

Гемофилия: совершенствование медицинской помощи

■ Андреева Т.А.

■ Городской центр по лечению гемофилии

■ г. Санкт-Петербург

Общие понятия

Коагулопатии – совокупность заболеваний, обусловленных нарушениями свертывающей системы крови. Выделяют врожденные (генетические), и приобретенные формы заболевания

Гемофилия – от греческого «кровь» и «любовь» – врожденное заболевание, которое передается как рецессивный признак, сцепленный X-хромосомой, обусловлено дефицитом или молекулярными аномалиями ФСК VIII или IX и клинически проявляющиеся тяжелыми кровотечениями различной локализации

Общие понятия

■ Врожденные коагулопатии ■ Приобретенные коагулопатии

- Гемофилия А и В
- Болезнь Виллебранда
- Редкие коагулопатии (наследственный дефицит ФI, ФII, ФV, ФVII, ФX, ФXI, Ф XII, ФXIII)

- Заболевания печени
 - Дефицит витамина К / передозировка варфарина
 - ДВС
 - Приобретенный дефицит ФСК, связанный с выработкой ингибиторов
-

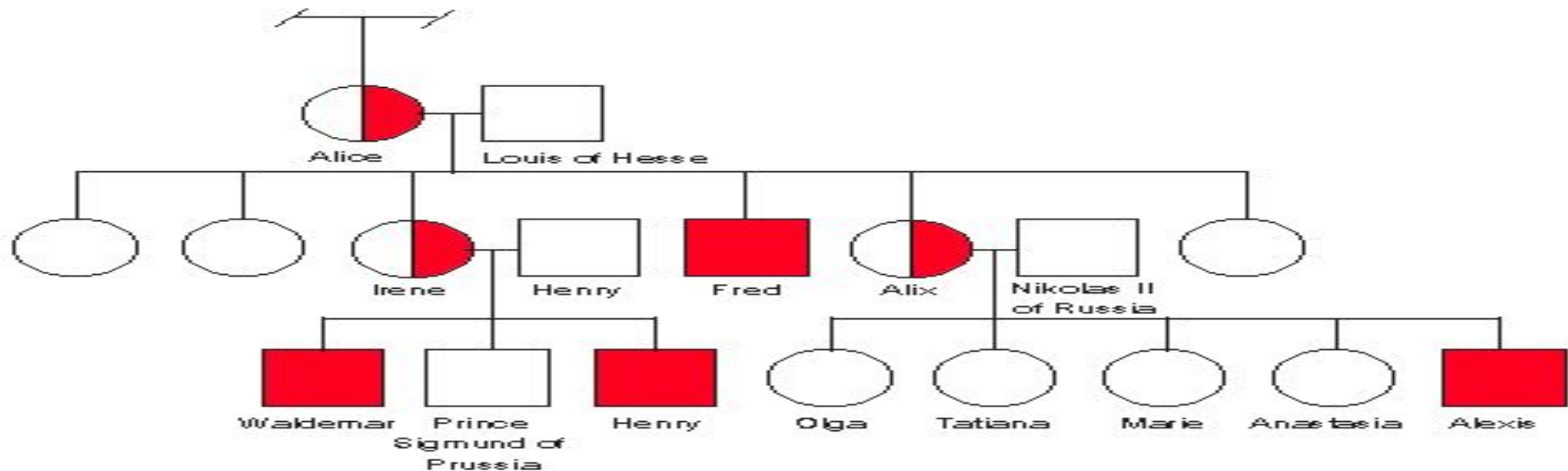
История

- Первые упоминания о гемофилии встречаются в Талмуде в V веке нашей эры.
- Научное исследование ведет начало с XIX века
- Только с 40-х годов XX века стали различать гемофилии А и В.
- Средняя продолжительность жизни больного гемофилией (до введения в практику концентратов факторов) составляла 19-20 лет, в настоящее время до 50-70 лет



История

- Наиболее ярким примером передачи гемофилии является родословная британской и европейских королевских семей.
- Болезнь была передана британской королевой Викторией. Она родила 9 детей.
- Две ее дочери были носительницами, сын болен гемофилией.
- Болезнь распространилась в европейских королевских домах. Так гемофилия через внучку королевы Виктории Аликс (Александра Федоровна) попала в Российский императорский дом и заболевание проявилось у цесаревича Алексея
- В настоящее время среди представителей королевских семей Европы нет больных гемофилией.



История

В этом есть что-то мистическое: последний в Российской истории наследник родился неизлечимо больным. О том, что Алексей страдает гемофилией, Император с супругой узнают через три недели после рождения сына. Они видят незаживающую пуповину, понимают: ребенок болен, обречен. Гемофилия!!! Смертельной опасности цесаревич подвергается ежедневно. Он может умереть от внутренних кровотечений, вызванных любой банальностью: от любой царапины, от любого синяка. Несколько раз, в минуты кризиса, врачи говорят родителям, что они уже не в состоянии помочь, что Алексей, скорее всего, умрет. Мать, императрица Александра Федоровна, в такие минуты будет искать помощи у Григория Распутина. И Распутин помогал.

Последние месяцы своей жизни, находясь в заключении в Екатеринбурге, Алексей не мог ходить. Однажды он сказал: "Я понял, что такое ложь. Если бы я стал царем, никто не посмел бы мне соврать. Я бы навел порядок в этой стране". Но его словам не суждено было сбыться. Цесаревич Алексей, сын последнего российского императора, родился в 1904 году и прожил всего 14 лет. И вновь мистика – Алексей прожил только 14 лет, в то время такова была продолжительность жизни пациентов с гемофилией. Но Алексей погиб не от гемофилии...

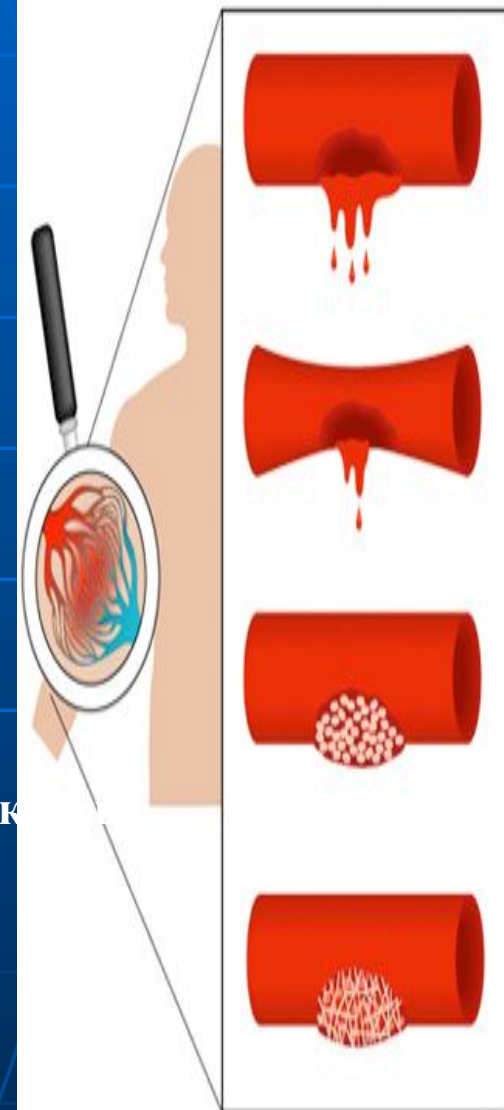


Эпидемиология, смертность

- ГА **1/5.000-10.000** новорожденных мальчиков
- ГВ **1/30.000** новорожденных мальчиков
- Смертность среди больных гемофилией в 2 раза выше смертности в популяции.
- Средний возраст:
Ранее при тяжелой форме 11-19 лет,
в настоящее время до 50 – 70 лет.
При умеренной и легкой формах немногим уступает средней продолжительности жизни мужчин в обычной популяции.

Как начинается и заканчивается кровотечение

- Вазоконстрикция (кровеносный сосуд сужается)
 - Происходит спонтанно после травмы кровеносного сосуда
 - Замедляет и уменьшает приток крови в поврежденной области
 - Предотвращает кровопотерю
- Тромбоциты формируют тромбоцитарную пробку (белый тромб)
- Факторы свертывания крови при наличии ионов кальция способствуют полимеризации растворимого фибриногена и образованию бесструктурной сети волокон нерастворимого фибрина. В нитях фибрина начинают фильтроваться форменные элементы крови, создавая дополнительную жёсткость всей системе
 - Формируется фибриновый тромб
 - Тромб растворяется (лизис), когда он больше не нужен

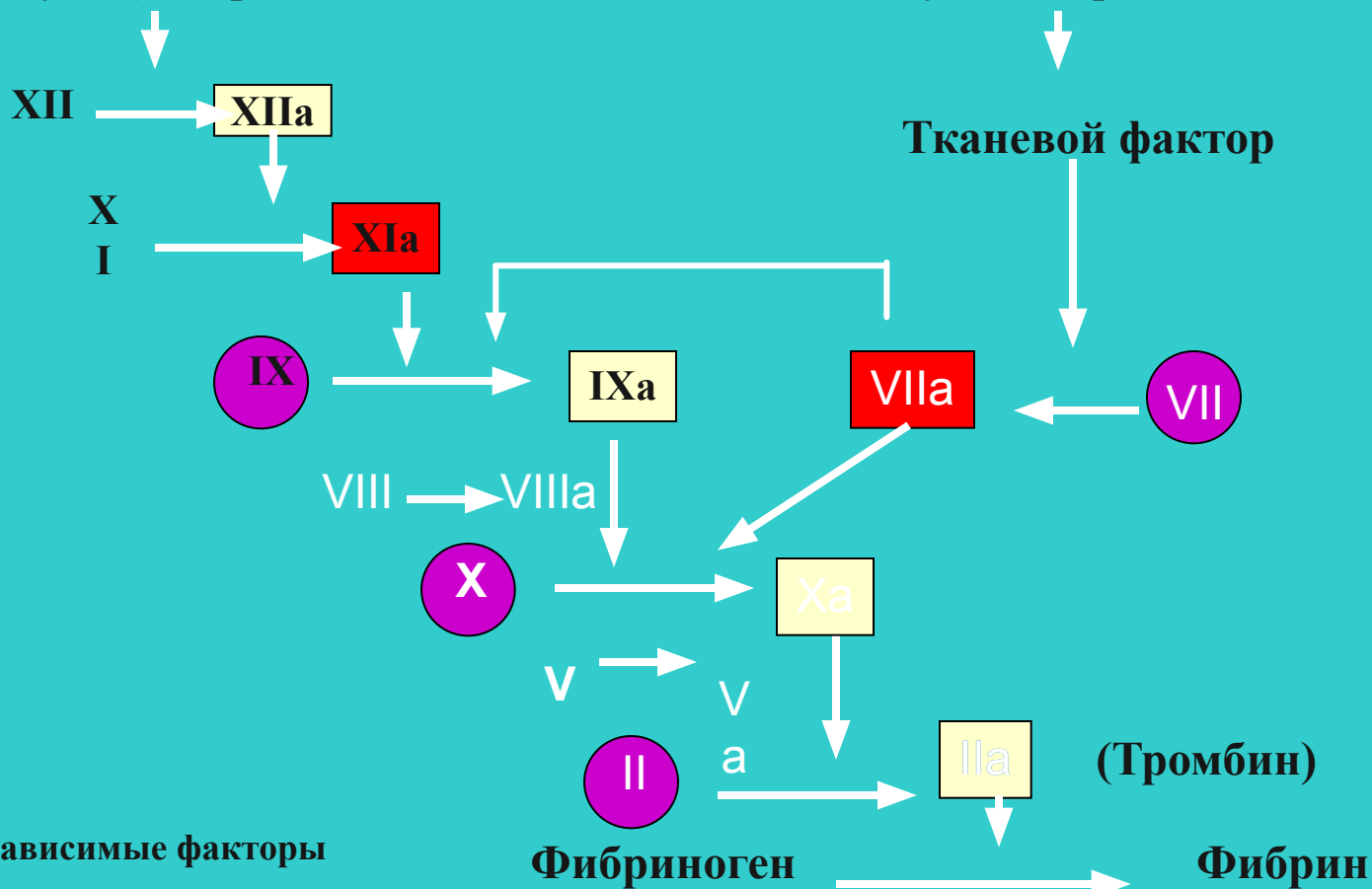


Система свертывания крови

- Для нормального свертывания крови необходимо наличие определенного набора факторов свертывания
- Существуют тканевые и плазменные факторы свертывания крови
- Есть два пути свертывания: внешний и внутренний
- Выпадение из цепочки хотя бы одного фактора ведет к развитию болезни
- Отсутствующим фактором определяется какое именно заболевание развивается

Коагуляционный каскад

Внутренний путь (поверхностный контакт) Внешний путь (повреждение тканей)



Для свертывания крови необходимо наличие факторов свертывания крови (тканевых и плазменных)

Существует два пути свертывания: внешний и внутренний

Выпадение из цепочки хотя бы одного ФСК ведет к развитию болезни

Отсутствующим фактором определяется какое именно заболевание развивается

Что такое факторы свертывания крови?

- Факторы свертывания крови это специальные белки, которые могут активировать друг друга, и в результате образуется тромб
- Они обозначаются латинскими цифрами
- При гемофилии проблемы возникают с факторами VIII или IX



Норма



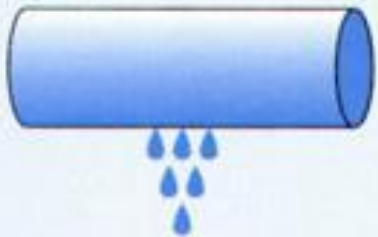
1. Начало кровотечения

2. Вазоконстрикция

3. Тромбоцитарная пробка

4. Фибриновый сгусток

Дефект свертывания крови



1. Начало кровотечения

2. Вазоконстрикция

3. Неполюценная тромбоцитарная пробка, кровотечение продолжается

4. Неполюценный/задержка образования фибринового сгустка, кровотечение продолжается

Почему при гемофилии кровотечение не останавливается?



При гемофилии в крови очень мало или отсутствует фактор свертывания крови VIII или IX



Факторы свертывания крови, как домино, активируют друг друга.

Фактор VIII
или IX

Если одного из факторов мало или нет – сгусток не образуется

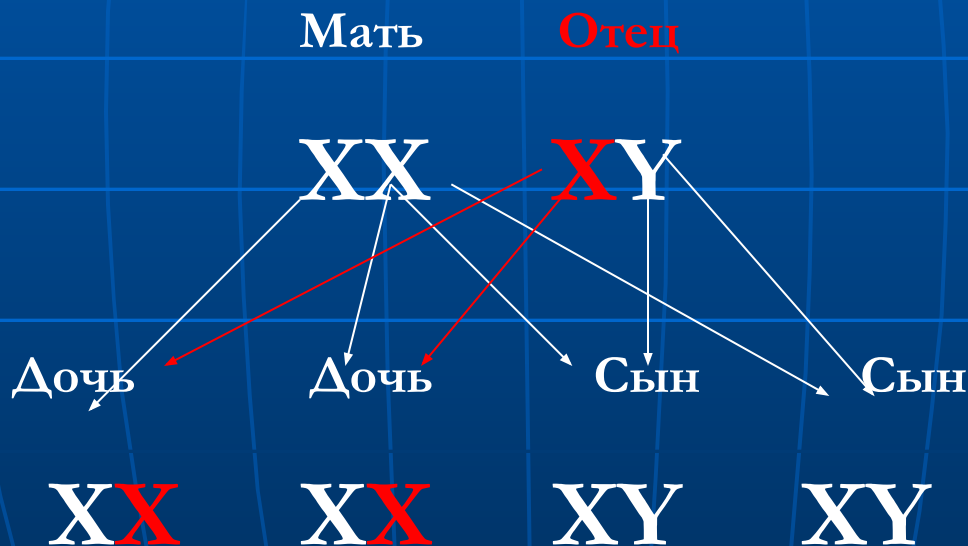
Наследование

Гемофилия – заболевание, связанное с нарушением гена, находящегося в половой хромосоме, т.е. сцепленное с полом. Болеют гемофилией мужчины, передают женщины.

Генотип - мутация гена ФVIII/ ФIX. 50% - спорадические мутации

Другие коагулопатии передаются генами, находящимися в аутосомных(не половых) хромосомах.

- Если отец болен гемофилией, а мать здорова:



- В данном случае все сыновья больного гемофилией будут ЗДОРОВЫ, а все дочери НОСИТЕЛЬНИЦЫ гемофилии

Наследование

- Мать - носительница гена гемофилии, отец - здоров:



- Теоретически, в данном случае 50% девочек носительницы гемофилии, а 50% мальчиков больны гемофилией.

Пренатальная диагностика

- Пренатальная диагностика проводится на ранних сроках беременности (до 12 недель)
- На сроках от 8 до 12 недель определяется пол ребенка, носительство патологического гена гемофилии(у девочек) или заболевание (у мальчиков).
- В случае обнаружения заболевания, родители могут решить вопрос о продолжении беременности или ее прерывании. Достоверность метода 80-90%
- Диагностика в Санкт –Петербурге производится в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта в лаборатории пренатальной диагностики.
- Адрес: 199034, Санкт-Петербург, В.О., Менделеевская линия, д 3.
- Тел. (812)328-98-09, 328-02-62.
- Прием врачей в поликлинике Института (кабинет №3): понедельник, среда, пятница с 9.30 до 16.30, вторник, четверг с 12.30 до 16.30
- Тел. регистратуры (812) 328-98-31

Гемофилия А и В

Гемофилия А

Гемофилия В

Фактор свертывания крови дефицит

Фактор VIII

Фактор IX

Наследование

рецессивный

X-сцепленный

рецессивный

X-сцепленный

Эпидемиология

1/10,000 мужчин

1/50,000 мужчин

Осложнения

**Гемартрозы – артропатии
Кровотечения в мягкие ткани**

- Расчетное количество больных в мире – 400 000
- Расчетное количество больных в России – 10 000
- В России по данным Всероссийского общества больных гемофилией зарегистрировано 4560 пациента

(По статистике 13-18 пациентов на 100 000 мужского населения)

Постановка диагноза

- Диагноз «гемофилия» ставится на основании данных анамнеза, наследования, клинических проявлений (различного рода кровотечения) и лабораторных данных.
- Лабораторные данные

Анализ	Гемофилия А	Гемофилия В
АПТВ	↑	↑
Протромбиновое время	норма	норма
Протромбиновое время по Квику	норма	норма
Активность ФСК VIII	↓	норма
Активность ФСК IX	норма	↓

- 1 раз в год необходимо определять титр ингибитора к факторам свертывания крови.
- ингибитор - это антитела, вырабатываемые организмом против дефицитных ФСК
- наличие ингибитора утяжеляет течение болезни.

Всегда ли гемофилия одинакова?

- дефицит фактора VIII – гемофилия А
- дефицит фактора IX – гемофилия В



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Типичные нарушения при дефиците факторов свертывания крови



Экхимозы/ кровоподтеки

Гематомы, артрозы

Последствие кровотечений - > артропатии - > инвалидизация

Гемофилия

Клинические проявления
(гемофилия А & В неразличимы)

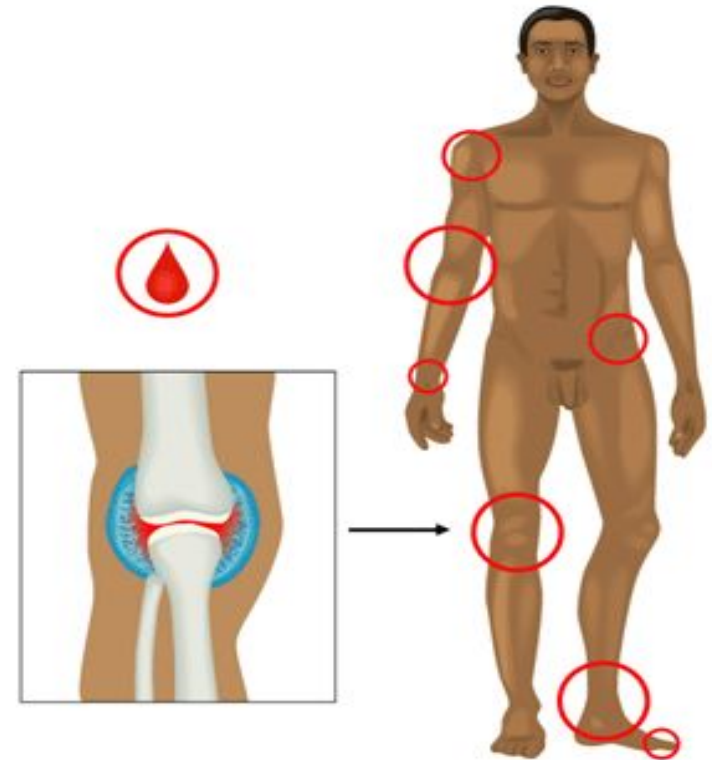
Гемартрозы (чаще всего)
Артрозы

Мягкая ткань, гематомы (например,
мышцы)

Мышцы атрофируются
Сокращенные сухожилия

Другие локализации кровотечений
Мочевыводящих путей, ЦНС, шеи
(могут быть опасными для жизни)

Продолжительное кровотечение после
операции или удалении зубов



- плечевые – 8%
- локтевые – 28%
- тазобедренные – 5%
- коленные – 44%
- голеностопные – 15%

ПОДКОЖНЫЕ, КОЖНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Обычно возникают после травмы. Типичное проявление для детей младшего детского возраста.

Признаки и симптомы:

- болезненность при пальпации
- изменение цвета кожных покровов
- движения сохранены в полном объеме или незначительно уменьшены
- измерение поврежденной области (гематомы)



КРОВОИЗЛИЯНИЯ В МЫШЦУ

Мышечные кровоизлияния

после травмы

спонтанные

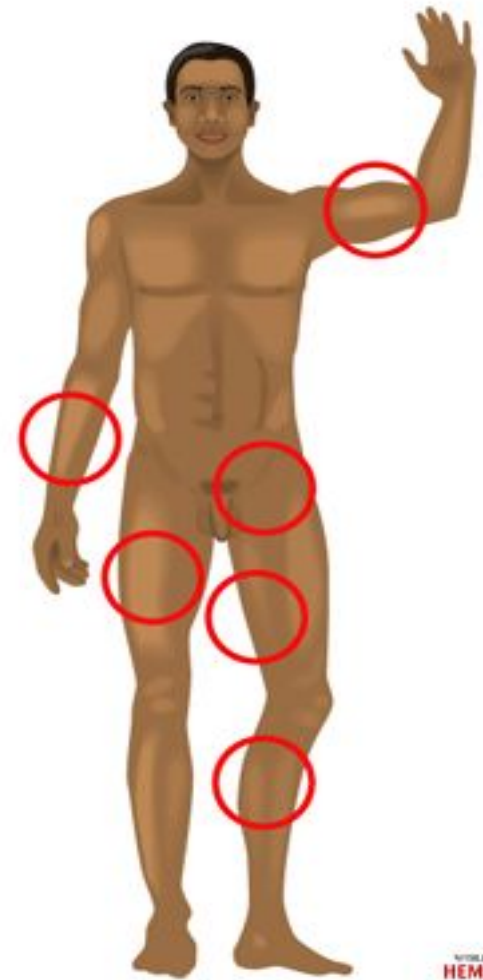
Признаки и симптомы

- Отек
- Боль при движении
- Болезненность при пальпации
- Пораженная область теплая на ощупь
- Уменьшение объема движения
- Вынужденное положение и полное отсутствие движений
- ежедневный осмотр и измерение области гематомы

Дополнения:

Крупные гематомы: икроножная мышца, подвздошно-поясничная мышца, область предплечья и бедра без синдрома сдавления.

Небольшие гематомы: все остальные области



ИКРОНОЖНАЯ МЫШЦА ИЛИ ПЕРЕДНЯЯ ПОВЕРХНОСТЬ ПРЕДПЛЕЧЬЯ/ СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ

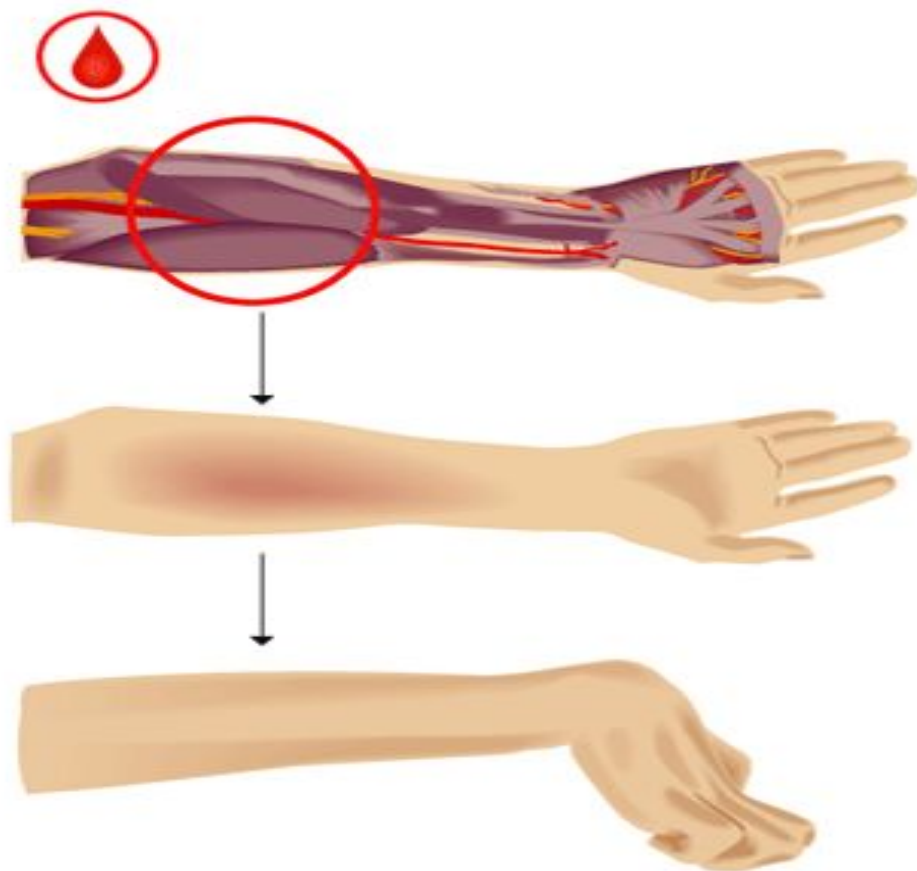
Признаки и симптомы:

- Отек
- Пораженная область теплая на ощупь
- Покраснение
- Покалывание
- Учащение пульса
- Онемение

Дополнения:

- Постоянное измерение области гематомы.
- Ежедневная консультация гематолога и невропатолога.

скопившаяся кровь
(гематома) может
повредить нервы и
сосуды



КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ПОДВЗДОШНО-ПОЯСНИЧНУЮ МЫШЦУ/ ТАЗОБЕДРЕННЫЙ СУСТАВ

Боли, возникающие при забрюшинных гематомах, могут отдавать в тазобедренный сустав.

- При массивных кровотечениях в тазобедренный сустав, он находится в согнутом положении с ротацией кнаружи. При этом сустав принимает вынужденное положение, препятствуя ротации и отведению. Движения во всех плоскостях значительно ограничены. Дифференциальный диагноз между кровоизлиянием в тазобедренный сустав и подвздошно-поясничную мышцу затруднен. Попытки произвести движения сопровождаются болью.
- У маленьких детей и при неясных симптомах надо проводить ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию

Для дифференциального диагноза имеется три отличительных признака.

1. Когда пациент сгибает и разгибает ногу в тазобедренном суставе, то возникающая сильная боль связана **с кровотечением в подвздошно-поясничную мышцу**

- При кровоизлияниях в тазобедренный сустав возникают незначительные болевые ощущения.

2. Когда пациент слегка поворачивает ногу в тазобедренном суставе в различных направлениях, то возникающая сильная боль соответствует кровоизлиянию в тазобедренный сустав.

Боль отсутствует или слабо выражена при **кровотечениях в подвздошно-поясничную мышцу.**

3. Симптомы сдавления бокового бедренного нерва соответствуют **кровоотечению в подвздошно-поясничную мышцу.**

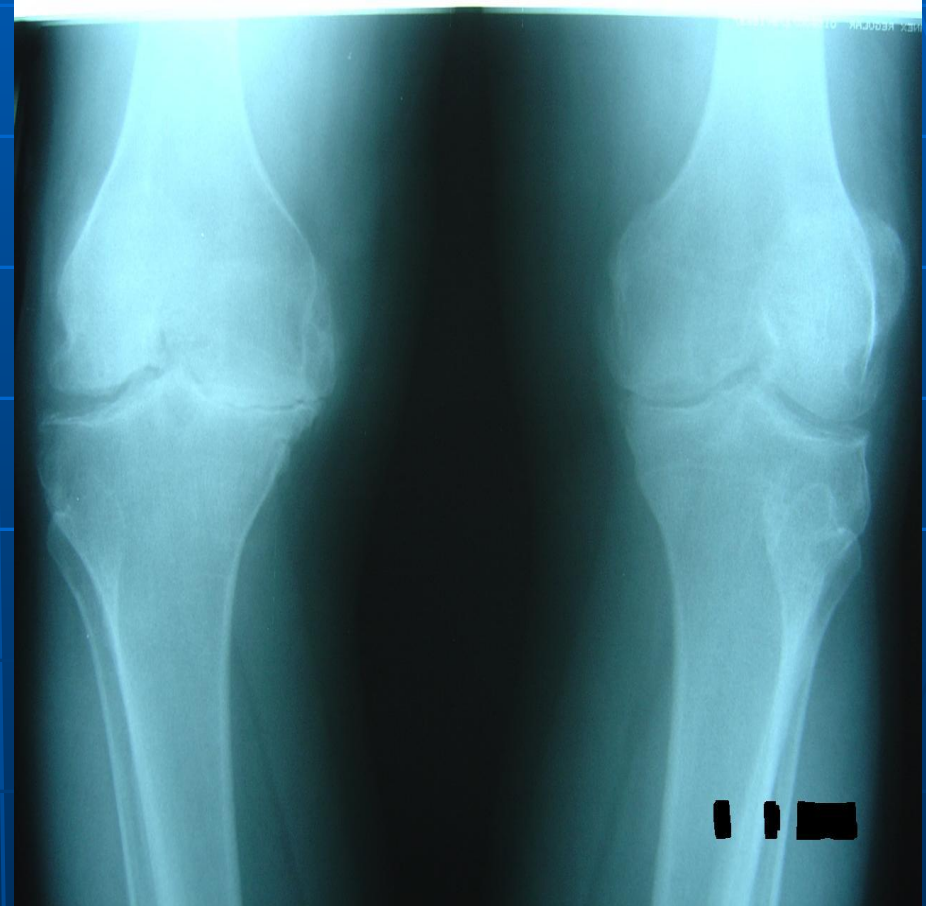
КРОВОИЗЛИЯНИЯ В СУСТАВЫ (ГЕМАРТРОЗЫ)

- Ранние (менее 3-х часов от возникновения)
- Небольшой отек
- Дискомфорт
- Болезненность
- Небольшое ограничение объема движений
- Чувство покалывания и пощипывания
- Даже при этих незначительных симптомах необходимо немедленно лечить

- Поздние (более 3-х часов от возникновения)
- Отек
- Покраснение
- Резкая боль
- Значительное ограничение объема движений
- Трудно удерживать вес тела в суставе (если нижние конечности)
- Растяжение/разрыв связок, лечит как позднее кровотечение

Каковы последствия повторных кровоизлияний в сустав?

- нарушение выработки специальной жидкости синовиальной оболочкой;
- повреждение хряща;
- движения в суставе становятся болезненными и неустойчивыми



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

- **Признаки и симптомы:**
- Тошнота
- Боль в животе
- Напряжение живота
- Рвотные массы темно красного или цвета кофейной гущи
- Черный жидкий стул
- В стуле может присутствовать ярко красная кровь

- **Дополнения:** Немедленная госпитализация и консультация врача-гематолога и гастроэнтеролога. Проведение фиброгастроскопии для исключения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

КРОВОТЕЧЕНИЯ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Признаки и симптомы:

- Моча красного цвета
- Боль в поясничной области

■ Дополнения:

Случаи изолированной макрогематурии наблюдаются у 90% пациентов гемофилией.

Применение препаратов эpsilon-аминокапроновой и транексамовой кислоты противопоказано.

После остановки кровотечения необходимо провести внутривенную урографию для исключения заболеваний почек.

КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

- Все пациенты с травмой головы должны быть осмотрены специалистами – гематологом и невропатологом, лечение необходимо начинать как можно быстрее.
- Кровотечения в спинной мозг или вокруг позвоночного столба могут быть угрожающими жизни или привести к временному неврологическому расстройству.
- Симптомы зависят от объема и локализации кровотечения.
- Если у пациента имеется несколько нижеперечисленных симптомов, то необходимо немедленно начинать лечение.

■ Признаки и симптомы:

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| ■ Головная боль | Спутанное сознание |
| ■ Пелена перед глазами | Несвязная речь |
| ■ Тошнота и рвота | Сонливость, замедленность движений |
| ■ Потеря сознания | Раздражительность |
| ■ Покалывание и онемение конечностей | Двоение /выпадение полей зрения |
| ■ Светобоязнь | Расширение/зрачки разных размеров |
| ■ Трудность передвижения | Судороги |
| ■ Головокружение | Мышечная слабость/паралич |

РИСК КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПРИ ТРАВМЕ ГОЛОВЫ

ТОЧНО фактор до 100%, КТ(+)	ВЕРОЯТНО фактор до 100%, КТ(+)	ВОЗМОЖНО фактор 1-2 суток, КТ(-) ?
Неврологические симптомы	Сильные удары Падения Гематома	Несильные удары

Никогда не думайте, что риск равен нулю – срочная госпитализация

- **Дополнения:**
- Пациенты с любой травмой головы или кровоизлияниями в ЦНС должны в течение длительного времени быть под наблюдением врача-гематолога и невропатолога, так как отмечается высокий риск возникновения спонтанных возвратных кровотечений, особенно в первые месяцы после кровоизлияния.
- Лечение должно продолжаться от 2 до 12 месяцев, затем необходимо проводить длительную вторичную профилактику.
- У некоторых пациентов после кровоизлияния в головной мозг возникает осложнение в виде эпилептических припадков и им требуется противосудорожное лечение и наблюдение у специалиста.

КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ТКАНИ ШЕИ И ГОРЛОВЫЕ

- **Признаки и симптомы:**
- Отек области шеи и горла
- Затруднено глотание/дыхание
- Затруднены движения шей
- Резкая боль

Дополнения:

Срочная госпитализация

Немедленная консультация врача-гематолога и стоматолога.

КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОЛОСТЬ РТА

Признаки и симптомы:

- Кровотечения из губ, языка, слизистой щек, десен

■ Дополнения:

- Немедленная консультация врача-гематолога и стоматолога.

- Кровотечения из губ, языка, слизистой щек, десен, при потере зубов или при прикусах языка/слизистой щек останавливаются крайне трудно. Ткани ротовой полости содержат фибринолитические ферменты, растворяющие кровяной сгусток, поэтому введение ФVIII/IX необходимо повторять в течение нескольких дней.

- Если на фоне переливания ФVIII/IX принимать/орошать ротовую полость антифибринолитики (транексамовая кислота), возможно, будет достаточно одного введения дефицитных факторов.

Российская статистика

Из-за плохого лечения:

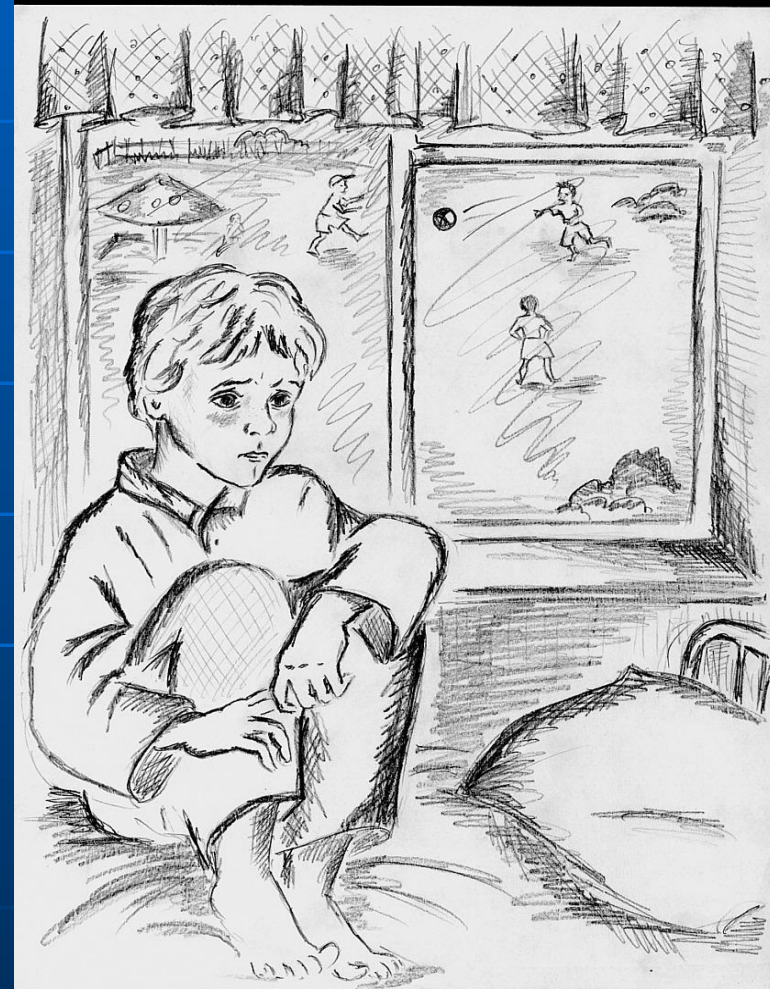
- 95% пациентов инфицированы гепатитом С

- 90% пациентов имеют тяжелое поражение суставов

При гемофилии существенно снижается:

- ◆ Качество жизни
- ◆ Выбор профессии
- ◆ Социальная адаптация

* Данные Всероссийского общества больных гемофилией



**ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ГЕМОФИЛИИ**



Летний лагерь детей с гемофилией

