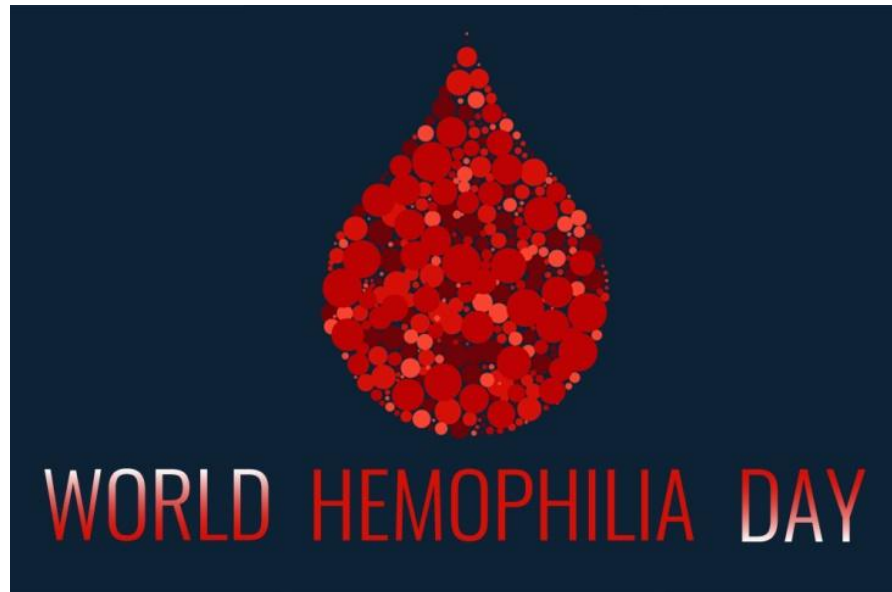


ГЕМОФИЛИЯ :

ПРОБЛЕМЫ ПАЦИЕНТА В XXI ВЕКЕ



**17 апреля – Всемирный день
гемофилии**

Подготовила : Тесленко Ксения
Николаевна

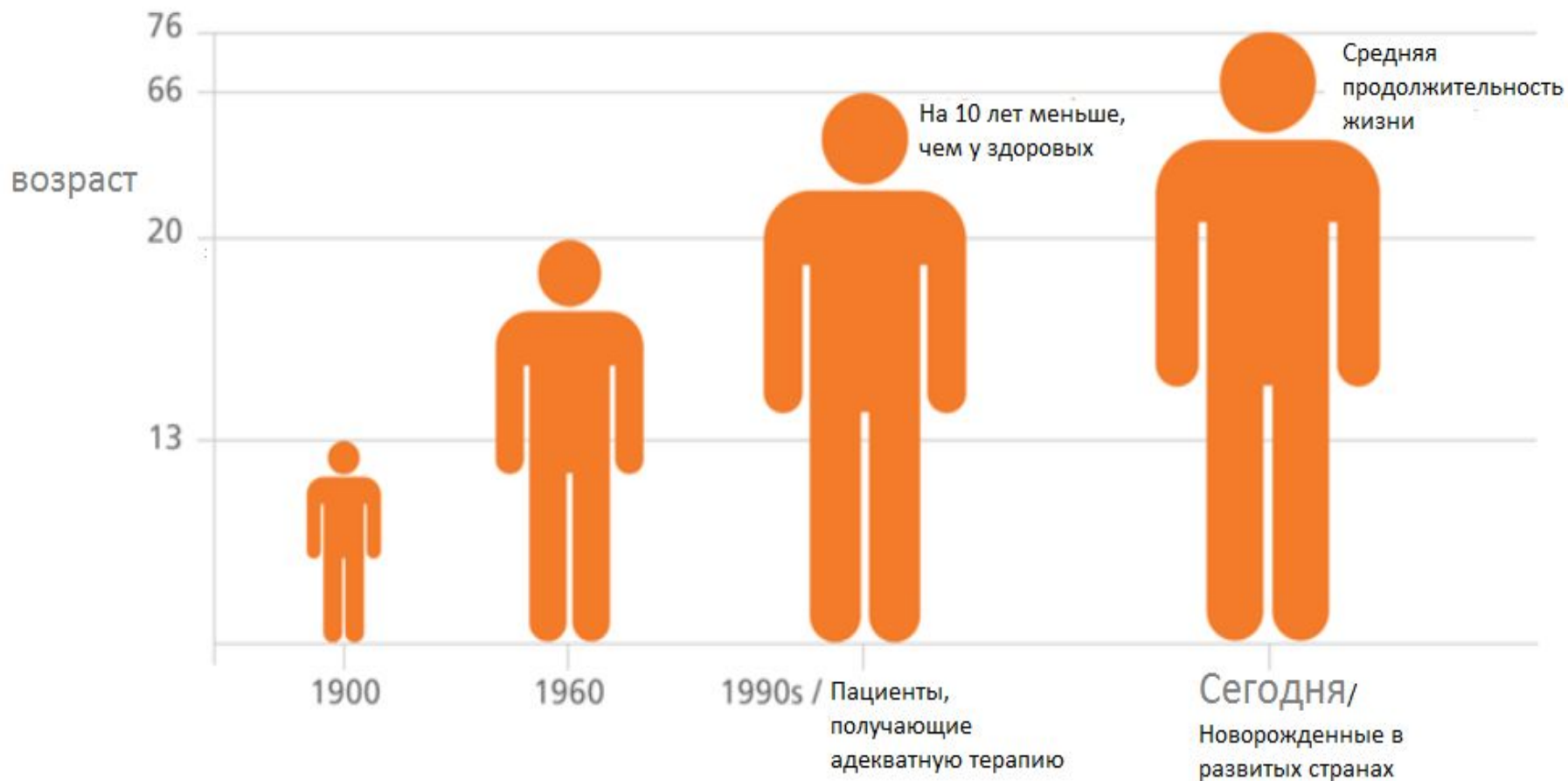
Гемофилия – это наследственная, сцепленная с полом коагулопатия, вызванная недостаточностью или отсутствием фактора

свертывания крови VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В).

- **Распространенность 10-14 /100 000 мужчин.**
- **В мире 400 000 человек больны гемофилией.**
- **Гемофилия А - 80% случаев, В – 20%.**



Продолжительность жизни пациентов



Клиническая картина



Гематомный тип кровоточивости

Виды кровотечений при гемофилии

Локализация кровотечений

Серьёзные

- Суставы (гемартроз)
- Мышцы/мягкие ткани
- Рот/дёсны/нос
- Гематурия

Опасные для жизни

- Центральная нервная система (ЦНС)
- Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)
- Шея/горло
- Серьёзная травма

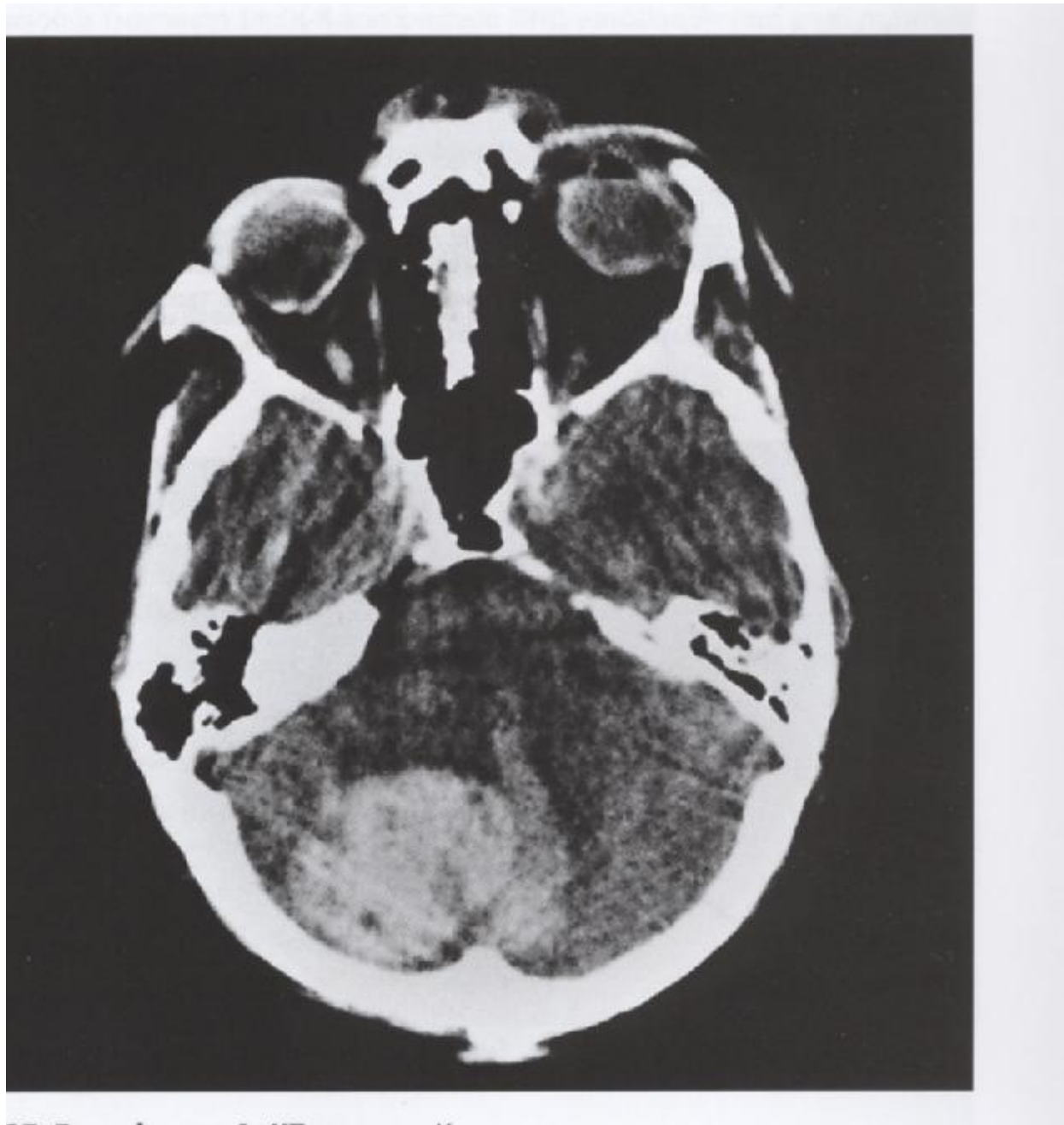
Частота кровотечений на различных участках тела

- Гемартроз: 70%-80%
- Мышцы/мягкие ткани: 10%-20%
- Другие сильные кровотечения: 5%-10%
- Центральная нервная система (ЦНС): <5%

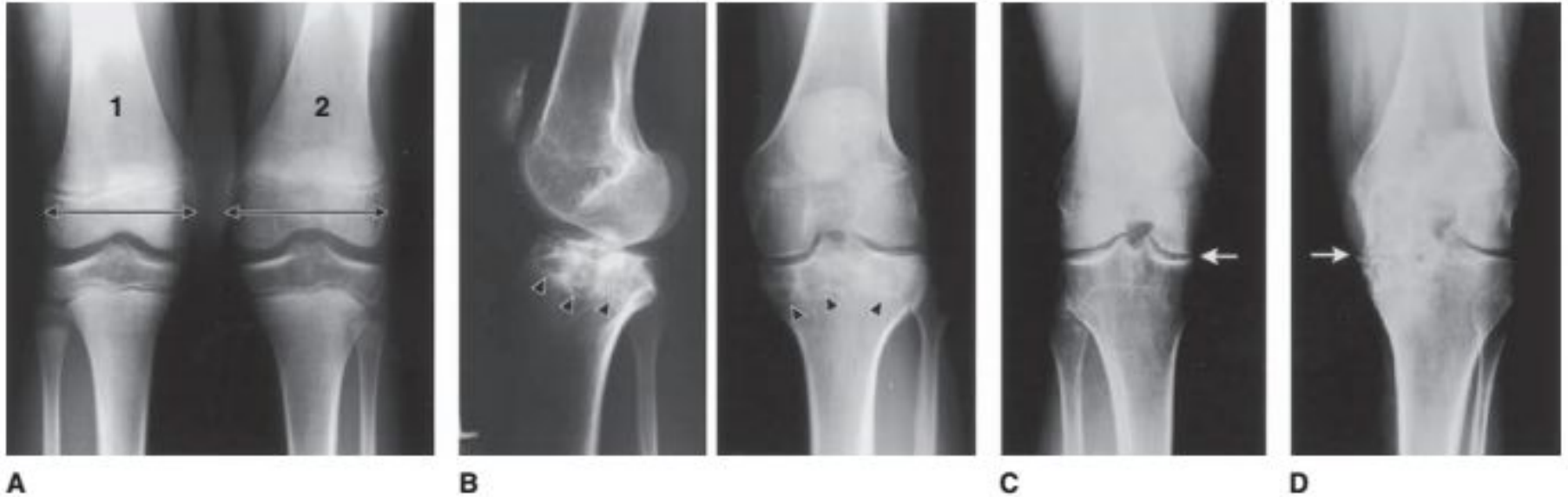
Частота кровоизлияний в различные суставы:

- Колено: 45%
- Локоть: 30%
- Лодыжка: 15%
- Плечо: 3%
- Запястье: 3%
- Бедро: 2%
- Другие суставы: 2%

Гемофилия А.
КТ головы.
Крупная
гематома
мозжечка



Клиническая картина



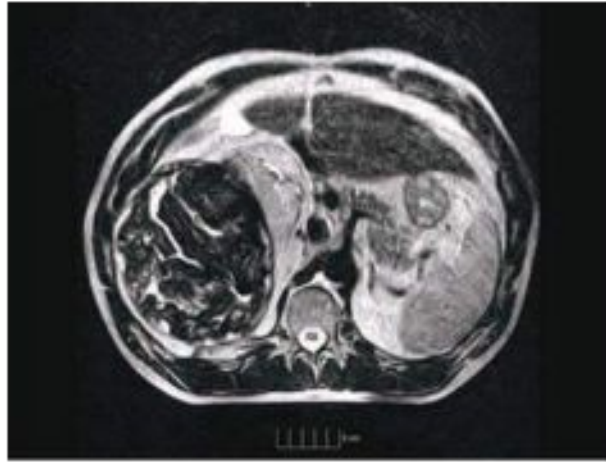
Гемофильная
артропатия

Гемофилия А. Контрактура Фолькмана – переразгибание в пястно-фаланговых и сгибание в межфаланговых суставах. Деформация руки и атрофия мышц – результат туннельного синдрома и фиброза, обусловленных гематомами.

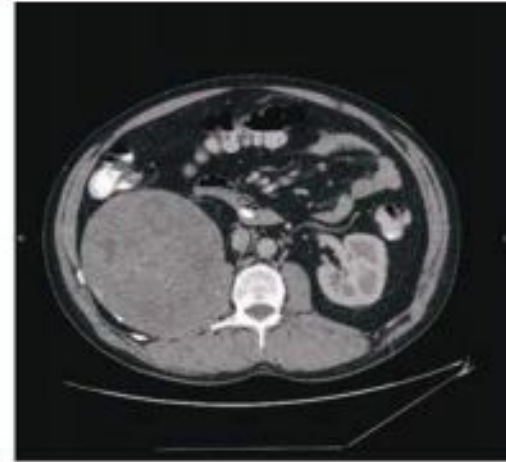


16.26. Гемофилия А. Контрактура Фолькманна — переразгибание в пяст-

Клиническая картина



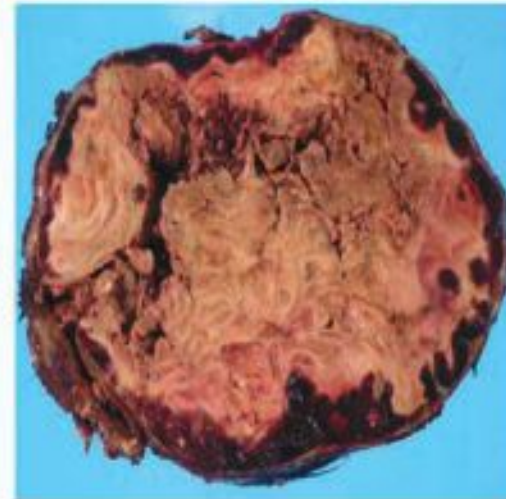
A



B



C



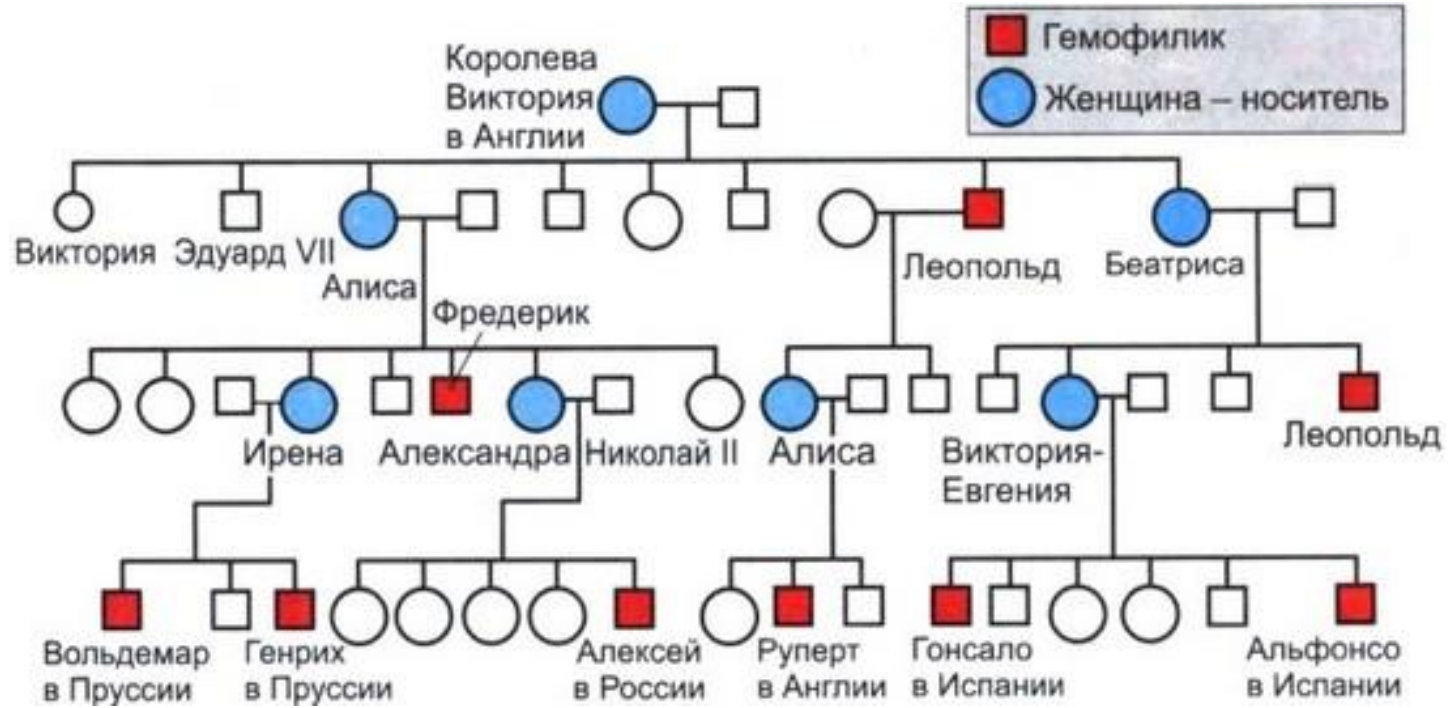
D

Формирование
псевдоопухоле
й

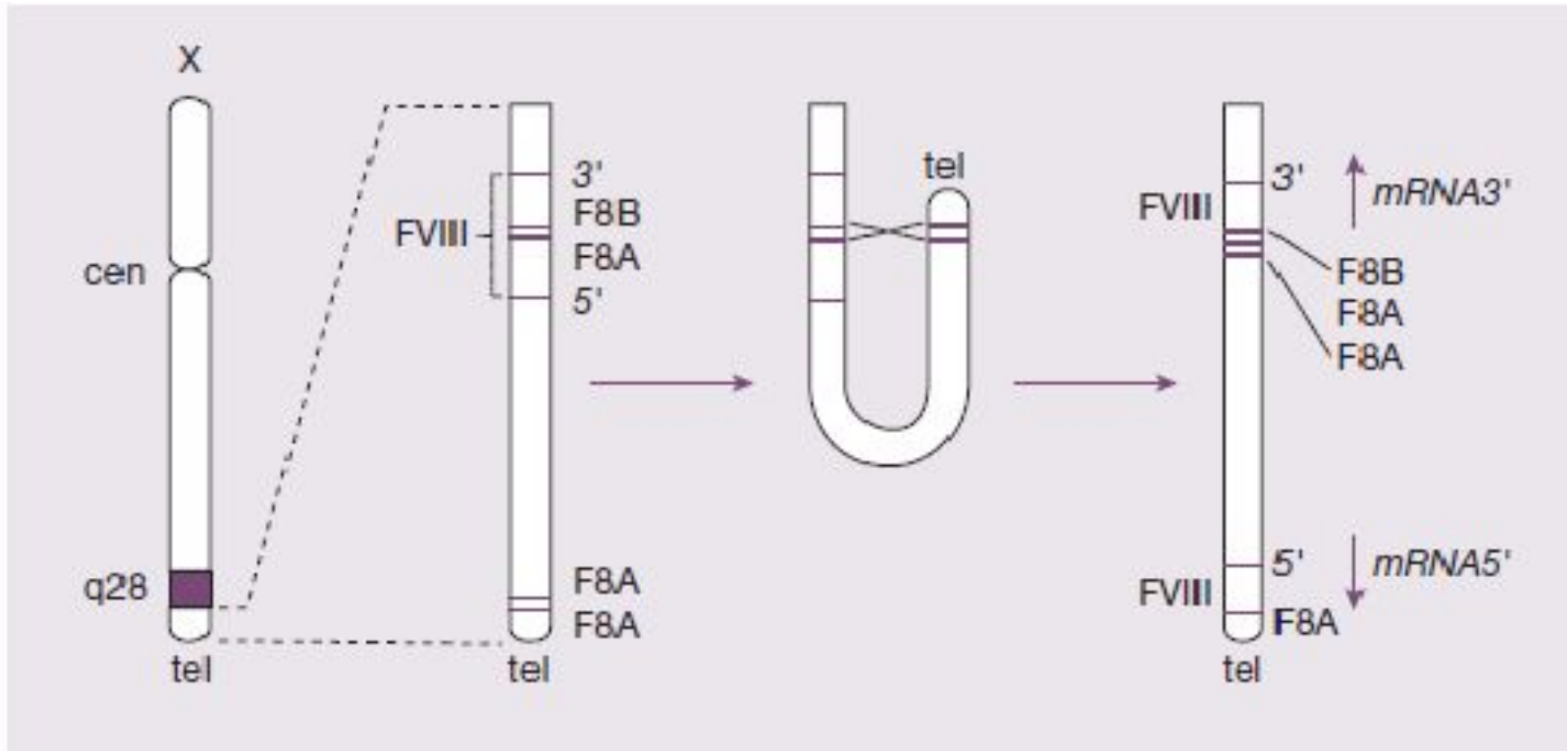
Гемартрозы с исходом в псевдоопухоль у больного без эффективной терапии



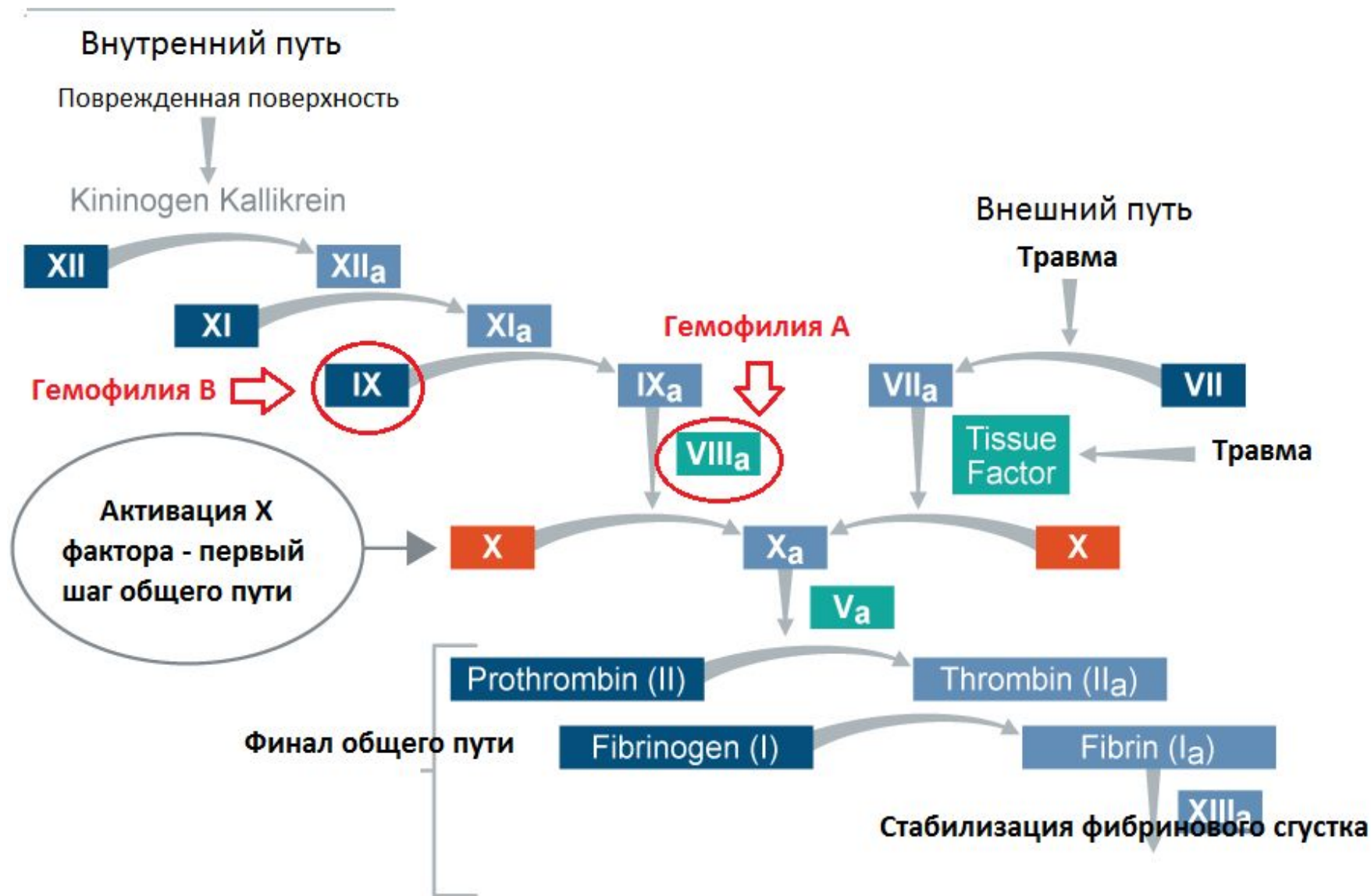
Наследование



Молекулярная генетика (Гемофилия А)



Каскад свертывания крови (Патогенез)



Степени тяжести гемофилии

Степень тяжести	Уровень фактора свёртываемости крови % активности (IU/мл)	Случаи кровотечения
Тяжёлая	1 % (< 0,01)	Спонтанное кровоизлияние, главным образом в суставы и мышечные ткани
Средняя	1 % – 5 % (0,01 – 0,05)	Периодическое спонтанное кровотечение. Сильное кровотечение при травме, хирургическом вмешательстве
Лёгкая	5 % – 40 % (0,05 – 0,40)	Сильное кровотечение при серьёзной травме или хирургической операции

Диагностика – коагулологическое обследование

I этап

Коагулологический скрининг:

АЧТВ(↑), ПВ, ТВ, Фибриноген по Клауссу, время кровотечения

II этап

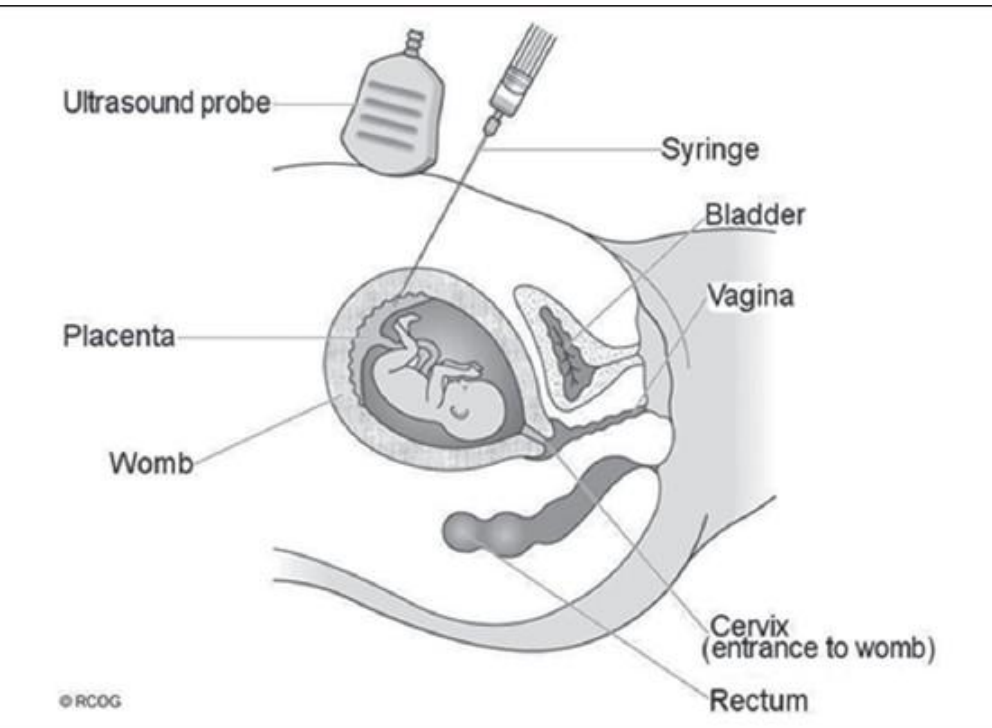
1) Тест коррекции АЧТВ
(нормализация)

2) Определение активности F VIII(↓), IX(↓), XI, XII, Фактора Виллебранда

III этап

Определение специфических и неспецифических ингибиторов факторов

Пренатальная диагностика



- Проводится на ранних сроках беременности (до 12 недель)
- На сроках от 8 до 12 недель определяется :
 - пол
 - носительство патологического гена гемофилии (у девочек) и заболевания (у мальчиков)
- Решение вопроса о пролонгировании беременности
- Достоверность метода 80-90 %

Основной принцип лечения гемофилии – своевременная пожизненная заместительная терапия факторами свертывания

Лечение Гемофилии А	Лечение Гемофилии В	Лечение ингибиторной формы гемофилии
<u>Плазматические концентраты</u> <u>ФVIII</u>	<u>Плазматические концентраты</u> <u>FIX</u>	
* Октанат	* Октанайн Ф	* Эптаког альфа
* Берриате	* Иммунин	* Ново Сэвен
* Иммунат	* Мононайн	* Коагил VII
* Гемофил М		
<u>Рекомбинантные концентраты</u> <u>ФVIII</u>	<u>Рекомбинантные концентраты</u> <u>FIX</u>	<u>Антиингибиторный</u> <u>коагулянтный комплекс</u>
* Рекомбинат	* Бенефикс	* Фейба
* Адвейт	* Иннонафактор	
* Октофактор		

Принципы заместительной терапии

- Пожизненность
- Включает: профилактическую терапию (начинают до 2 лет жизни) и терапию по требованию
- Адекватность доз (расчетные таблицы для разных видов кровотечения, лабораторный и клинический контроль) и своевременность введения (кратность, срочность)
- Предпочтительно длительное использование одного вида препаратов(снижает риск развития ингибиторов)

Основные проблемы на сегодняшний день.

- 1) Качество жизни пациентов – необходимость постоянных в/в инъекций препаратов, охранительный режим.
- 2) Ортопедические осложнения.
- 3) Появление ингибиторов.
- 4) Коморбидность пациентов.

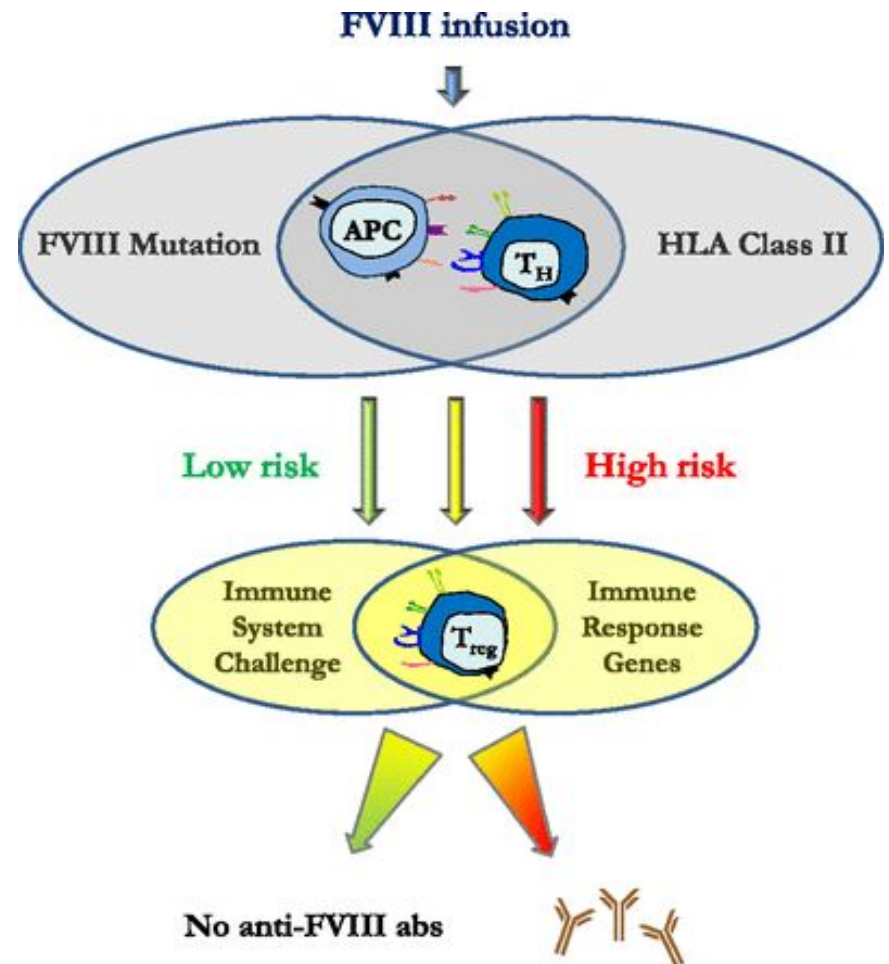
Проблема № 1: Появление ингибиторных форм

*“ В третьем тысячелетии образование ингибиторов является **самым серьезным осложнением в терапии гемофилии** и самым тяжелым экономическим бременем в терапии данного хронического заболевания”[1]*

- Повышение риска жизнеугрожающих кровотечений
- Увеличение госпитализации
- Ухудшение качества жизни
- Изменение тактики терапии
- Увеличение стоимости лечения пациентов

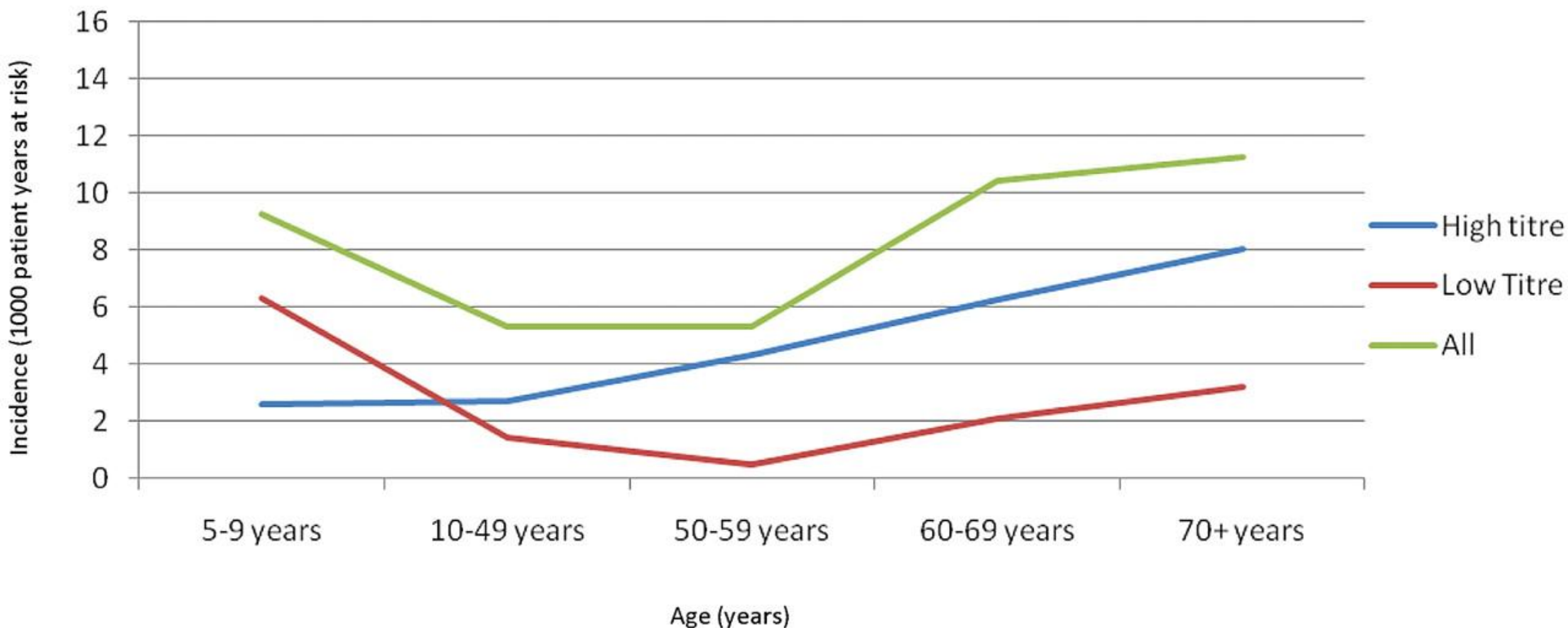
Ингибиторы

- являются IgG к экзогенному фактору FVIII или FIX
- взаимодействуют с их активными участками
- нейтрализуют формирование сгустка
- чаще встречаются при тяжелых формах гемофилии А
- Риск максимален в начале терапии, но сохраняется на всю жизнь!
- Риск возникновения потенцируется сигналами опасности :компоненты клеточной стенки бактерий, вирусы (вакцинация/инфекция) выделение эндогенных иммунных стимуляторов (хирургическое вмешательство/травма)



2 пика появления ингибиторов : детский и пожилой.

- < 5 лет 64,29 на 1000
- > 60 лет 10, 49 на 1000



Факторы риска появления ингибиторов

Генетические	Негенетические (связанные с лечением)
Семейный анамнез наличия	Смена препаратов(в пределах группы)
Тяжесть гемофилии	Особенности лечения (дозы, интервальность)
Раса	Изменения в иммунном реагировании
Генные мутации, связанные с гемофилией	Тип концентрата

Лечение ингибиторной гемофилии

1) Своевременно выявить наличие ингибитора

- Раз в год на постоянной терапии, при смене – чаще
- При хирургических вмешательствах
- При появлении кровотечений на профилактической терапии{1}

2) Индукция иммунной толерантности (ИИТ)

- Высокодозный Боннский протокол 100-150 МЕ/кг FVIII 2 р/сут + при кровотечении шунтирующие препараты
- Критерии успешности : снижение титра ингибитора и нормализация периода полувыведения факторов {2}

3) Шунтирующие препараты

- В случае неуспеха ИИТ
- Эптаког Альфа и Ново Сэвен

{1} Hay C. et all British Journal of Haematology 2006, 133,591-605

{2} DiMichele DM Haemophilia. 2007 Jul;13 Suppl 1:1-22

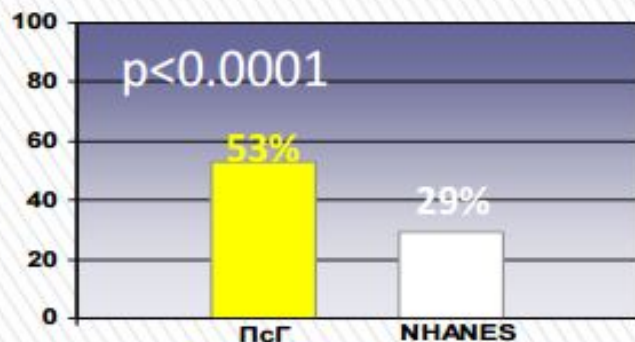
Коморбидность

- Продолжительность жизни больных с тяжелой гемофилией увеличилась до 71 года в 2001[1]
- Как и во всей популяции преобладают сердечно – сосудистые заболевания.
- Основными являются гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца.

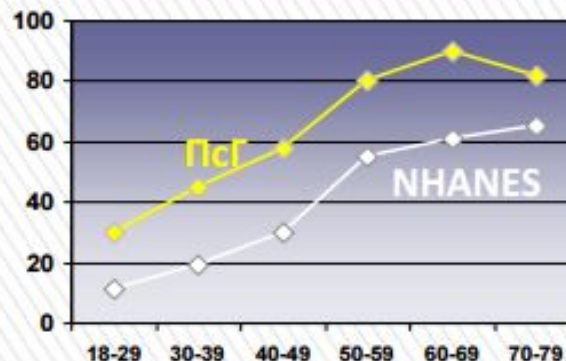
Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с гемофилией выше, чем в обычной популяции

Доля лиц с АГ (%) среди ПсГ и в общей популяции

В целом



По возрастным группам



возраст

Результаты: (1) АГ присутствует во всех возрастных группах пациентов с гемофилией, даже моложе 30 лет. (2) АГ встречается чаще при тяжелой и среднетяжелой формах гемофилии, чем при легких формах

У пациентов с гемофилией внутричерепное кровоизлияние возникает в 20-50 раз чаще, чем у лиц без гемофилии.

Ишемическая болезнь сердца

Особенности по сравнению с общей популяцией:

- распространенность стенокардии аналогичная ↔
- частота нефатального инфаркта миокарда ниже ↓
- смертность, связанная с ИБС, ниже ↓

Особенности терапии:

- мультидисциплинарный подход – гематолог, кардиолог
- исключение или минимизация контролируемых факторов риска (курение, ожирение, гиперхолестеринемия)
- сопутствующая терапия ИБС антиангинальными препаратами
- осторожность при инфузии препаратов фактора VIII из-за риска тромботических осложнений
- При тяжёлой гемофилии продолжительное использование аспирина не рекомендуется. Его использование больными в режиме регулярной интенсивной профилактики возможно, хотя имеющиеся данные не однозначны

Рекомендации по проведению интервенционных кардиальных вмешательств



- Предпочтение отдают ЧКВ (стентирование и баллонная ангиопластика), по сравнению с АКШ. При наличии показаний проводят АКШ.
- Доступ через лучевую артерию предпочтителен доступу через бедренную артерию. Это максимально сокращает риск забрюшинных или паховых кровотечений
- Максимальный уровень фактора VIII должен достигать 80%: - до и в течение 48 часов при первичном ЧКВ ; - до и в течение 24 часов при плановом ЧКВ или АКШ ; - в течение первых 48 часов при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии



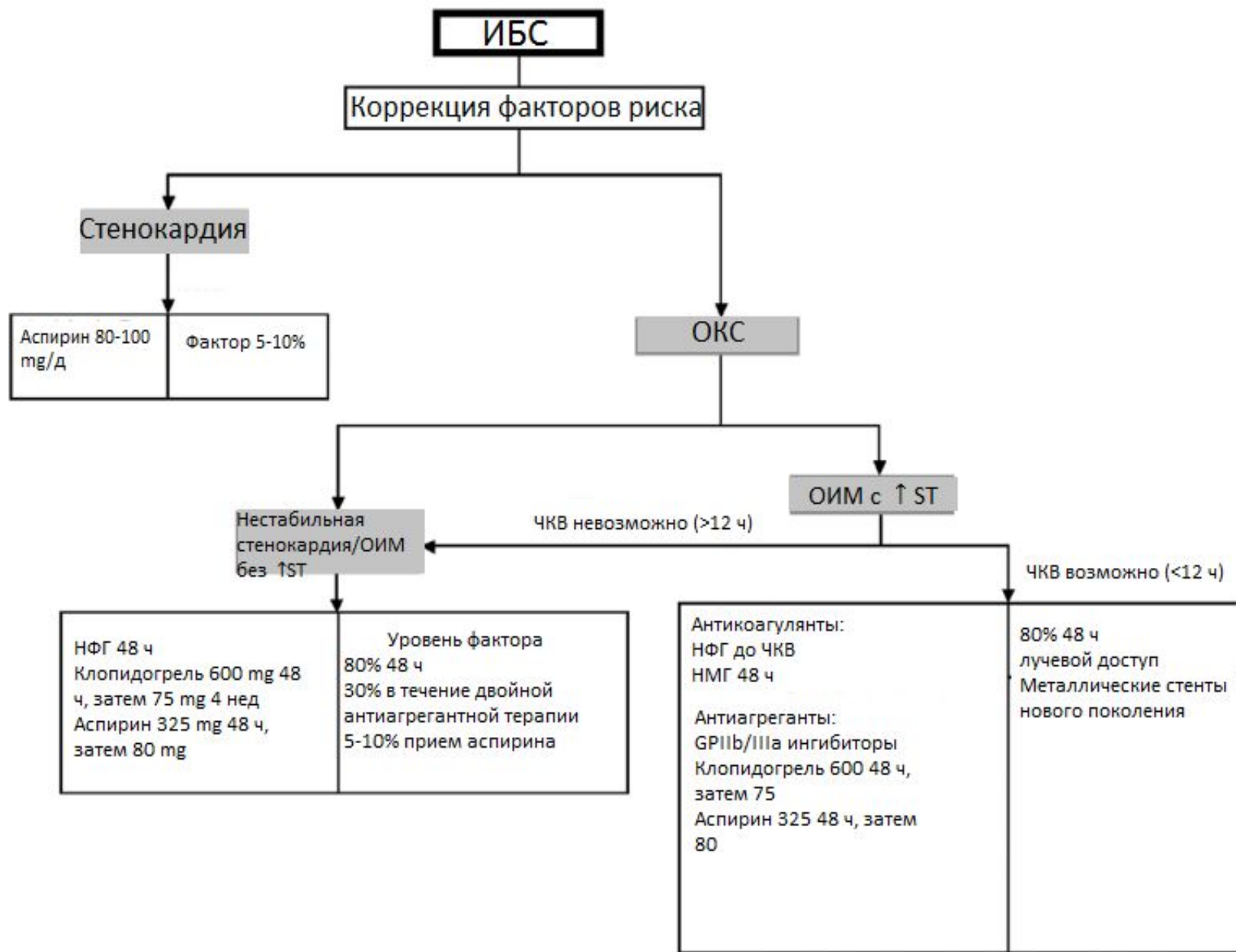
Рекомендации по проведению интервенционных кардиальных вмешательств

Рекомендуемый уровень фактора и продолжительность терапии при различных видах кровотечения

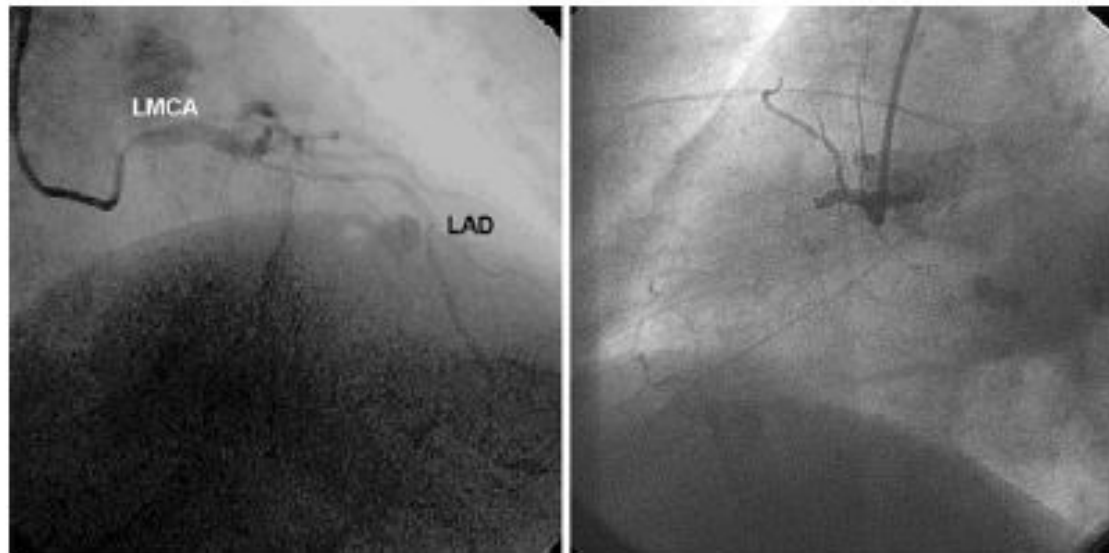
Вид кровотечения	Гемофилия А		Гемофилия В	
	достигаемый уровень (%)	длительность (дни)	достигаемый уровень (%)	длительность (дни)
Оперативное лечение:				
предоперационная	80 – 100		60 – 80	
послеоперационная	80 – 150	3 – 5	80 – 140	3 – 5
	60 – 80	4 – 6	50 – 80	4 – 6
	40 – 60	7 – 14	30 – 50	7 – 14

Клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЕМОФИЛИИ
2014

- Через 48 часов остаточная активность фактора VIII должна поддерживаться на уровне 30% при одновременном проведении в течение 2-х недель двойной дезагрегантной терапии.
- Гепарин следует назначать в соответствии со стандартными протоколами лечения кардиологического заболевания

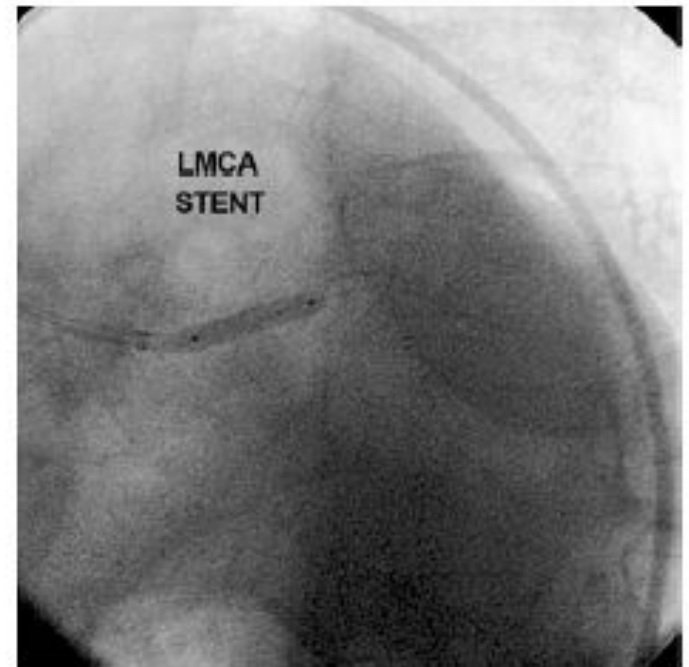


Случай 77 – летнего пациента с гемофилией В



Критический стеноз в ЛКА и окклюзия ПКА в проксимальном сегменте

Установка голого металлического стента в ЛКА



Приобретенная гемофилия

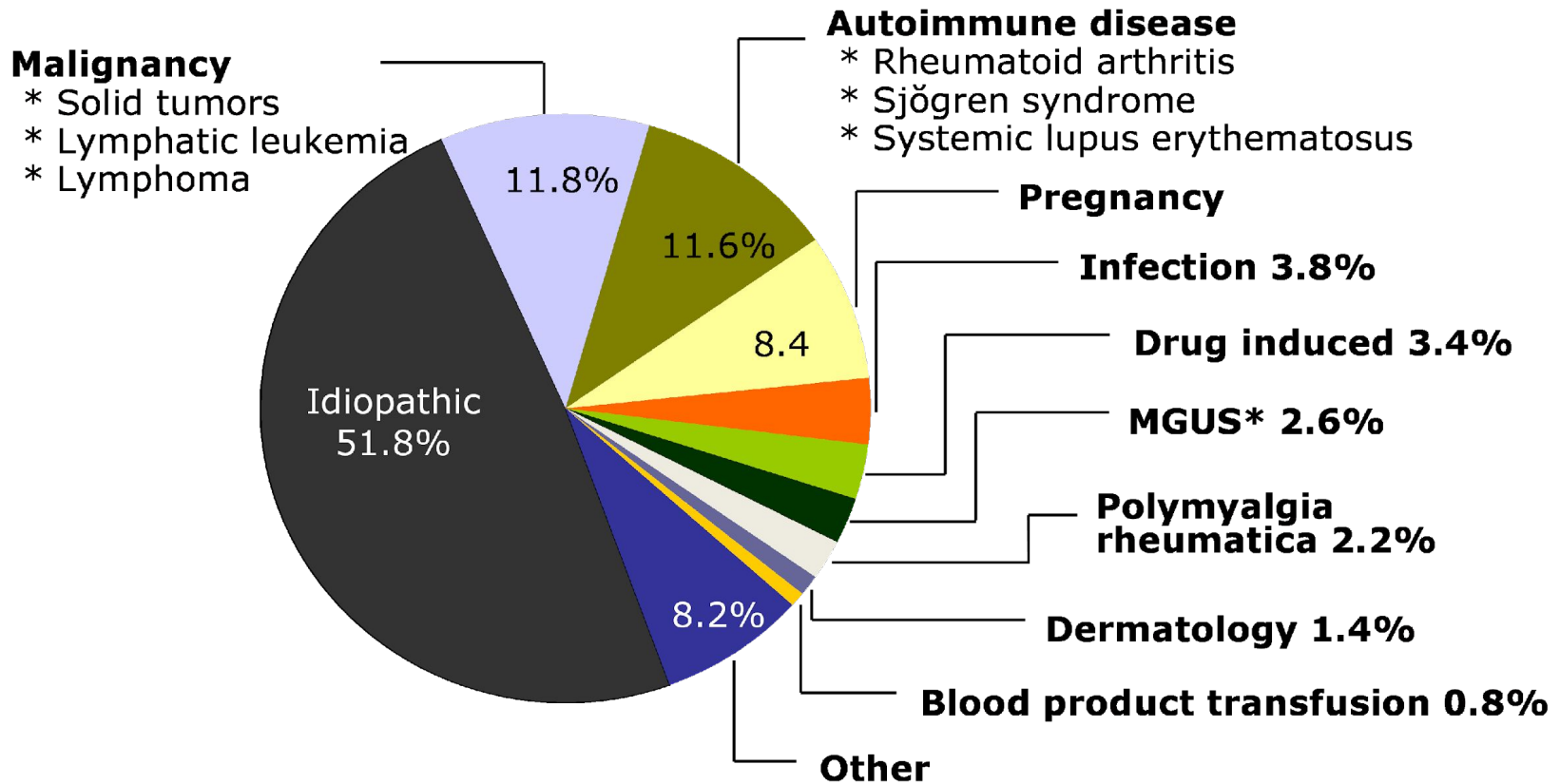


Приобретенная гемофилия – спонтанная выработка аутоантител против эндогенного фактора VIII у пациентов без сведений о кровоточивости в персональном и семейном анамнезе. (0,2-1,5 на 1 млн человек в год , смертность 22%)

Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A

[Peter Collins](#), [Francesco Baudo](#), BMC research notes 2010

Приобретенная гемофилия



Спасибо за внимание!

