

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Вроден дефицит на фибриноген

*Синоними:*

### Определение на заболяването

Вродените дефицити на фибриноген са нарушения на коагулацията, характеризиращи се със симптоми на кървене в резултат от намаляване на количеството и/или качеството на циркулиращия фибриноген. Понятията афибриногемия (пълно отсъствие на фибриноген) и хипофибриногемия (намалена плазмена концентрация на фибриноген) съответстват на количествени аномалии на фибриноген, докато дисфибриногемия съответства на функционални нарушения. Хипо- и дисфибриногемия може да се наблюдават както самостоятелно, така и в комбинация (хиподисфибриногемия). Разпространението на афибриногемия се изчислява на 1/1000000. Хипо- и дисфибриногемия се срещат по-често. И двата пола са засегнати еднакво. Дефицитът на фибриноген може да бъде открит във всяка възраст, като афибриногемията обикновено се проявява в началото на детството, често в неонаталния период. Клиничните прояви на афибриногемия включват кървене от пъпната връв, епистаксис, хемартрози, стомашно-чревно кървене, менорагия, травматично и хирургично кървене и рядко вътречерепен кръвоизлив. При жени с афибриногемия могат да се наблюдават повтарящи се спонтанни аборти. Хипофибриногемията се характеризира с по-малко и по-леки кръвоизливи след травма или операция. Повечето пациенти с дисфибриногемия са асимптоматични (60%). Другите могат да имат симптоми на кървене (28%) или тромбоза (20%). Вродените дефицити на фибриноген са причинени от мутации в *FGA*, *FGB* или *FGG* гените. Афибриногемията се предава автозомно-рецесивно, докато хипофибриногемията – предимно автозомно-доминантно. Диагнозата се основава на удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), протромбиново време (PT), тромбиново и рептилазно време и на нивата на фибриноген, измерени чрез функционален (Clauss) и имунологичен анализ. Диференциалната диагноза включва други вродени дефицити на коагулационни фактори (II, V, VII, X, XI, VIII, IX и XIII) и придобит дефицит на фибриноген (консумативна коагулопатия, чернодробна недостатъчност). В случаи на тромбоза, диференциалната диагноза включва вродена или придобита тромбофилия (дефицит на антитромбин, дефицит на протеин С или S, фактор V Leiden мутация, лупусен антикоагулант и фактор II Leiden мутация). Дородова диагностика на афибриногемия е възможна, ако причинните мутации са вече идентифицирани в семейството. Лечението се провежда обикновено с концентрати на фибриноген. При липса на концентрати на фибриноген се използва прясно замразена плазма. Повтарящите се спонтанни аборти могат да бъдат предотвратени чрез рутинна профилактика с концентрат на фибриноген, започваща в началото на бременността. Въпреки, че при афибриногемия може да настъпи вътречерепен кръвоизлив, при ранна диагностика и адекватно лечение прогнозата е добра. Прогнозата на хипо- и диспротеинемията обикновено е добра.

#### *Библиография:*

1. Xavier F& Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. *In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013

2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326
3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3<sup>th</sup> ed. 2013: 60-78

**Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

**ICD-10 code: D68.2**

**Код на заболяването по Orpha code**

**Orpha code: 335**

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Броят на пациентите с вроден дефицит на фибриноген е неизвестен.

**Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Приблизителна честота 1 на 1 000 000 население.

*Библиография:*

1. Mannucci, P.M., Duga, S. & Peyvandi, F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004, 104, 1243–1252.
2. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326
3. Escobar MA, Roberts HR. Less common congenital disorders of hemostasis. In *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3<sup>th</sup> ed. 2013: 60-78

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването съответства с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

*Афибриногенемия и хипофибриногенемия*

Резултати от проучвания са показали, че при афибриногенемия и хипофибриногенемия най-честите симптоми са кожно-лигавичните и мекотъканни кръвоизливи, хемартрози, кръвоизливи от генитоуринарния тракт, след травма и при хирургични процедури.

Честотата на кръвене от пъпния остатък е наблюдавана в 65 от 100 случая, а вътречерепните кръвоизливи са съставлявали 5%. В много малка част от случаите са наблюдавани артериална и венозна тромбоза, лошо зарастване на рани и руптура на слезка.

Афибриногенемията и хипофибриногенемията се характеризират с удължени РТ, аРТТ, ТТ, липсваща или намалена активност на фибриноген. Диагнозата афибриногенемия се потвърждава с липсата на имунореактивен плазмен фибриноген.

*Дисфибриногенемия*

В проучване върху 250 пациента с дисфибриногенемия 53% са били асимптоматични и 26% са имали типично кожно-лигавично, тръвматично или хирургично кръвене. Останалите 21% от случаите са имали венозни или артериални тромбози.

Дисфибриногенемията може да се прояви с удължено РТ и/или аРТТ. Нивата на функционалния фибриноген са обикновено ниски или нормални, обаче концентрацията

на общия фибриноген при имунологично изследване е обикновено нормална или увеличена. Молекулярните и генетичните тестове остават ограничени за научни цели.

*Библиография:*

1. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326
2. Xavier F& Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. *In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Афибриногенемията и хипофибриногенемията се характеризират с удължени РТ, аРТТ, ТТ, липсваща или намалена активност на фибриноген. Диагнозата афибриногенемия се потвърждава с липсата на имунореактивен плазмен фибриноген.

Дисфибриногенемията може да се прояви с удължено РТ и/или аРТТ. Нивата на функционалния фибриноген са обикновено ниски или нормални, обаче концентрацията на общия фибриноген при имунологично изследване е обикновено нормална или увеличена. Молекулярните и генетичните тестове остават ограничени за научни цели.

*Библиография:*

1. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326
2. Xavier F& Blanchette V. Rare congenital factor deficiencies in childhood. *In sickkids handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. Eds V. Blanchette, V. Breakey and S. Revel-Vilk. KARGER, 2013

**Алгоритми за лечение на заболяването**

1. При леки кръвоизливи или малка хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъжда прилагането на tranexamic acid 15–20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно.
2. При големи кръвоизливи или голяма хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъди прилагането на концентрат на фибриноген 50–100 mg/kg и при нужда да се повтори в по-малки дози през интервал от 2 до 4 дни с цел да се поддържа активност на фибриноген > 1.0 g/l.
3. В случаи на персонална или фамилна анамнеза за тежък кръвоизлив или при активност на фибриноген < 0.1 g/l се препоръчва продължителна профилактика с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg веднъж седмично за поддържане на ниво на активност > 0.5 g/l.
4. При жени с активност на фибриноген < 0.5 g/l или с предхождащи неблагоприятни последствия при бременност се обсъжда профилактика през цялото време на бременността с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg два пъти седмично за поддържане на ниво на активност > 1 g/l. Да се помисли за прилагане на допълнително количество концентрат на фибриноген по време на раждане за поддържане на ниво на активност > 1.5 g/l за поне 3 дни.
5. При бременни жени с тромботична дисфибриногенемия или с афибриногенемия/хипофибриногенемия и други рискови фактори за венозна тромбоза да се обсъжда тромбопрофилактика с нискомолекулярен хепарин
6. При невъзможност да бъде осигурен концентрат на фибриноген да се обсъди

приложението на криопреципитат 15–20 ml/kg.

*Библиография:*

1. Mumford AD et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 304–326

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

Проследяването на пациентите с вроден дефицит на фибриноген трябва да се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост. При липса на усложнения пациентите трябва да посещават центъра поне веднъж годишно.

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната болест, съпътстващите усложнения и необходимостта от непрекъснато заместително лечение и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност постоянни лекари и психолог да водят лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължителна.

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

В семейства с доказан дефицит на фибриноген се препоръчва когато е възможно да се прилагат генетични тестове, за да се улеснят генетичните консултации и, ако семейството желае, пренатална диагностика. Генетичната консултация е ключът за оказване на помощ на хората с вродени нарушения на коагулацията, на носителите и на техните семейства да направят по-информиран избор. Пренатална диагностика се предлага обикновено когато се обмисля прекратяване на бременността, ако се докаже, че ембрионът е засегнат. Може, обаче, да се извърши с цел да се подготвят родителите и да се планира раждането. Най-добре е да се избягва раждане с форцепс или вакуум, ако бебето е с доказано нарушение на коагулация.

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Пациентите с дефицит на фибриноген трябва задължително да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центровете са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните

пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на вродените коагулопатии; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно едnodневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите с коагулопатии в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, според Работната група по хемофилия в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 3 или 4 Центъра за комплексно лечение на хемофилия в университетските болнични структури в София, Варна, Пловдив и Плевен. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност по съществуващите в момента КП №253, КПр №5 и КПр №6. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип, включващ хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, акушер-гинеколог, стоматолог, психолог, социален работник. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с хематологични заболявания и освен с хематолози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарените екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит центъра или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центровете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центровете, свързана поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с хемофилия и други коагулопатии.

*Библиография:*

1. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
2. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

В центъра има регистрирано едно дете с дефицит на фибриноген.

Понастоящем пациентите с коагулопатии се диагностицират, лекуват и проследяват в специализираните болници и клиники по хематология/детска хематология и онкология в България: СБАЛДОХЗ – София; НСБАЛХЗ – София; Клиника по хематология и Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия, МБАЛ “Св. Марина” – Варна; Клиника по хематология и Отделение по детска хематология и онкология, МБАЛ “Св. Георги” – Пловдив; Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Плевен и Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Стара Загора. Домашното лечение с коагулационни фактори се осигурява от НЗОК, а спешното, когато се провежда в болница – от МЗ. Заместителното лечение и проследяването на пациентите се осъществява според Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в

извънболничната помощ. Във някои от центровете функционират интердисциплинарни екипи и са въведени всички диагностични и терапевтични методи, включително и извършване на оперативни процедури. За съжаление системата на разпределение на коагулационните фактори и тяхното количество на глава на население са неадекватни и голяма част от пациентите не получават оптимално лечение. Профилактичните режими са ограничени само за пациентите в детска възраст, което също се отразява върху средната честота на кръвоизливи и висока честота на хемофилна артропатия. Необходимо е по-бързо да бъдат изградени специализирани центрове за вродени нарушения на коагулация, в които да бъде концентрирана цялата грижа за пациентите, включително предписване и отпускане на коагулационни фактори.

*Библиография:*

1. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
2. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014