

# Гемофилия

ЗЯБЧЕНКО Е. А.

# Гемофилия

- ▶ Гемофилия – наследственное, сцепленное с X хромосомой рецессивное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII (FVIII) (при гемофилии А) или фактор IX (FIX) (при гемофилии В). Это определяет преимущественное возникновение болезни у лиц мужского пола, а носительство – у лиц женского пола. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ), и составляет **80-85%** общего числа случаев. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена от отца (больной гемофилией) и от матери (носитель гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен. Также у некоторых женщин – носителей мутации гена фактора свертывания крови VIII (FVIII) или фактора свёртывания крови IX (FIX) могут быть клинические проявления.

# Гемофилия А

- ▶ Заболевание обусловлено дефектом фактора VIII (антигемофильного глобулина). Клинически гемофилия проявляется кровоизлияниями, которые начинаются без видимой причины или после незначительных травм. Локализуются они чаще в глубоких тканях (мышцах), суставах и реже на коже. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Периодически наблюдается смена фаз устойчивости и восприимчивости по отношению к травмам. Отмечаются значительные промежутки между травмой и кровотечением. Средняя продолжительность жизни больного **16-22** года.

# Гемофилия В

- ▶ Заболевание, обусловленное дефектом фактора IX, или фактора Кристмаса (плазменный компонент тромбопластина). Клинически заболевание сходно с классической гемофилией А. Гены, отвечающие за проявление гемофилии В и гемофилии А, локализованы в разных участках X-хромосомы. Уровень фактора IX в крови у больных составляет только **2,5-6%** нормы. Средняя продолжительность жизни больного гемофилией В составляет **22** года. Частота спорадических случаев гена гемофилии В достигает **9%**. По данным ВОЗ, частота рождения детей с гемофилией А достигает **1/10 000** родов, а с гемофилией В – в **10** раз меньше. Но больные с гемофилией А чаще умирают в раннем постнатальном периоде. Поэтому в популяции гемофилия В встречается в **5** раз реже, чем гемофилия А.

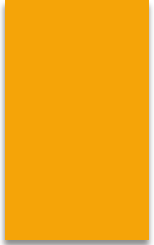
# Ингибиторная гемофилия

При выявлении ингибирующих антител к факторам VIII или IX устанавливается ингибиторная форма:

Низкореагирующие пациенты - титр ингибирующих антител менее **5 BE**.

Высокореагирующие пациенты - титр ингибирующих антител более **5 BE**.

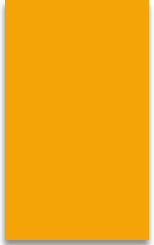
Кроме того, эта форма может быть осложнением тяжело протекающей гемофилии А.



Для больных тяжёлой формой гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни. Относительно редко тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде (кефалогематомы, гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечение из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения).

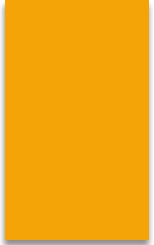
Как правило, первые экхимозы появляются у детей в возрасте до 6 месяцев (часто после массажа или гимнастики). Со второго полугодия жизни ведущими симптомами становятся межмышечные гематомы, тяжёлые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые.

Кроме этого, у людей с тяжёлой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, кровотечения из ЖКТ (особенно при наличии эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в ЦНС, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций.



Хотя гемофилия – это врождённое заболевание, у некоторых детей кровотечения могут отсутствовать на первом году жизни до тех пор, пока ребёнок не начнет ходить. У лиц, страдающих легкой формой гемофилии, кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

Признаками **внутричерепного кровоизлияния** могут быть: сохраняющаяся и нарастающая **головная боль**, **сонливость**, немотивированное **беспокойство** или **заторможенность**, **срыгивание**, другая очаговая или общая неврологическая симптоматика. У детей первых месяцев жизни возможны кровоизлияния с минимальными симптомами или бессимптомные.



Среднетяжёлая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более **2%** реже встречаются кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия. Наиболее типичны **посттравматические гематомы** и **длительные кровотечения**, особенно при травмах слизистых оболочек.

Лёгкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни человека. Патологические кровотечения и кровоизлияния у пациентов с лёгкой формой гемофилии возникают вследствие значительных травм или операций. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко.



# Классификация по степени тяжести

Степень тяжести	Активность фактора свертывания крови, %	Случаи кровотечения
Тяжелая*	<1%	Спонтанные кровотечения, главным образом в суставы и мышечные ткани
Средняя	> 1 - ≤5%	Возможны спонтанные кровотечения. Сильное кровотечение при травме или хирургическом вмешательстве
Легкая	>5% - < 40%	Сильное кровотечение при серьезной травме или хирургической операции

## Основные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне

- ОАК;
- коагулограмма, включающая протромбиновое время по Квику;
- фибриноген;
- активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время;
- определение активности факторов VIII/IX;
- определение активности ингибиторов к факторам VIII/IX;
- определение активности фактора Виллебранда в крови.

# Лабораторные показатели гемофилии

- ▶ удлинение АЧТВ при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени;
- ▶ снижение активности фактора свёртывания крови VIII/IX ниже **50%**;
- ▶ Нормальная активность и свойства фактора Виллебранда.

У детей оценка наличия ингибитора должна проводиться каждые **5** дней первые **20 ДВ**, каждые **10** дней с **21** до **50 ДВ**, затем не менее **2** раз в год до **150 ДВ**.

# Правила забора крови на анализ

- ▶ Венепункция должна быть чистой, причём проба должна отбираться в течение одной минуты после установки жгута без длительного застоя крови в венах. Кровь следует забирать в пластмассовый шприц или вакуум-содержащие системы отбора проб крови. Для маленьких детей игла должна быть **22-23** калибра. Можно производить отбор проб через периферические венозные катетеры или негепаринизированные центральные венозные катетеры.

# Дифференциальная диагностика

**Болезнь Виллебранда** вызывается количественными или качественными изменениями содержания фактора Виллебранда. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется у обоих полов. Кровоточивость преимущественно на уровне кожи и слизистых оболочек, а у женщин в виде гиперменореи. В отличие от гемофилии, гематомы и гемартрозы возникают крайне редко.

При лабораторном исследовании:

- протромбиновое время в норме, АЧТВ может быть как нормальным, так и удлинённым;
- длительность кровотечения нормальная или удлинённая;
- число тромбоцитов нормальное или сниженное;
- активность фактора VIII снижена или нормальная;
- активность фактора Виллебранда снижена или нормальная;
- ристоцетин-кофакторная активность- снижена.

# Тромбоцитопатии/тромбоцитопении

Характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови регистрируется в разной степени выраженности снижение числа тромбоцитов, изменение морфологии тромбоцитов. В коагулограмме протромбиновое время, АЧТВ не изменены. Длительность кровотечения нормальная или увеличенная.

Синдром **Бернара-Сулье**, псевдоблезнь **Виллебранда**, тромбастения **Гланцмана**, синдром серых тромбоцитов, синдром **Чедиака-Хигаси**, синдром **Грисцелли**, синдром **Вискотта-Олдрича** и др.

# Болезнь Стюарта-Прауэра

Наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. При тяжёлых формах дебют заболевания в период новорождённости (кефалогематомы). Имеют место профузные желудочно-кишечные кровотечения, подкожные гематомы, длительные носовые кровотечения, метроррагии. Гемартрозы крайне редки.

В коагулограмме:

- удлинение протромбинового времени;
- менее выраженное удлинение свёртывания в активированном частичном тромбопластиновом времени;
- снижена активность фактора X.



# Наследственная гипоконвертинемия

Наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу. Тип кровоточивости смешанный микроциркуляторно-гематомный (кефалогематомы, желудочно-кишечные кровотечения, упорные носовые кровотечения, метроррагии).

В коагулограмме:

- изолированное удлинение свёртывания плазмы в протромбиновом тесте;
- нормальные показатели общего времени свёртывания крови;
- нормальное АЧТВ.



# Основные цели лечения гемофилии

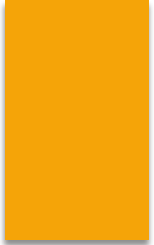
- предотвращение кровотечений и повреждений суставов;
- безотлагательное лечение кровотечений;

Контроль над возникающими осложнениями включает в себя:

- контроль повреждений суставов, мышц и других осложнений кровотечений;
- контроль развития ингибиторов;
- контроль вирусных инфекций, передаваемых через производные крови;
- внимание к психологическому здоровью;
- внимание к здоровью ротовой полости.

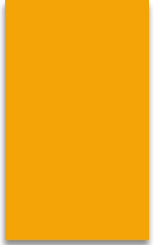
# Тактика лечения

Недостаток отдельного фактора следует лечить концентратом этого фактора. С венами больного нужно обращаться с особой осторожностью, поэтому рекомендуется использовать иглы-бабочки размером **23G** или **25G**. После прокола вены нужно удерживать её под давлением в течение **3-5** минут. По возможности следует избегать устройств катетеризации вены, но они могут потребоваться для некоторых детей. Избегать внутримышечных и подкожных инъекций, за исключением тех случаев, когда данный вид введения рекомендован гематологом.



Основным принципом лечения гемофилии является заместительная терапия, для чего используются: препарат фактора свёртывания крови VIII (при гемофилии А), фактора свёртывания крови IX (при гемофилии В) либо препараты «шунтирующего действия» у пациентов с ингибиторной формой гемофилии (антиингибиторный коагулянтный комплекс и активированный рекомбинантный фактор VII – эптаког альфа).

Применяются плазматические и рекомбинантные препараты факторов свёртывания. Рекомендуется использовать очищенные, вирус-инактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (плазматические) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания.



Детям, ранее не получавшим профилактическое лечение, а также больным, которым только что поставили диагноз гемофилии В, особенно больным с семейной историей заболевания и/или с генетическими дефектами, предрасположенными к развитию ингибитора, первые введения препаратов следует проводить в стационаре, имеющем возможности лечить сильные аллергические реакции во время первых **10-20** сеансов лечения концентратами факторов.

Срочное лечение, проводящееся во время кровотечения:

- гемофилия А — переливание свежей плазмы, антигемофилийная плазма, криопреципитат;
- гемофилия В — свежезамороженная донорская плазма, концентрат фактора свёртывания;
- гемофилия С — свежезамороженная сухая плазма.

У детей первого года жизни повышение содержания фактора VIII в плазме больного может быть меньше **1%**.

Расчёт дозы концентрата FVIII для пациентов **старше 1 года**:

**Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность) x 0,5**

Расчёт дозы концентрата FVIII у детей **первого года жизни**:

**Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность)**

Расчёт дозы концентрата FIX:

**Доза (МЕ) = масса тела x (требуемая активность – базальная активность)**

## Использование аденоассоциированных вирусов (AAV)

Принцип лечения заключается в вырезании мутированной последовательности ДНК с помощью фермента, носителем которого является AAV, и последующей вставке в это место здорового гена уже вторым вирусом AAV. Фактор свёртывания IX кодируется геном F9. Если исправить последовательность F9, то фактор свёртывания начнёт вырабатываться в печени, как у здоровой особи. После генотерапии у мышей уровень фактора в крови вырос до нормы. За 8 месяцев не было выявлено никаких побочных эффектов.

# Первичная профилактика

Регулярно продолжающееся лечение применяется у детей с тяжёлой формой гемофилии А и В. Оптимальное возраст пациента для начала профилактического лечения **1-2** года: до проявления клинических симптомов заболевания (первичная профилактика, детерминированная возрастом) или независимо от возраста у больных, имеющих не более чем одно суставное кровотечение (первичная профилактика, детерминированная первым кровотечением). Первичная профилактика назначается на срок не менее **6 мес.** с возможностью последующей пролонгации без ограничений.

# Вторичная профилактика

Регулярное продолжающееся лечение, назначаемое больным в возрасте после **2-х лет** или после 2-х и более кровоизлияний в сустав, до начала задокументированного поражения суставов.

Больным необходимо избегать лекарств, которые влияют на функцию тромбоцитов, особенно **аспирина**, и **НПВП**, за исключением определённых ингибиторов ЦОГ-2 (**целекоксиб**, **парекоксиб**). **Парацетамол/ацетаминофен** являются безопасной альтернативой для обезболивания.



# Третичная профилактика

Регулярное продолжающееся лечение, назначаемое после документированного (физический осмотр, рентгенография суставов) поражения суставов. Детям младшего возраста инициация профилактического режима лечения проводится факторами свёртывания крови VIII или IX в дозе/кг **50 МЕ 1 раз** в неделю.

Проведение профилактического режима терапии требует лабораторного контроля на предмет ингибитора к факторам свертывания: первые **20** введений препарата – лабораторный контроль после каждых **5** введений, последующие **21-50** введений – контроль ингибитора после каждых **10** введений, далее – один раз в **6** месяцев до **150** введений препаратов факторов свертывания VIII/IX.

# Пренатальная диагностика

Предлагается, когда в случае идентификации плода с гемофилией будет рассматриваться прерывание беременности. Пол плода можно определить, используя диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), характерной для хромосомы Y на плазме/сыворотке крови матери после **7-9** недель беременности, или ультразвуковое исследование, начиная с **11** недели беременности. Анализ проб хорионических ворсинок (CVS) или биопсия является основным методом пренатальной диагностики, и лучше всего его проводить между **9** и **14** неделями беременности. Биопсия, проводимая в более ранние сроки, повышает риск осложнений, включая ненормальное развитие конечностей плода. Амниоцентез можно проводить на **15-17** недели беременности.

# Тактика ведения родов

При родах плода с гемофилией лучше избегать родоразрешающей операции. Вакуумэкстракция является опасной и не должна проводиться в отношении плода, у которого подозревается гемофилия. После родоразрешения желательно отобрать образец пуповинной крови в пробирку с цитратом натрия для определения активности факторов свёртывания крови. При оценке результатов необходимо учитывать возрастные особенности. До проведения диагностики у новорождённых с ожидаемой гемофилией желательно воздержаться от венепункций (только для диагностики гемофилии), отбора образцов капиллярной крови и других инвазивных манипуляций.

# Вакцинация

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от **гепатита В**. При вакцинации предпочтение отдаётся оральному или подкожному введению препарата по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, необходима заместительная терапия для предотвращения развития гематомы. В этом случае необходимо проводить заместительную терапию за **1-2** дня до и после вакцинации. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения.