

Национальное Гематологическое общество

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
РЕДКИХ КОАГУЛОПАТИЙ:
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ
ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II, VII, X**

Национальные клинические рекомендации

2014

Авторский коллектив:

Зозуля Н.И.¹, Свирин П.В.³

Экспертный совет:

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

¹ ФБГУ Гематологический научный центр МЗ, г. Москва

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва МЗ, г. Москва

³ ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, г. Москва

⁴ Республиканский центр по лечению больных гемофилией, г. Санкт-Петербург

⁵ Алтайский филиал Гематологического научного центра МЗ, г. Барнаул

Содержание

| | |
|--|-----------|
| Список сокращений..... | 4 |
| Методология | 5 |
| Глава 1. Общая информация | 9 |
| Глава 2. Дефицит фактора свертывания крови II (протромбина) | 11 |
| 2.1 Общая информация и патогенез | 11 |
| 2.2 Клинические проявления | 12 |
| 2.3 Лабораторная диагностика | 12 |
| 2.4 Принципы лечения: | 13 |
| 2.4.1 Организация лечения | 13 |
| 2.4.2 Лекарственные препараты, применяемые для лечения дефицита FII | 15 |
| 2.5 Особенности течения заболевания у детей | 16 |
| 2.6 Ведение женщин во время беременности и родов | 16 |
| Глава 3. Дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия) | 17 |
| 3.1 Общая информация и патогенез | 17 |
| 3.2 Клинические проявления | 18 |
| 3.3 Лабораторная диагностика | 19 |
| 3.4 Принципы лечения: | 20 |
| 3.4.1 Организация лечения..... | 20 |
| 3.4.2 Лекарственные препараты, применяемые для лечения дефицита FVII..... | 21 |
| 3.5 Особенности течения заболевания у детей | 23 |
| 3.6 Ведение женщин во время беременности и родов | 23 |
| Глава 4. Дефицит фактора свертывания крови X | 24 |
| 4.1 Общая информация и патогенез | 24 |
| 4.2 Клинические проявления | 25 |
| 4.3 Лабораторная диагностика | 25 |
| 4.4 Принципы лечения: | 26 |
| 4.4.1 Организация лечения | 26 |
| 4.4.2 Лекарственные препараты, применяемые для лечения дефицита FX | 28 |
| 4.5 Особенности течения заболевания у детей | 29 |
| 4.6 Ведение женщин во время беременности и родов | 30 |
| Список литературы | 30 |

Список сокращений

активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ
антиингибиторный коагулянтный комплекс - АИКК
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 фибриногена, протромбина, факторов свертывания крови V, VII, X, XI, XII, XIII.

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.

Как и при других наследственных коагулопатиях при РНСК следует соблюдать общие меры, направленные на снижение риска возникновения геморрагического синдрома: избегать контактных видов спорта и других активностей с целью предупреждения развития кровотечения, выбирать инвазивные процедуры с минимальным риском возможных геморрагических осложнений, поддерживать коммуникацию врача-гематолога специализированного центра патологии гемостаза с другими специалистами, занимающимися лечением пациента.

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.

При проведении специфической заместительной терапии предпочтение должно отдаваться использованию рекомбинантных или высокоочищенных вирусинактивированных плазматических концентратов факторов свертывания крови по отношению к свежзамороженной плазме.

Глава 2. Дефицит фактора свертывания крови II (протромбина)

2.1 Общая информация и патогенез.

Наследственное нарушение фактора свертывания крови II (FII) - протромбина – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением активности протромбина в плазме, обусловленным количественными (гипопротромбинемия) или качественными (диспротромбинемия) дефектами в структуре белка FII. Распространенность дефицита FII в большинстве стран составляет 1 пациент : 2 000 000 населения.

FII – гликопротеид, образуется в печени в присутствии витамина K. 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.

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

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. Менее характерны кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гематурия, акушерские кровотечения и кровотечения из пупочной раны. У 7% пациентов регистрируются кровоизлияния в центральную нервную систему (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.

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

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

2.3 Лабораторная диагностика.

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 стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FII характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FII при обнаружении пролонгированного АЧТВ и ПВ. Используется одностадийный метод определения активности FII, основанный на проведении расчета по кривой зависимости ПВ от %-ного содержания факторов протромбинового комплекса, построенный с использованием различных разведений контрольной плазмы.

Третий этап. При выявленном снижении активности FII возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FII с целью верификации гипо- или диспротромбинемии. Применение методик с использованием различных змеиных ядов (*Echis carinatus*, *Taipan* и *textrarin*) позволяет дифференцировать некоторые варианты диспротромбинемии.

Следует иметь ввиду возможность наличия приобретенного дефицита FII при волчаночном антикоагулянтном гипопротромбинемическом синдроме, который отличается от наследственного дефицита FII по клиническому течению и присутствию антифосфолипидных антител.

2.4 Принципы лечения.

2.4.1. Организация лечения.

- Комплексный подход к лечению пациентов с дефицитом FII улучшает физическое и психологическое здоровье, качество жизни, снижает частоту развития осложнений и смертность (Уровень доказательности III).
- Наблюдение и лечение пациентов с дефицитом FII должно проводиться группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с пациентами с нарушениями гемостаза. (Уровень доказательности III).

- Осмотр пациентов гематологом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости.
- Все пациенты с дефицитом FII должны быть зарегистрированы 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 с коагулопатиями.
- Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и качества жизни при лечении пациентов с дефицитом FII являются: предотвращение кровотечений, долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, а также других последствий кровотечения, лечение осложнений после терапии (например, вирусные инфекции, передаваемые кровью).
- Кровотечения следует останавливать в начальной стадии (по возможности в течение первых 2-х часов), 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 III).
- Для остановки легких и средних кровотечений должна использоваться терапия на дому. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.
- Пациентам необходимо рекомендовать, чтобы они не пользовались средствами, влияющими на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, паракоксиб 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).
Необходимо рекомендовать избегать контактных видов спорта.

2.4.2. Лекарственные средства, применяющиеся при дефиците FII.

В основе лечения пациентов с дефицитом FII лежит специфическая заместительная терапия концентратами протромбинового комплекса (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 приблизительно равное количество фактора свертывания крови IX (FIX) и FII с эквивалентной активностью. При введении 1 ME/кг массы тела пациента активность FII повышается, в среднем, на 2% (восстановление активности FII – тест восстановления = 2). Период полувыведения FII составляет 60 часов. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 (FIX) ME/кг массы тела пациента повышает активность плазменного FII до 40-60%.

При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FII КПК назначается в стартовой насыщающей дозе 20-40 (FIX) ME/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10-20 (FIX) ME/кг массы тела пациента с интервалами в 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 (FIX) ME/кг массы тела пациента с интервалом в 5-7 дней с целью достижения активности FII \geq 10% (Уровень доказательности III B).

Строго рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные, плазматические или рекомбинантные КПК (Уровень доказательности I). КПК

вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. Возможно применение непрерывной инфузии, если разведенный препарат может долго сохранять активность в растворе.

В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной свежемороженой плазмы (СЗП) в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FII 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 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 характерной особенностью новорожденных является физиологическое снижение активности FII до 26–70%. Нормальных значений активность FII достигает к 6 месячному возрасту. Поэтому, установление диагноза дефицита FII у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений или обследование пациента после рутинного назначения витамина K1. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста.

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% в третьем триместре беременности с целью предотвращения развития геморрагических осложнений в родах необходимо введение КПК в дозе 20-40 (FIX) ME/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 (FIX) ME/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. Дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия)

3.1 Общая информация и патогенез.

Дефицит фактора свертывания крови VII (FVII) – нарушение свертывания крови с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором снижение активности FVII в плазме обусловлено количественными или качественными дефектами в структуре белка FVII. Общемировая распространенность – 1 пациент на 500 000 населения.

Приблизительно 99% FVII циркулирует в плазме в качестве неактивного зимогена и лишь 1% - в активной форме (FVIIa). Последний соединяется в месте повреждения сосуда с тканевым фактором (ТФ). Комплекс ТФ-FVIIa генерирует дополнительное образование FVIIa из зимогена FVII и активирует фактор свертывания крови X (FX) и FIX, участвующие в генерации тромбина в иницирующей фазе свертывания крови.

Дефицит FVII обусловлен редкими нарушениями в F7 гене, кодирующем FVII. Наиболее часто определяются отклонения в F7 промоторе. Инверсии интрона 7 и экзона 8 встречаются у 30% в общей популяции и влияют на базовую активность FVII. Это может быть причиной клинической и лабораторной вариабельности фенотипов у пациентов с дефицитом FVII, однако, этого недостаточно для снижения активности FVII до уровней, ассоциированных с развитием кровотечений.

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 гипопроконвертинемии.

3.3 Лабораторная диагностика.

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FVII характерно увеличение ПВ при сохранении АЧТВ и других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FVII при обнаружении пролонгированного ПВ. Используется одностадийный количественный метод определения активности FVII с использованием специальных диагностических наборов, в состав которых входят образцы плазмы, лишенные FVII.

Третий этап. С целью дифференциации качественного дефекта FVII от количественного возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FVII.

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 K-гиповитаминозом. Изолированный приобретенный дефицит FVII, как правило, обусловлен иммунными нарушениями, может наблюдаться при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.

3.4 Принципы лечения.

3.4.1. Организация лечения.

- Комплексный подход к лечению пациентов с дефицитом FVII улучшает физическое и психологическое здоровье, качество жизни, снижает частоту развития осложнений и смертность (Уровень доказательности III).
- Наблюдение и лечение пациентов с дефицитом FVII должно проводиться группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с пациентами с нарушениями гемостаза. (Уровень доказательности III).
- Осмотр пациентов гематологом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости.
- Все пациенты с дефицитом FVII должны быть зарегистрированы 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 с коагулопатиями.
- Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и качества жизни при лечении пациентов с дефицитом FVII являются: предотвращение кровотечений, долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, а также других последствий кровотечения, лечение осложнений после терапии (например, инфекционных).
- Кровотечения следует останавливать в начальной стадии (по возможности в течение первых 2-х часов), 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 III).
- Для остановки легких и средних кровотечений должна использоваться терапия на дому. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть

начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.

- Пациентам необходимо рекомендовать, чтобы они не пользовались средствами, влияющими на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, паракоксиб 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). Необходимо рекомендовать избегать контактных видов спорта.

3.4.2. Лекарственные средства, применяющиеся при дефиците FVII.

Для купирования или предупреждения кровотечений при гипопроконтинемии используется эптаког альфа (активированный) – рекомбинантный активированный FVII (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).

В случае ранее возникавших жизнеугрожающих кровотечений или указаний на наличие тяжелых кровотечений в семейном анамнезе, а также при активности FVII $\leq 1\%$ возможно проведение краткосрочной профилактики эптаког альфа (активированным) в дозе 20-40 мкг/кг массы тела пациента 3 раза в неделю до достижения клинического ответа (Уровень доказательности III B).

У новорожденных, не имеющих семейного анамнеза наличия тяжелых кровотечений, но с активностью FVII $\leq 1-5\%$, целесообразно проведение краткосрочной профилактики эптаког 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).

Альтернативой эптаког альфа (активированному) для лечения пациентов с гипопроконвертинемией является концентрат плазматического FVII. Гемостатическая терапия концентратом FVII проводится при развитии кровотечения/кровозлияния в дозе 10-40 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).

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

В случае отсутствия rFVIIa и концентрата плазматического FVII для остановки кровотечения при дефиците FVII может применяться КПК - Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) в дозе 10-30 МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 48 часов (Уровень доказательности III).

Для купирования геморрагического синдрома 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, установление диагноза дефицита FVII у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений или обследование пациента после рутинного назначения витамина К1. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста.

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 $\leq 20\%$ в третьем триместре беременности, перед проведением кесарева сечения, а также с наличием анамнеза умеренных и тяжелых кровотечений, 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. Дефицит фактора свертывания крови X

4.1 Общая информация и патогенез.

Дефицит фактора свертывания крови X (FX) – нарушение в плазменном звене гемостаза с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся снижением активности FX, обусловленным количественными или качественными дефектами в белке FX. Распространенность заболевания 1 пациент : 1000000 населения.

Активация FX происходит в иницирующей фазе свертывания крови при участии комплекса TF-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.

Дефицит FX вызывается различными нарушениями структуры гена F10, кодирующего FX.

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%, геморрагических проявлений заболевания нет.

4.3 Лабораторная диагностика.

Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви) и инструментальную оценку функции тромбоцитов.

На основе этих тестов можно определить тип нарушения свёртываемости крови. Для дефицита FX характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FX при обнаружении пролонгированных АЧТВ и ПВ. Используется одностадийный количественный метод определения активности FX с использованием специальных диагностических наборов, в состав которых входят образцы плазмы, лишенные FX. Для дифференциальной диагностики с дефицитом FVII возможно проведение коагуляционных тестов с ядами гадюки Рассела и гюрзы. В случае наличия изолированной гипопроконвертинемии использование данных активаторов не приводит к увеличению АЧТВ.

Третий этап. С целью дифференциации качественного дефекта FX от количественного возможно проведение иммуноферментного анализа антигена FX.

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

4.4 Принципы лечения.

4.4.1. Организация лечения.

- Комплексный подход к лечению пациентов с дефицитом FX улучшает физическое и психологическое здоровье, качество жизни, снижает частоту развития осложнений и смертность (Уровень доказательности III).
- Наблюдение и лечение пациентов с дефицитом FX должно проводиться группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с пациентами с нарушениями гемостаза. (Уровень доказательности III).
- Осмотр пациентов гематологом и стоматологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости.

- Все пациенты с дефицитом FX должны быть зарегистрированы 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 с коагулопатиями.
- Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и качества жизни при лечении пациентов с дефицитом FX являются: предотвращение кровотечений, долгосрочное лечение повреждений суставов и мышц, а также других последствий кровотечения, лечение осложнений после терапии (например, инфекционных).
- Кровотечения следует останавливать в начальной стадии (по возможности в течение первых 2-х часов), 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 III).
- Для остановки легких и средних кровотечений должна использоваться терапия на дому. При развитии тяжелого кровотечения терапия должна быть начата как можно раньше (на дому) и продолжена под наблюдением гематолога стационарно или амбулаторно.
- Пациентам необходимо рекомендовать, чтобы они не пользовались средствами, влияющими на функцию тромбоцитов, особенно ацетилсалициловой кислотой и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), за исключением некоторых ЦОГ-2: целекоксиб, паракоксиб 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). Необходимо рекомендовать избегать контактных видов спорта.

4.4.2. Лекарственные средства, применяющиеся при дефиците FX.

В основе лечения пациентов с дефицитом FX лежит специфическая заместительная терапия (Уровень доказательности III) КПК. 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). Период полувыведения FX составляет 30 часов. 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, вирус-инактивированные, плазматические или рекомбинантные КПК (Уровень доказательности I). КПК вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. Возможно применение непрерывной инфузии, если разведенный препарат может долго сохранять активность в растворе.

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 спонтанные кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12-68% и повышается к 6-месячному возрасту. Поэтому, установление диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений или обследование пациента после рутинного назначения витамина K1. Необходимо повторное обследование пациента после достижения 6-месячного возраста.

4.6 Ведение женщин во время беременности и родов.

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) МЕ/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) МЕ/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 FVII 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., Lapecorella, 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 FVII 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 FVII 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., Batorova, 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.