к 6-месячному возрасту. Поэтому, окончательный диагноз устанавливается в возрасте после 6 – 12 месяцев.

3.6. Ведение женщин во время беременности и родов.

В течение нормально протекающей беременности активность FVII физиологически повышается. Женщины с легким дефицитом FVII могут достигнуть к моменту родов необходимого гемостатического уровня активности FVII без проведения специфической заместительной терапии.

Беременные с тяжелым дефицитом FVII угрожаемы по развитию геморрагических осложнений в родах. Женщинам с активностью FVII \leq 20% перед проведением кесарева сечения или с началом родовой деятельности необходимо проведение заместительной терапии эптаког альфа (активированным) в дозе 15-30 мкг/кг массы тела пациентки каждые 4-6 часов в течение не менее 3-х дней. Для всех остальных женщин с дефицитом FVII эптаког альфа (активированный) назначается только в случае развития кровотечения согласно FVII общим принципам терапии (Уровень доказательности III C).

Глава 4. Наследственный дефицит фактора свертывания крови X

4.1 Общая информация и патогенез.

Определение: Наследственный дефицит FX – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного количественного или качественного дефекта FX, приводящего к снижению активности FX в плазме.

Средняя распространенность спорадических форм заболевания составляет 1 пациент : 1 000 000 населения.

Физиологическая роль: активация FX происходит в иницирующей фазе свертывания крови при участии комплекса тканевой фактор - FVIIa и в фазе амплификации с теназным комплексом. Активированный FX (FXa) и его ко-фактор, фактор свертывания крови V (FV), входят в состав протромбиназного комплекса, который активирует протромбин.

Период полувыведения FX составляет 30 - 50 часов.

Достаточный гемостатический уровень: кровотечения не наблюдаются у лиц с активностью FX >39%.

Следует помнить, что изолированное приобретенное снижение активности FX может наблюдаться у пациентов с амилоидозом.

4.2. Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FX – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, в том числе из слизистых ЖКТ, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами и тяжелыми менструальными кровотечениями. Кровоизлияния в ЦНС отмечаются у 20% пациентов с дефицитом FX.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны для пациентов с активностью FX \leq 10%. У пациентов с активностью FX > 10% отмечаются, как

правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек, кровотечения после хирургических вмешательств или асимптомное течение заболевания. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FX 0 - 39%, указывая, таким образом, на отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания.

Кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из слизистых ЖКТ, гемартрозы отмечаются у пациентов с активностью FX $\leq 2\%$.

У гетерозиготных носителей дефицита FX в большинстве случаев активность FX составляет около 50%, и проявлений заболевания нет.

4.3. Диагностика.

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние;
- снижение активности FX свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению).

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), ВК стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов.

Для дефицита FX характерно сочетанное увеличение ПВ и АЧТВ при нормальных значениях ПВ, ТВ и фибриногена. ВК может быть нормальное или удлинено, количество тромбоцитов – в пределах нормы.

Второй этап. Выполняется тест коррекции и определение активности факторов II, V, X, IX, VIII. При удлинении ВК – проводится анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

Приобретенный дефицит FX может встречаться в 9 - 14% случаев при системном амилоидозе, после тяжелых инфекций, у онкологических больных.

4.4. Специфическая заместительная терапия.

В основе лечения пациентов с дефицитом FX лежит специфическая заместительная терапия КПК (Уровень доказательности III). В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 КПК: Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации.

КПК содержат FIX и FX приблизительно в эквивалентной активности. При введении КПК в дозе 1 МЕ/кг массы тела пациента активность FX повышается, в среднем, на 2% (восстановление активности FX – тест восстановления = 2). Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента повышает активность плазменного FX до 40-60%.

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FX КПК назначаются в стартовой насыщающей дозе 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10-20 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента с интервалами в 24 часа для достижения и поддержания активности FX > 20% (Уровень доказательности III B).

С целью предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности FX < 2% рекомендуется проведение длительного профилактического лечения с введением КПК в дозе 20-30 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента 2-3 раза в неделю с целью поддержания активности FX > 1% у взрослых и > 2% у детей

(Уровень доказательности III B). Альтернативный вариант проведения профилактического лечения может быть использован у пациентов с базовой активностью FX < 5%: КПК в дозе 20-70 (FIX) МЕ/кг массы тела пациента вводится 1 раз в неделю (Уровень доказательности III C).

Строго рекомендуется использовать очищенные, вирусиноактивированные плазматические КПК (Уровень доказательности I). КПК вводятся внутривенно болюсно со скоростью, рекомендованной производителем.

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FX до 30-40%. Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой (Уровень доказательности III).

Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического вмешательства возможно проведение монотерапии транексамовой кислотой в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1 г x 4 раза в сутки (Уровень доказательности III B).

Сведений о возможном возникновении изоантител к FX не имеется.

4.5. Особенности течения заболевания у детей.

У новорожденных с дефицитом FX могут возникать кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12-68% и повышается к 6-месячному возрасту. Поэтому, верификация диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений и повторного обследования пациента после достижения 6 месячного возраста.

При выявлении у детей первого полугодия сниженной активности FX показано назначение препаратов витамина K.

4.6. Ведение женщин во время беременности и родов.

У женщин с активностью FX менее 30% возможны проблемы с зачатием. Беременность осложняется ранними выкидышами в первой триместре, геморрагическими проявлениями (чаще геморрагическим циститом) во втором и третьем триместре. Необходимый уровень FX до и во время беременности должен быть не менее 30%.

Несмотря на физиологическое повышение активности FX в течение нормально протекающей беременности, у женщин с тяжелым дефицитом FX уровни FX к родам, обычно, остаются недостаточными для обеспечения нормального гемостаза. Женщинам с активностью FX $\leq 30\%$ в третьем триместре беременности с анамнезом наличия кровотечений до беременности, а также перед проведением кесарева сечения с началом родовой деятельности необходимо проведение заместительной терапии КПК в дозе 20-40 (FIX) ME/кг массы тела пациентки для достижения активности FX $> 40\%$ (Уровень доказательности III B). Дальнейшие инфузии КПК проводятся с интервалом в 24 часа в дозе 10-20 (FIX) ME/кг массы тела пациентки в течение, как минимум, 3-х дней с целью поддержания активности FX не менее 30% (Уровень доказательности III B).

Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М., 1998.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., 1999.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., 2001.
4. Добровольский А.Б., Косырев А.Б. Протромбиновый тест: Методика выполнения и клиническое значение. Ассоциация медицинской лабораторной диагностики. Информационный бюллетень, 1995; 2: 34-38.
5. Момот А.П. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., 2006.
6. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов. М., 2002.
7. Руководство по гематологии: в 3 т. Т.3 / Под редакцией А.И. Воробьева. 3-е изд. М., 2005.
8. Суворова А.В., Абраменко Л.И., Курденко И.В., Назарова Р.В. Патология системы гемостаза у новорожденных. Барнаул, 2004.
9. Чупрова А.В. Клинико-лабораторные особенности коагуляционного статуса новорожденных: Автореф. дис...д-ра мед. наук. М., 1994.
10. Шабалов Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденных. Педиатрия, 2000; 3: 84-91.
11. Acharya, S.S., Coughlin, A., Dimichele, D.M. & North American Rare Bleeding Disorder Study G. Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2004; 2: 248–256.
12. Akhavan, S., Mannucci, P.M., Lak, M., Mancuso, G., Mazzucconi, M.G., Rocino, A., Jenkins, P.V. & Perkins, S.J. Identification and three-dimensional

- structural analysis of nine novel mutations in patients with prothrombin deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*, 2000; 84: 989–997.
13. Andrew D. Mamford, Writing Group Chair and BCSH Task Force Member Sam Ackroyd, Raza Alikhan, Louise Bowles, Pratima Chowdary, John Grainger, Jason Mainwaring, Mary Mathias and Niamh O’Connell on behalf of the BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *British Journal of Haematology* 2014; 5: 1- 23.
 14. Baumann Kreuziger, L.M., Morton, C.T. & Reding, M.T. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia*, 2013; 19: 827–832.
 15. Beksac, M.S., Atak, Z. & Ozlu, T. Severe factor X deficiency in a twin pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2010; 281: 151–152.
 16. Bernardi, F., Arcieri, P., Bertina, R.M., Chiarotti, F., Corral, J., Pinotti, M., Prydz, H., Samama, M., Sandset, P.M., Strom, R., Garcia, V.V. & Mariani, G. Contribution of factor VII genotype to activated Φ .VII levels. Differences in genotype frequencies between northern and southern European populations. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1997; 17: 2548–2553.
 17. Bernardi, F., Dolce, A., Pinotti, M., Shapiro, A.D., Santagostino, E., Peyvandi, F., Batorova, A., Lapcorella, M., Schved, J.F., Ingerslev, J., Mariani, G. & International Factor VII Deficiency Study Group. Major differences in bleeding symptoms between factor VII deficiency and hemophilia B. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009; 7: 774–779.
 18. Berrettini, M., Mariani, G., Schiavoni, M., Rocino, A., Di Paolantonio, T., Longo, G. & Morfini, M. Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica*, 2001; 86: 640–645.
 19. Bolton-Maggs, P.H., Perry, D.J., Chalmers, E.A., Parapia, L.A., Wilde, J.T., Williams, M.D., Collins, P.W., Kitchen, S., Dolan, G. & Mumford, A.D. The rare coagulation disorders– review with guidelines for management from the United

- Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*, 2004; 10: 593–628.
20. Bowles, L., Baker, K., Khair, K., Mathias, M. & Liesner, R. Prophylaxis with prothrombin complex concentrate in four children with severe congenital factor X deficiency. *Haemophilia*, 2009; 15: 401–403.
21. Brown, D.L. & Kouides, P.A. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia*, 2008; 14: 1176–1182.
22. Di Minno, M.N., Dolce, A., Mariani, G. & STER Study Group. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited Φ .VII deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013; 109: 1051–1059.
23. Di Paola, J., Nugent, D. & Young, G. Current therapy for rare factor deficiencies. *Haemophilia*, 2001; 7: 16–22.
24. Giansily-Blaizot, M., Marty, S., Chen, S.W., Pellequer, J.L. & Schved, J.F. Is the coexistence of thromboembolic events and Factor VII deficiency fortuitous? *Thrombosis Research*, 2012; 130: S47–S49.
25. Girolami, A., Scarano, L., Saggiorato, G., Girolami, B., Bertomoro, A. & Marchiori, A. Congenital deficiencies and abnormalities of pro- thrombin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 1998; 9: 557–569.
26. Girolami, A., Vettore, S., Scarparo, P. & Lombardi, A.M. Persistent validity of a classification of congenital factor X defects based on clotting, chromogenic and immunological assays even in the molecular biology era. *Haemophilia*, 2011; 17: 17–20.
27. Girolami, A., Scarparo, P., Bonamigo, E., Treleani, M. & Lombardi, A.M. Homozygous Φ .VII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*, 2012; 17: 350–354.
28. Herrmann, F.H., Auerswald, G., Ruiz-Saez, A., Navarrete, M., Pollmann, H., Lopaciuk, S., Ba- torova, A., Wulff, K. & Greifswald Factor X Deficiency Study Group. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. *Haemophilia*, 2006; 12: 479–489.

29. Herrmann, F.H., Wulff, K., Auerswald, G., Schulman, S., Astermark, J., Batorova, A., Kreuz, W., Pollmann, H., Ruiz-Saez, A., De Bosch, N., Salazar-Sanchez, L. & Greifswald Factor VII Deficiency Study Group. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. *Haemophilia*, 2009; 15: 267–280.
30. Kadir, R., Chi, C. & Bolton-Maggs, P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia*, 2009; 15: 990–1005.
31. Karimi, M., Vafafar, A., Haghpanah, S., Payandeh, M., Eshghi, P., Hoofar, H., Afrasiabi, A., Gerdabi, J., Ardeshiri, R., Menegatti, M. & Peyvandi, F. Efficacy of prophylaxis and genotype-phenotype correlation in patients with severe Factor X deficiency in Iran. *Haemophilia*, 2012; 18: 211–215.
32. Keeling, D., Tait, C. & Makris, M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia*, 2008; 14: 671–684.
33. Kohler, M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thrombosis Research*, 1999; 95: S13–S17.
34. Kouides, P.A. & Kulzer, L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. *Haemophilia*, 2001; 7: 220–223.
35. Kulkarni, A.A., Lee, C.A. & Kadir, R.A. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia*, 2006; 12: 413–416.
36. Lancellotti, S., Basso, M. & De Cristofaro, R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2013; 39: 596–606.
37. Mannucci, P.M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*, 2004; 104: 1243–1252.
38. Mariani, G., Herrmann, F.H., Dolce, A., Batorova, A., Etro, D., Peyvandi, F., Wulff, K., Schved, J.F., Auerswald, G., Ingerslev, J. & Bernardi, F. Clinical

- phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*, 2005; 93: 481–487.
39. Mariani, G., Konkle, B.A. & Ingerslev, J. Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII – a critical appraisal. *Haemophilia*, 2006; 12: 19–27.
40. Mariani, G., Dolce, A., Batorova, A., Auerswald, G., Schved, J.F., Siragusa, S., Napolitano, M., Knudsen, J.B. & Ingerslev, J. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation – the surgical STER. *British Journal of Haematology*, 2011; 152: 340–346.
41. Mariani, G., Napolitano, M., Dolce, A., Perez Garrido, R., Batorova, A., Karimi, M., Platokouki, H., Auerswald, G., Bertrand, A.M., Di Minno, G., Schved, J.F., Bjerre, J., Ingerslev, J., Sorensen, B., Ruiz-Saez, A., Seven Treatment Evaluation R. & International Factor V.I.I.D.S.G. Replacement therapy for bleeding episodes in factor VII deficiency. A prospective evaluation. *Thrombosis and Haemostasis*, 2013; 109: 238–247.
42. McMahon, C., Smith, J., Goonan, C., Byrne, M. & Smith, O.P. The role of primary prophylactic factor replacement therapy in children with severe factor X deficiency. *British Journal of Haematology*, 2002; 119: 789–791.
43. Napolitano, M., Giansily-Blaizot, M., Dolce, A., Schved, J.F., Auerswald, G., Ingerslev, J., Bjerre, J., Altisent, C., Charoenkwan, P., Michaels, L., Chuansumrit, A., Di Minno, G., Caliskan, U. & Mariani, G. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica*, 2013; 98: 538–544.
44. Peyvandi, F. & Mannucci, P.M. Rare coagulation disorders. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999; 82: 1207–1214.
45. Peyvandi, F., Palla, R., Menegatti, M., Siboni, S.M., Halimeh, S., Faeser, B., Pergantou, H., Platokouki, H., Giangrande, P., Peerlinck, K., Celkan, T., Ozdemir, N., Bidlingmaier, C., Ingerslev, J., Giansily-Blaizot, M., Schved, J.F., Gilmore, R., Gadisseur, A., Benedik-Dolnicar, M., Kitanovski, L., Mikovic, D., Musallam, K.M. & Rosendaal, F.R. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity

- in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 10: 615–621.
46. Peyvandi, F., Di Michele, D., Bolton-Maggs, P.H., Lee, C.A., Tripodi, A., Srivastava, A. & Project on Consensus Definitions in Rare Bleeding Disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012; 10: 1938–1943.
47. Strijks, E., Poort, S.R., Renier, W.O., Gabreels, F.J. & Bertina, R.M. Hereditary prothrombin deficiency presenting as intracranial haematoma in infancy. *Neuropediatrics*, 1999; 30: 320–324.
48. Todd, T. & Perry, D.J. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. *Haemophilia*, 2010; 16: 569–583.
49. Uprichard, J. & Perry, D.J. Factor X deficiency. *Blood Reviews*, 2002; 16: 97–110.
50. van Veen, J.J., Hampton, K.K., Maclean, R., Fairlie, F. & Makris, M. Blood product support for delivery in severe factor X deficiency: the use of thrombin generation to guide therapy. *Blood Transfusion*, 2007; 5: 204–209.
51. Viswabandya, A., Baidya, S., Nair, S.C., Abraham, A., George, B., Mathews, V., Chandy, M. & Srivastava, A. Correlating clinical manifestations with factor levels in rare bleeding disorders: a report from Southern India. *Haemophilia*, 2012; 18: e195–e200.