

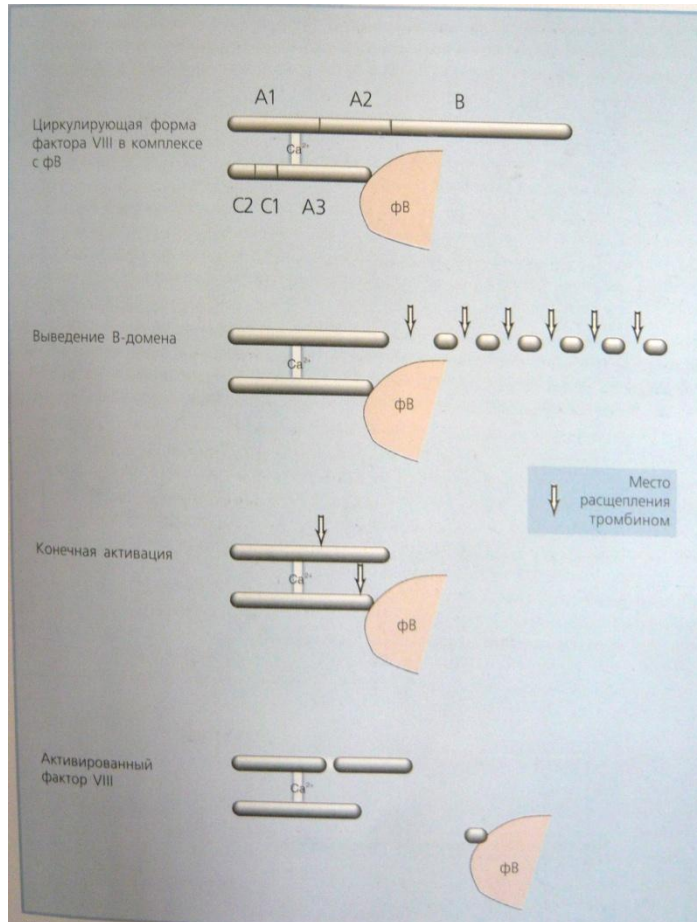
Гемофилия

- геморрагическое заболевание возникающее вследствие генетически обусловленной низкой активности факторов VIII (гем А) или IX (гем В) свёртывания крови.

Статистика гемофилии

- Наследование сцеплено с полом
- Распространённость 1:10000 новорождённых мальчиков
- 70% - 80% - гемофилия А, 20% - 30% – гемофилия В
- Приблизительное количество больных в мире составляет 400.000
- В России зарегистрировано: 4601 пациент с гем А и 638 – с гем В (сентябрь 2007)

Фактор свёртывания VIII

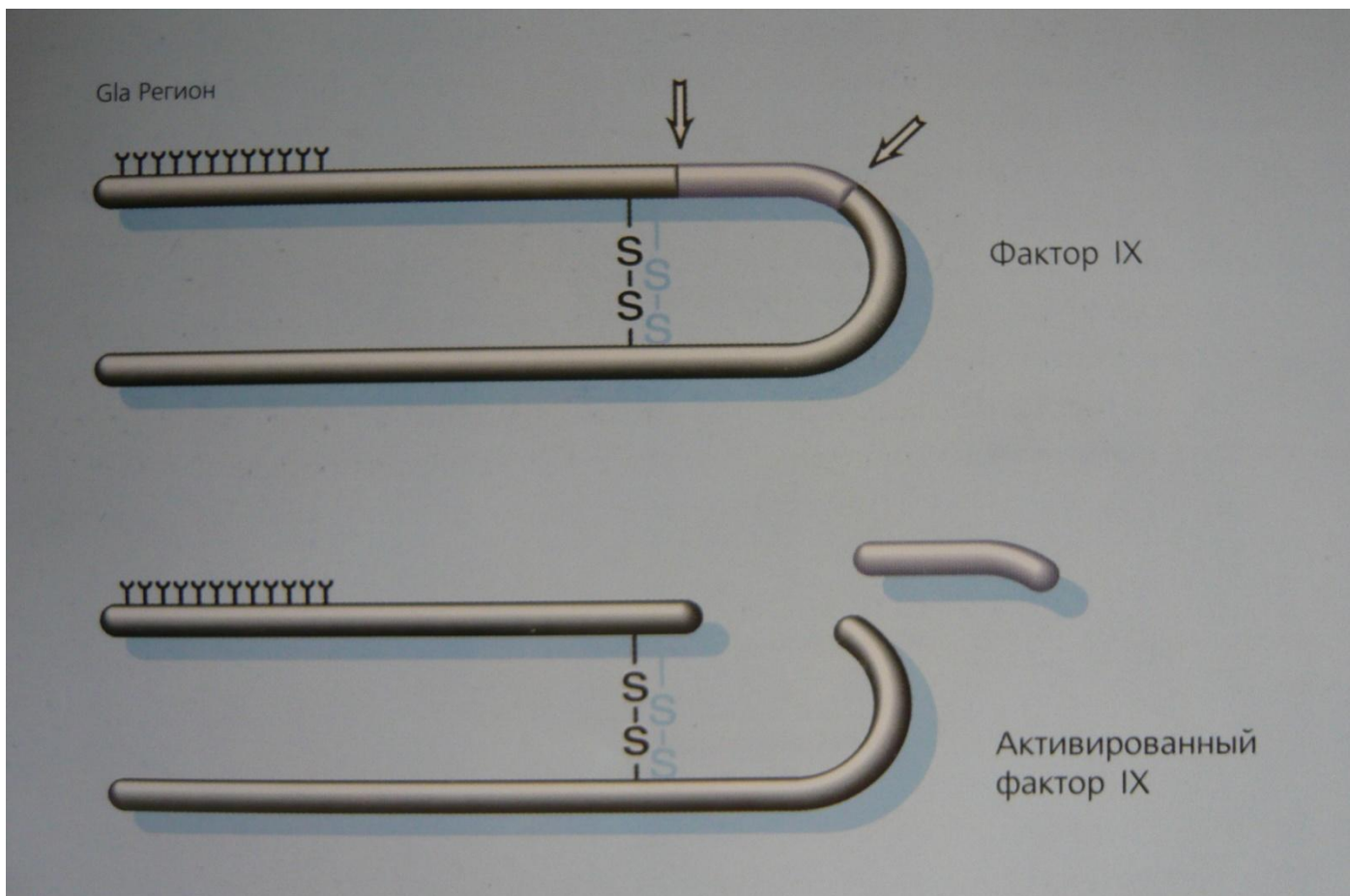


Синтезируется в эндотелиальных клетках и синусоидных клетках печени

В плазме находится в комплексе с фактором Виллебранда

Депозит в эндотелиоцитах

Фактор свёртывания IX



КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

ТЯЖЕСТЬ ГЕМОФИЛИИ	АКТИВНОСТЬ Ф. VIII ИЛИ IX (%)	ВОЗРАСТ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ	ХАРАКТЕР ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Тяжелая форма	< 1	До года.	Выраженный кожный гемосиндром, кровоизлияния в мягкие ткани и суставы, длительные кровотечения после травм. Характерны «спонтанные» кровоизлияния.
Среднетяжелая форма.	1 – 5	Как правило, в первые три года жизни.	Менее выраженный кожный гемосиндром. Кровоизлияния в суставы и мягкие ткани возникают после более значительных травм. Возможны «спонтанные» гемартрозы при развитии хронического синовита.
Легкая форма	>5 - <50	?	Геморрагический синдром всегда связан со значительными травмами или возникает после оперативных вмешательств. «Спонтанные» кровоизлияния не характерны.

ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

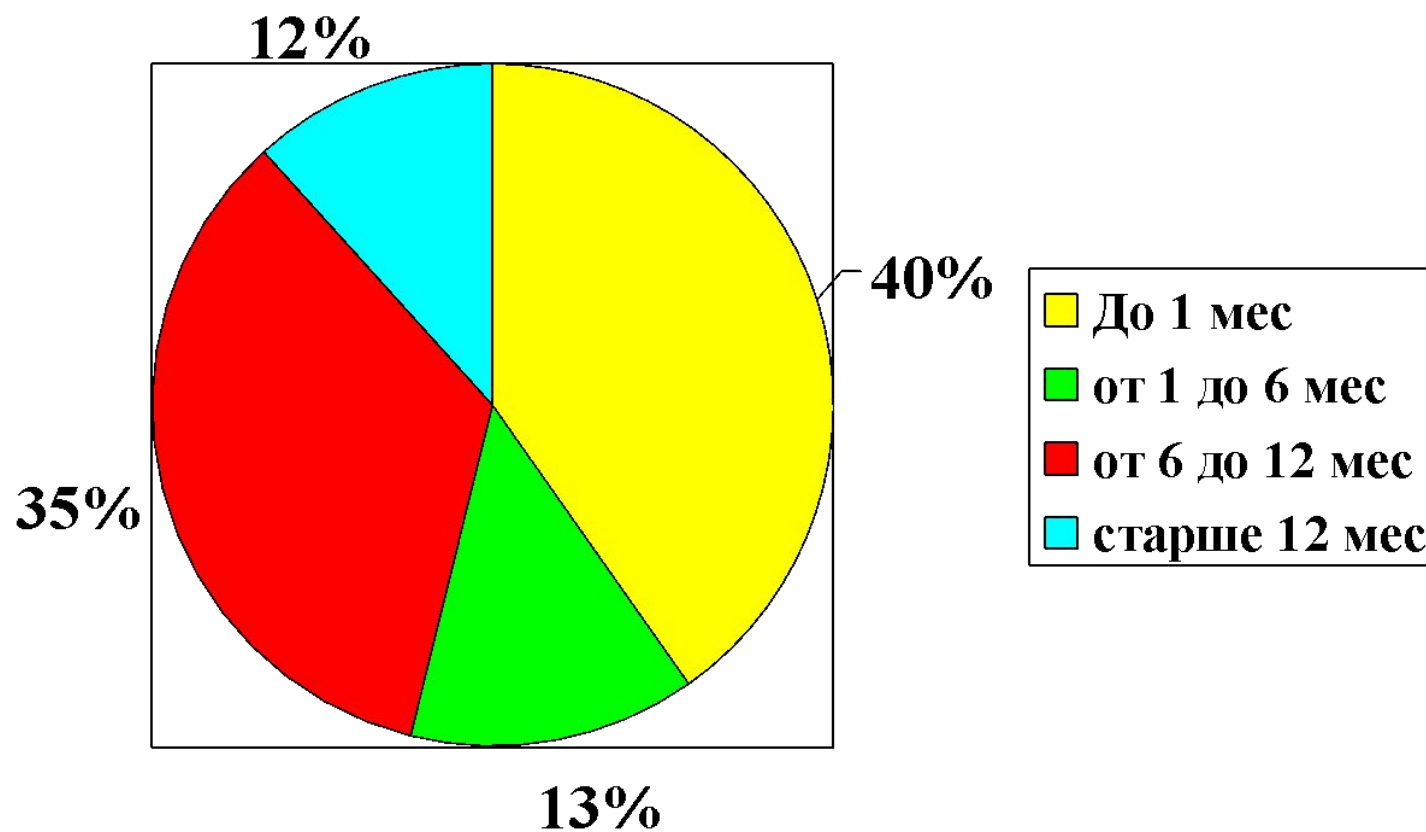
Отсроченные (вторичные) геморрагические проявления:

- Отсроченные длительные кровотечения из ран
- Гематомы мягких тканей, межмышечные гематомы
- Гемартрозы
- Почечные кровотечения
- Кишечные кровотечения
- Внутрочерепные кровоизлияния
- Другие (редкие) проявления

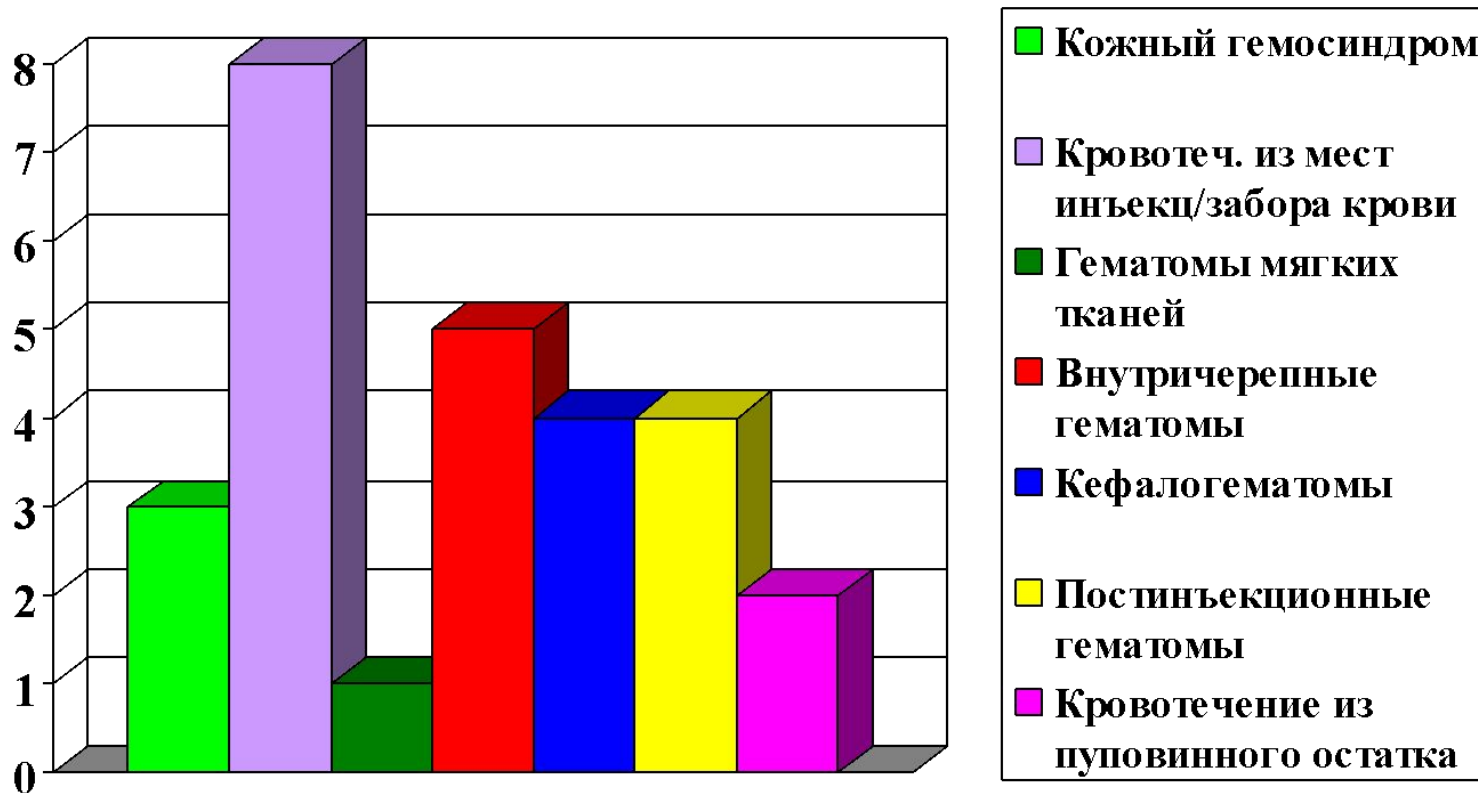
**ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ
Кэрролом Бирчем, 1937 г. (113 Случаев)**

Причина смерти	КОЛ-ВО случаев	Примечания
Операции	25	обрезание 15 удаление зуба 6 вакцинация)1 вскрытие гематомы 2 (Тонзиллэктомия 1
Раны	23	порез губы, прикушенный язык, порез пальца, содранная кожа и т.д.
Носовое кровотечение	6	
Внутреннее кровоизлияние	21	
Кровоизлияние в ЦНС	7	
Наличие крови в моче	4	
Кровоизлияние в легкое	5	
Родовая травма и кровотечение из пуповины	7	

Сроки возникновения первых проявлений у больных тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А и В.



Характер геморрагических проявлений в периоде новорожденности у больных тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А и В (n=21).



Имеющиеся данные позволяют условно разделить геморрагические проявления у больных гемофилией в периоде новорожденности на 2 группы.

А. Спонтанные:

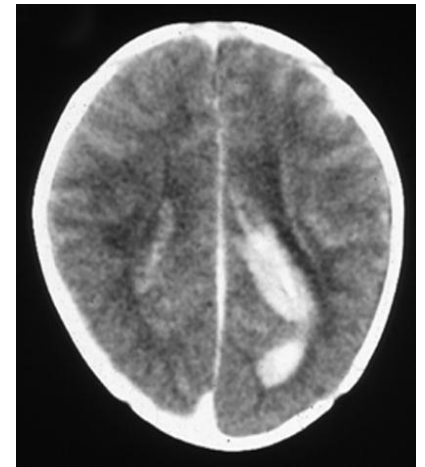
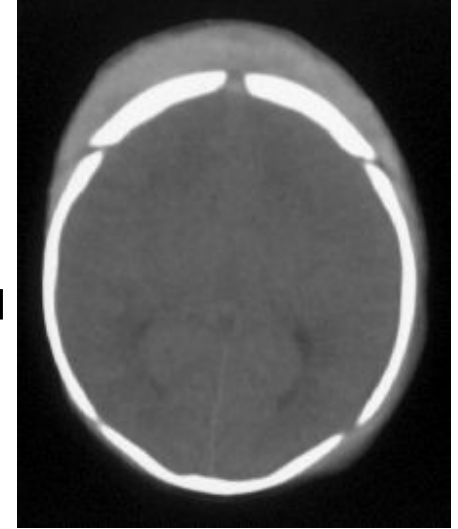
- Внутрочерепные гематомы.
- Кефалогематомы.
- Кровотечения из пуповины.
- Кожный гемосиндром
- Другие (редко).

В. Ятрогенные:

- Гематомы и кровотечения после венепункции.
- Гематомы и кровотечения после забора капиллярной крови (часто гематомы пяточной области).
- Другие (редко).

ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ ГЕМАТОМЫ

- Наиболее опасные проявления в периоде новорожденности.
- Возникают в период от момента рождения до 1 месяца.
- Диагностика затруднена.
- При отсутствии данных о гемофилии в семейном анамнезе возможно неправильное ведение.
- Смертность - около 7%.
- Поздние неврологические осложнения - около 40%.



Опасные ятрогенные геморрагические проявления – последствия венопункций и забора капиллярной крови.

Травматичная венопункция привела к развитию гематомы руки со сдавлением и ишемией органа.

Последствия – ребенок потерял руку.



Наиболее значимое проявление гемофилии, приводящее пациентов к инвалидизации – поражение опорно-двигательного аппарата вследствие кровоизлияний в суставы и мышцы

ВОЗРАСТ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРВЫХ ГЕМАРТРОЗОВ У ДЕТЕЙ

Суставы:	до 1 года	от 1 до 2 лет	от 2 до 3 лет	старше 3 лет
коленные	0	5	1	1
голеностоп.	1	2	3	1
локтевые	0	0	0	0
другие	1	0	0	0
Всего:	2	7	4	2

РАЗВИТИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА.

КРОВОИЗЛИЯНИЕ



ОСТРОЕ, ПОЗЖЕ ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ



ГИПЕРТРОФИЯ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ



НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ СУСТАВА, РАЗРУШЕНИЕ ХРЯЦА,
ОСТЕОПОРОЗ, ГИПОТРОФИЯ МЫШЦ

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ



ДИАГНОСТИКА

1. Клинические проявления, данные анамнеза
2. Лабораторное обследование:
 - скрининг: АЧТВ (удлинение), ПВ (норма), ТВ (норма), время кровотечения (норма)
 - активность ф.VIII, IX (снижение), тесты активности ф. Виллебранда (норма), активность ф. XI, XII (норма)
3. Дополнительные тесты:
 - генетическое обследование
 - антиген ф.VIII или IX

ОСНОВЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

1. Основное: адекватная заместительная терапия препаратами, содержащими дефицитные факторы
2. Другое:
 - профилактика травм
 - исключить приём дезагрегантов и антикоагулянтов
3. Применение дополнительных гемостатиков

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИИ А

- **Концентраты фактора VIII**
- Препарат дозируется и рассчитывается в международных единицах активности (МЕ)
- 1 МЕ перелитая из расчёта на 1 кг веса повышает активность фактора VIII в крови на 1% - 1,5% – 2%
- Период полувыведения фактора VIII составляет около 12 часов
- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей младшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в % x 1 (0,75)

- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей старшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в % x 0,5

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОФИЛИИ В

- **Концентраты фактора IX**
- Препарат дозируется и рассчитывается в международных единицах активности (МЕ)
- 1 МЕ перелитая из расчёта на 1 кг веса повышает активность фактора IX в крови на 1%
- Период полувыведения фактора IX составляет 24 часов
- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей:

Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в %

ОКАЗАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

- Максимально раннее начало (в период наличия только субъективных признаков или сразу после травмы):
 - Уменьшение тяжести повреждения и степени кровопотери
 - Снижение расхода препарата
- Быстрое введение адекватной гемостатической дозы (50 – 100 МЕ/кг):
 - Быстрая остановка кровотечения
 - Снижение расхода препарата
- Достаточно длительное поддержание гемостатического уровня фактора в крови:
 - Быстрое обратное развитие
 - Профилактика ранних рецидивов
 - Более полное восстановить функции

ПРИМЕНЕНИЕ НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИИ КОНЦЕНТРАТА ФАКТОРА VIII

- Введение концентрата ф.VIII со скоростью 4 – 6 МЕ/кг в час поддерживает в крови пациента активность 100%
- В растворе концентраты ф.VIII сохраняют стабильную активность до 6 - 8 часов.
- Применяется:
 - в ранний послеоперационный период
 - при массивных кровоизлияниях, тяжёлых травмах
 - В других случаях, когда необходимо поддерживать стабильно высокую активность ф.VIII в крови
- Позволяет экономить до 25% препарата
- Необходим контроль активности ф.VIII

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМАРТРОЗОВ

- Основная стратегия – длительная адекватная заместительная терапия КФС -10 МЕ/кг.
- Помимо гемостатической терапии показано:
 - проведение пункций суставов с аспирацией содержимого, промыванием и введением стероидных противовоспалительных препаратов.
 - при необходимости местно применяют мешки со льдом, анальгезию
 - при выраженном болевом синдроме возможна кратковременная (1 – 2 дня) иммобилизация (более длительная иммобилизация быстро приводит к мышечной атрофии и остеопорозу)
 - противовоспалительная терапия (гормональные или нестероидные препараты местно или через рот)
 - физиотерапия: УВЧ, фонофорез или электрофорез с гидрокортизоном,
 - ЛФК,
 - массаж

ГЕМАТОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

- В тяжёлых случаях – синдром сдавления.
- Часто – альтерация тканей изливающейся кровью
- При длительном течении имеется риск формирования псевдоопухоли с разрушением окружающих тканей. Показано:
 - в тяжёлых случаях - иммобилизация
 - физиотерапия с момента начала заместительной терапии КФС
 - при развитии синдрома сдавления возможна хирургическая декомпрессия
 - ЛФК
 - массаж
 - при длительной персистенции – противовоспалительная терапия
- **Пункции гематом противопоказаны!**

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ РАН СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА

- Имеется риск тяжёлой кровопотери. Показано:
 - Заместительная терапия высокими дозами КФС 20-40МЕ/кг
 - При возможности – хирургический и механический гемостаз
 - Использование ингибиторов фибринолиза (транексамовой и аминокапроновой кислоты)
 - Диета с исключением плотной пищи
 - Избегать повторного травмирования
 - Тщательный контроль гемоглобина

ВНУТРИЧЕРЕПНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

- Опасны для жизни
- Максимально раннее начало лечения
- При наличии показаний – оперативное лечение
- Длительная адекватная заместительная терапия

ПОЧЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

- Часто развиваются на фоне аномалий развития или воспаления.
- Показано тщательное нефрологическое обследование и лечение
- Противопоказано применение ингибиторов фибринолиза
- Дозы фактора – 40МЕ/кг
- Преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в сутки с последующей быстрой отменой

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ТРАВМЫ

- Проводить на 100% активности -100Ме/кг 2 раза в сутки
- Тщательный хирургический (механический) гемостаз
- В ранний послеоперационный период поддерживать активность ф. не ниже 50 – 70%, возможно проведение непрерывной инфузии
- Длительность заместительной терапии не менее 2 недель после операции.
- Постепенное снижение дозы начинать с 4 – 6 суток после операции или травмы.
- Через 10 – 14 дней переходить на режим профилактической заместительной терапии

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

- У детей, почти всегда являются следствием заболеваний желудочно-кишечного тракта. Помимо адекватной гемостатической терапии необходимо:
 - тщательное (эндоскопическое) обследование для выявления источника кровотечения
 - применение ингибиторов фибринолиза внутривенно и через рот
 - лечение сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Тактика гемостаза при тяжелой гемофилии.

Только профилактическое лечение позволяет сохранить здоровье больным тяжелой формой гемофилии.



ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Базовый принцип:
 - Пациенты с активностью ф. VIII или IX выше 2% редко страдают от артропатии.
 - Поддержание активности фактора VIII или IX на уровне выше 2%.
- Варианты
 - Первичная: начало до 2х лет или после первого кровоизлияния в сустав. Наиболее эффективна.
 - Вторичная:
 - a. постоянная профилактика, начатая после 2 или более кровоизлияний в сустав или после 2х лет,
 - b. профилактическое введение препарата в течение длительного времени для остановки рецидивирующих гемартрозов.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Классическая схема
профилактического лечения
гемофилии А:

25 – 40 МЕ/кг 1 раз в 2 дня или 3 раза в
неделю

Классическая схема
профилактического лечения
гемофилии В:

25 – 40 МЕ/кг 1 раз в 3 дня или 2 раза в
неделю.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ:
 - Отсутствие кровоизлияний в суставы
 - Отсутствие признаков хронического или острого воспаления суставов
 - *Отсутствие выраженного кожного геморрагического синдрома*
 - *Остаточная активность факторов перед очередным введением препарата не менее 2%*

ГОЛЛАНДСКИЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

(Данные клиники Ван Кревельда 2001 и 2002 годы)

Годы рождения	1970s	1980s	1990s
Число пациентов	112	181	211
Домашнее лечение	21%	67%	90%
Профилактическое лечение	35%	57%	63%
Лечение «по требованию»	55%	31%	28%
Среднегодовое количество препарата (МЕ/кг)	886	1508	1870
Среднее количество кровотечений в суставы за год	7.7	5.5	2.8

Другие данные этого центра свидетельствуют о значительном преимуществе начала профилактического лечения до 4х летнего возраста.

ПРОБЛЕМЫ:

Венозный доступ, особенно у детей первого года жизни.

Высокая стоимость лечения

Домашнее лечение

Стратегия ведения пациентов при которой:

- гемостатический препарат находится у пациента
- препарат вводится самим пациентом или кем-либо из его окружения вне лечебного учреждения
- препарат может вводиться либо по схеме первичной профилактики, либо по необходимости

Условия проведения домашнего лечения

- наличие концентратов факторов свёртывания
- требования к венозному доступу
- наличие людей, способных проводить в/в инъекции
- комплаентность ребёнка и членов его семьи
- ведение отчётной документации родителями (информация о дате, дозе, серии, причинах введения, эффективности, геморрагических проявлениях)
- строгий контроль со стороны врача: состояние пациента, ведение документации, адекватность действий семьи пациента

Критерии эффективности домашнего лечения

- наличие концентратов факторов свёртывания
- требования к венозному доступу
- наличие людей, способных проводить в/в инъекции
- комплаентность ребёнка и членов его семьи
- ведение отчётной документации родителями (информация о дате, дозе, серии, причинах введения, эффективности, геморрагических проявлениях)
- строгий контроль со стороны врача

Ингибиторная форма гемофилии возникает вследствие выработки антител к фактору свёртывания крови

- Ингибиторная форма гемофилии А (5% - 55%)
- Ингибиторная форма гемофилии В (<1% - 6%)

Факторы, предрасполагающие к развитию ингибитора:

- Генетические
- Возраст начала лечения
- Интенсивность лечения?
- Используемые препараты

Ингибиторная форма гемофилии: клинические особенности

Как правило возникает после первых нескольких введений (6 – 7, до 20), дальше риск значительно снижается

- Применение «обычных» доз концентратов факторов свёртывания VIII (IX) не эффективно
- Постепенно нарастает выраженность и тяжесть гемосиндрома
- Значительно увеличивается риск развития опасных кровотечений и кровоизлияний
- Катастрофически ухудшается качество жизни

Ингибиторная форма гемофилии лабораторная диагностика

Активность ингибитора измеряется в единицах Бетезда (БЕ)
(1 БЕ блокирует 50% активности фактора VIII в плазме пациента)

По активности ингибитора различают:

Низко реагирующие пациенты – активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ.

Высоко реагирующие пациенты – активность ингибитора хотя бы раз поднималась выше 5 БЕ.

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

- Высокие дозы концентрата фактора VIII (при гемофилии А)
- «Шунтирующие препараты»
- Свинной концентрат фактора VIII

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

Высокие дозы концентратов фактора VIII:

- низко реагирующий ингибитор
- доза 20 – 40 МЕ/кг + 20 МЕ/ВЕ
- доза 70 – 140 МЕ/кг
- непрерывная инф. со скоростью 4 – 14 МЕ/кг час

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

«Шунтирующие» препараты

- Активированный концентрат факторов протромбинового комплекса «ФЕЙБА»
- Концентрат активированного рекомбинантного фактора VII «НовоСэвен» (Эптаког альфа)
- Неактивированные концентраты факторов протромбинового комплекса

индивидуальные особенности реакции на препараты

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

«ФЕЙБА» фирма «Бакстер»

- Разовая доза: 50 – 100 МЕ/кг
- Суточная доза не более 200 МЕ/кг
- Интервал введения 12 часов (при использовании разовой дозы 100 МЕ/кг)
- Осложнения: возможны тромбозы

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

«НовоСэвен» НовоНордиск (Эптаког альфа)

- 90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до момента остановки кровотечения
- 270 мкг/кг разово
- Осложнения: возможны тромбозы

Ингибиторная форма гемофилии: элиминация ингибитора

□ Методики

- внутривенный иммуноглобулин в курсовой дозе 2 г/кг (2 или 5 дней)
- плазмаферез
- гемосорбция
- Ретуксимаб ?

□ Эффект временный

□ Показания:

- экстренный гемостаз: операции, тяжёлые кровотечения
- перед индукцией иммунной толерантности

Протоколы индукции иммунной толерантности

Протоколы	Характеристики
Низкодозные	25 МЕ/кг каждый 2ой день в течение 1 – 12 месяцев. (В основном у низкореагирующих пациентов)
Промежуточные	50 МЕ/кг ежедневно. Иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1 – 12 месяцев.
Высокодозные (Боннский прот.)	200 – 300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения. Длительность от нескольких месяцев до 3х лет.
Протокол Мальмо	В/в иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора более 10 БЕ), ф. VIII до 40 – 100% в плазме на протяжении 2 - 3 недель.

Болезнь Виллебранда

П.В. СВИРИН

Фактор Виллебранда

Высокомолекулярный гликопротеид плазмы.

Представлен полимерами с возрастающей молекулярной массой от 540 до нескольких тысяч кДа.

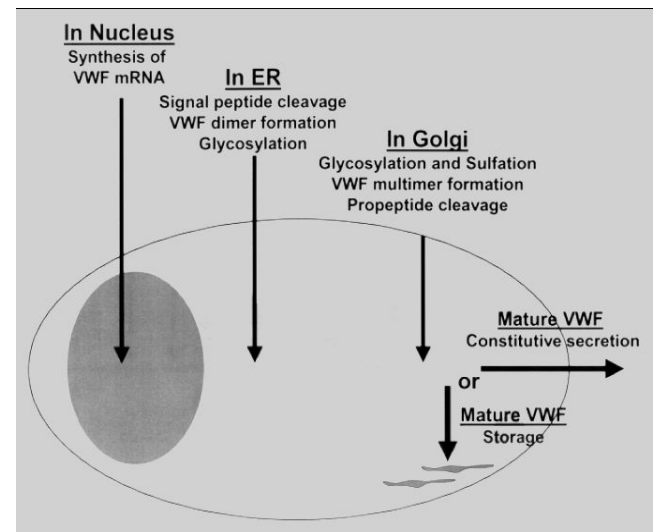
Ген - короткое плечо 12 хромосомы.

Постсинтетические изменения в эндоплазматическом ретикулуме и в аппарате Гольджи

В плазме редуцируется АДАМАТС 13

Пулы хранения (сверхтяжёлые мультимеры):

- Тромбоциты – α гранулы
- Эндотелиоциты – тельца Вейбла-Палада



Функции фактора Виллебранда

- Опосредование адгезии тромбоцитов к коллагену субэндотелия в условиях высокой скорости тока крови
- Связывание фактора VIII:
 - Защита от преждевременной протеолитической инактивации
 - Доставка и создание высокой концентрации в области повреждения
- Активность пропорциональна молекулярной массе (чем больше размеры мультимера, тем он активнее).

Диагностика болезни Виллебранда

- Геморрагический анамнез пациента или родственников
- Скрининг (время кровотечения, исследование на PFA 100)
- Определение активности фактора Виллебранда
- Дополнительные тесты для уточнения формы бВ

Клинические проявления (по литературным данным)

- Обильные носовые кровотечения 5% – 60%
- Десневые кровотечения 7% - 51%
- Выраженный кожный гемосиндром 12% - 24%
- Кровотечения после удаления зубов 1% - 13%
- Кровотечения после тонзилэктомии 2,4% - 11%
- Послеродовые кровотечения 6% - 23%
- Меноррагии 23% - 44%
- Гемартрозы редко
- Внутричерепные кровоизлияния редко
- После- и интраоперационные кровотечения часто

Диагностические тесты

- Время кровотечения (удлиняется в 50%)
- Активность:
 - Ристомицин кофакторная активность (vWF:RCo)
 - Коллаген связывающая активность (vWF:CB)
 - Фактор VIII связывающая активность (vWF:FVIII)
 - Исследование антигена активного центра
- Антиген (vWF:Ag)
- Агрегация тромбоцитов с ристомицином (ристоцетином или аггристином) (RIPA)
- Активность ф. VIII (FVIII:C)
- Количество тромбоцитов
- Анализ мультимеров

Классификация

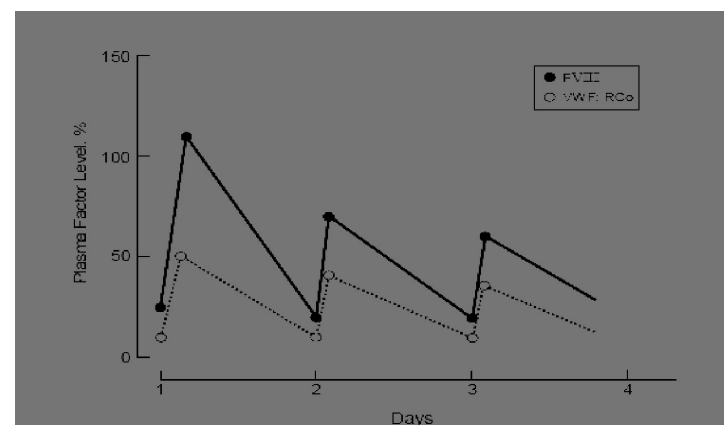
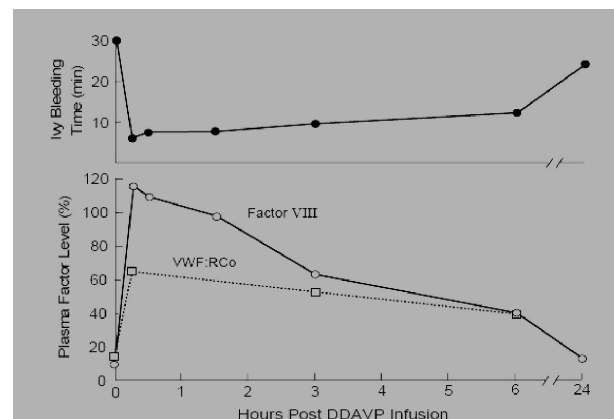
- Тип I – частичный количественный дефицит
- Тип II – качественные дефекты (подтипы А, В, М, N).
- Тип III – полное отсутствие фВ в крови

Лечение

- Специфическая терапия:
 - Заместительная терапия препаратами ф. VIII с фВ
 - Десмопрессин
- Неспецифическая терапия
 - Дицинон
 - Аминокапроновая кислота
 - Местные кровоостанавливающие средства
 - Механический гемостаз

Десмопрессин (DDAVP)

- Показан при типе I
- Внутривенно - 0,3 мкг/кг или интраназально - 300мкг (по 150 мкг в каждую ноздрю) x 1 раз в сутки
- Возможно повторное введение на следующий день
- Развивается тахифилаксия
- Противопоказан у детей до 4х лет: может приводить к гипонатриемии
- Желательно проводить анализ эффективности у каждого пациента



Препараты, содержащие фактор Виллебранда

Торговое название	Фирма-производитель	Страна	Соотношение фВ/фVIII	Содержание мультимеров
Vilate	Octapharma	Швейцария	0,9 – 1,0	Физиологическое
Koate DVI	Bayer	США	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Immunate	Baxter	Австрия	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Emoclot D.I.	Kedrion	Италия	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Octanate	Octapharma	Швейцария	<0,5 не станд	Нет тяжелых
Haemoclin SD	Biotest	Германия	<0,5 не станд	Нет тяжелых

Расчет дозы концентрата ф. VIII с ф. Виллебранда (рекомендации ГНЦ РАМН)

- $X = M \times (L - P) \times 0,5$.
- Где X - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M - масса тела пациента, кг; L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P - исходный уровень фактора у пациента до введения препарата.
- При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы тела пациента, повышает содержание фактора VIII в плазме пациента на 2 % .

Профилактическое лечение при болезни Виллебранда

- Дозировки не отработаны (можно ориентироваться на лечебные дозы)
- Показания:
 - Тип 3
 - Гемартрозы
 - Рецидивирующие носовые кровотечения
 - Маточные кровотечения
 - Риск кровотечений другой локализации
 - Предстоящее оперативное лечение