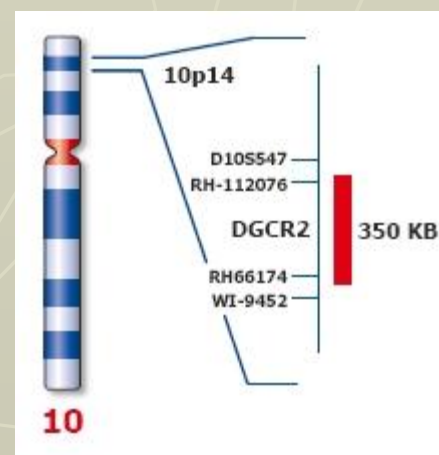
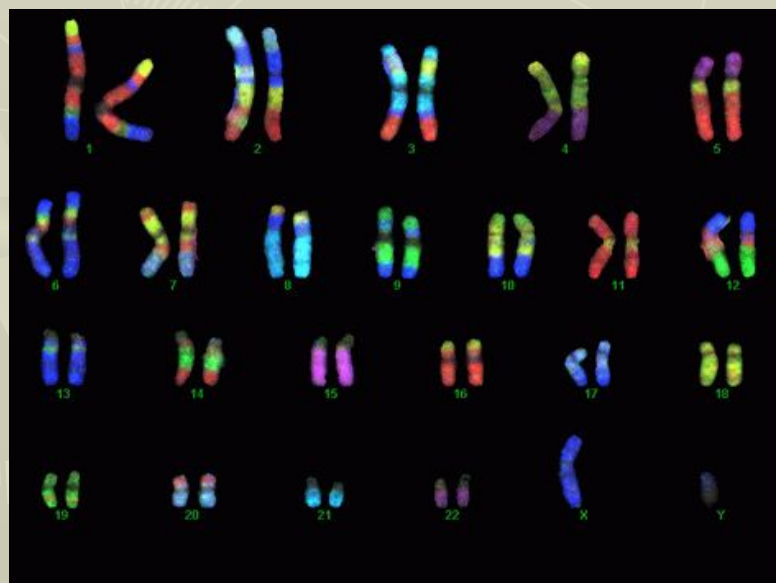
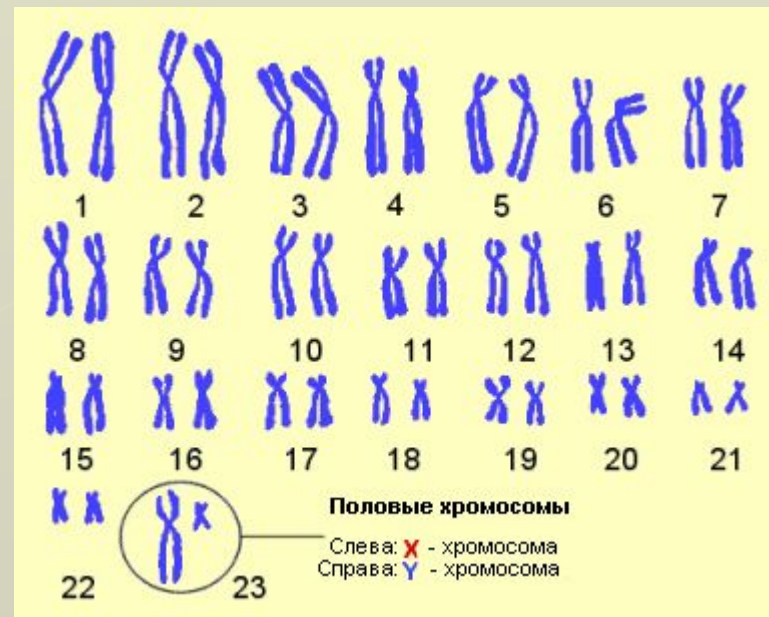
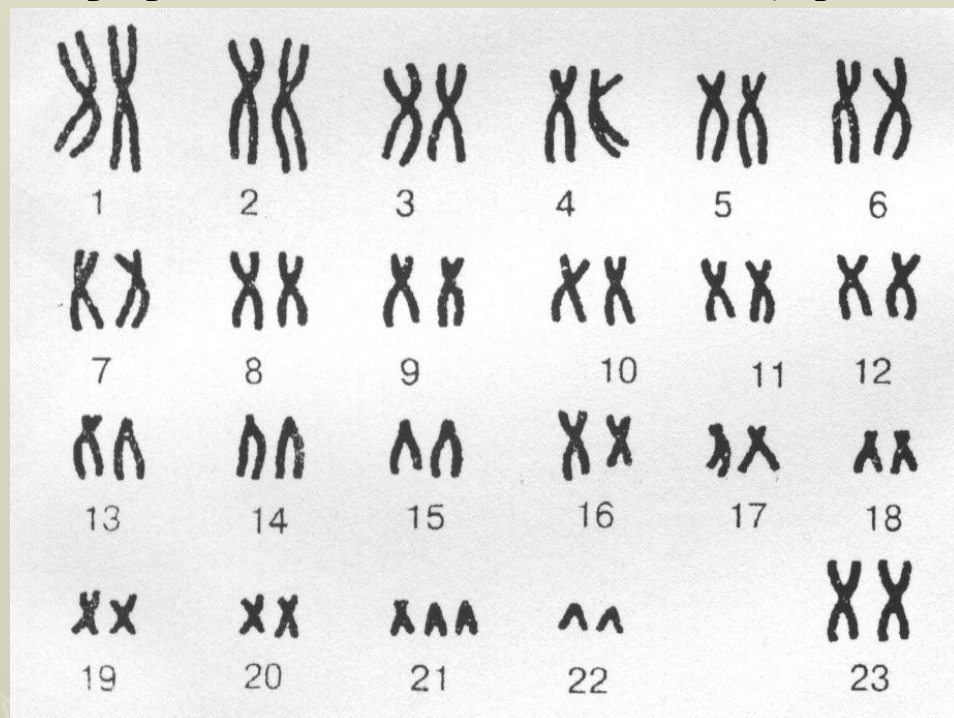


Геморагічний синдром при гемофілії

Професор Л.М.Боярська



Набор хромосом соматической клетки (кариотип)

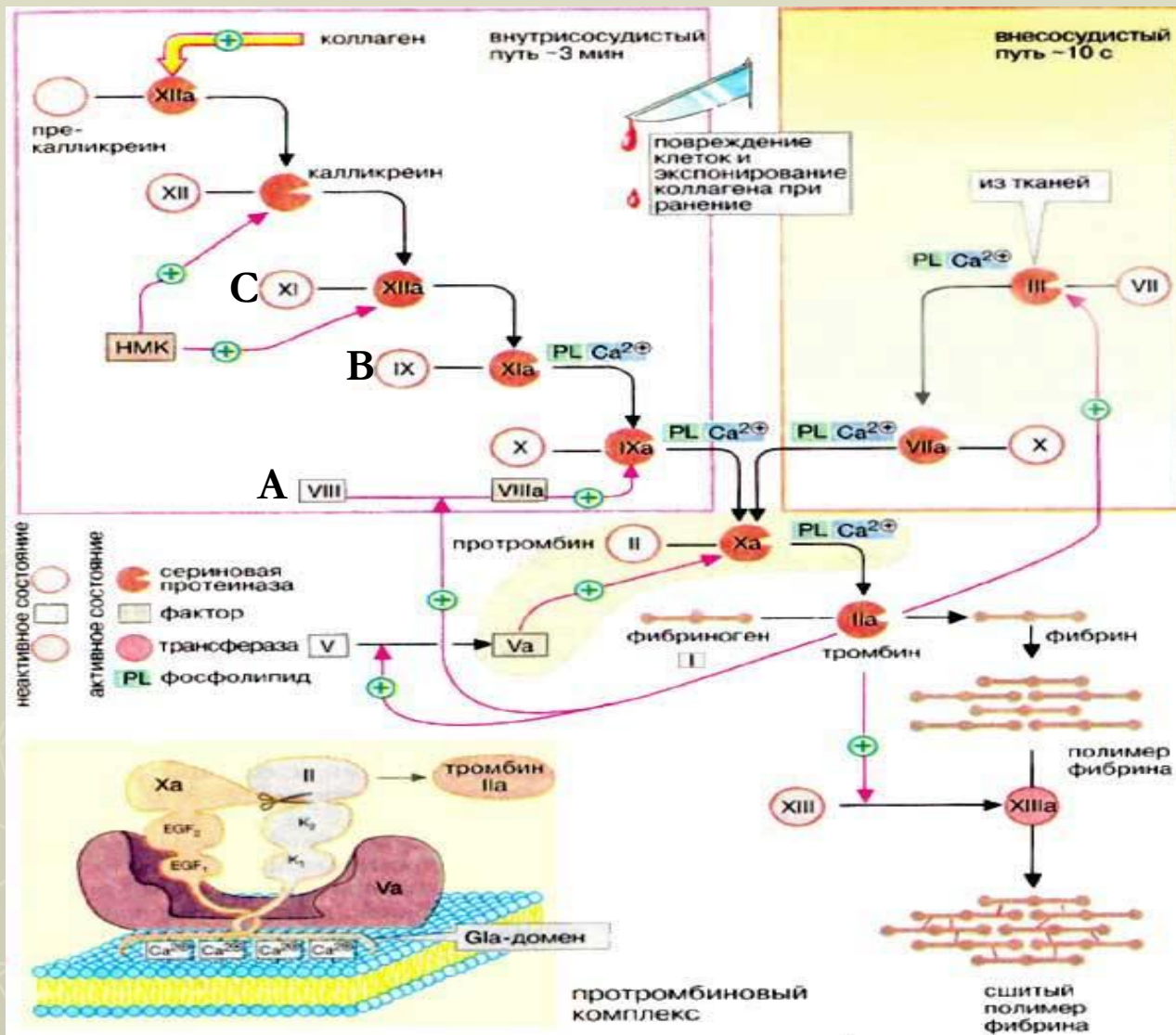


Гемофилия -

- ▶ Наследственная болезнь, передаваемая по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу, характеризующаяся резко замедленной свертываемостью крови из-за недостаточной коагуляционной активности VIII или IX плазменных факторов свертывания крови.

- ▶ Среди всех больных с наследственными коагулопатиями у 94-96 % диагностируют гемофилию А или В и болезнь Виллебранда. На остальные формы приходится не более 6 %, суммарная частота наследственных дефектов факторов равна 5-6 на 1 млн. человек.
- ▶ Гемофилия А – дефицит VIII фактора
- ▶ Гемофилия В – дефицит IX
- ▶ Гемофилия С – дефицит XI фактора
- ▶ Ингибиторная гемофилия – обусловлена выработкой антител к VIII или IX фактору после повторных переливаний их концентратов

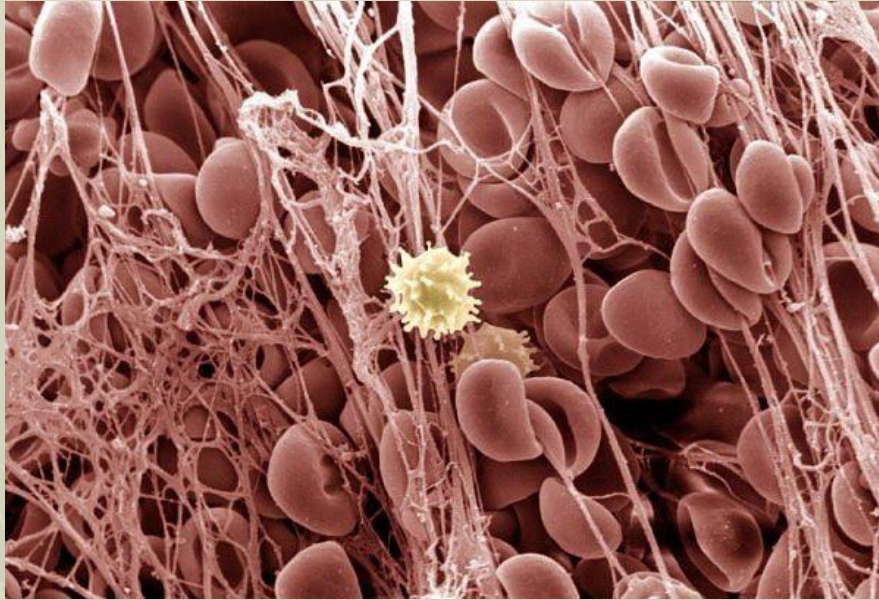
- ▶ VIII фактор – это крупномолекулярный белок, состоящий из нескольких субъединиц, одна из которых обладает коагуляционной активностью (VIII:К), другая – определяет способность тромбоцитов агрегировать с ристоцетином и адгезировать к сосудистой стенке (VIII:ФВ).
- ▶ Существуют субъединицы, от которых зависит антигенная активность двух предыдущих (VIII:Каг и VIII:ФВаг).
- ▶ Синтез субъединиц VIII фактора происходит в разных местах: VIII:ФВ в эндотелии сосудов, VIII:К в лимфоцитах.
- ▶ У больных гемофилией А активность VIII:К резко снижена, тогда как концентрация VIII:Каг и VIII:ФВ нормальная.



Факторы свертывания крови (проферменты отмечены звездочкой*)

- | | | | |
|------|-------------------------------|------|---|
| I | Фибриноген | IX | Фактор Кристмаса* 3.4.21.22 |
| II | Протромбин* 3.4.21.5 | X | Фактор Стюарта-Проуэра* 3.4.21.6 |
| III | Тканевой фактор/тромбопластин | XI | Предшественник тромбопластина плазмы* (PTA) 3.4.21.27 |
| IV | Ca^{2+} | XII | Фактор Хагемана* 3.4.21.38 |
| V | Проакселерин | XIII | Фибринстабилизирующий фактор* 2.3.2.13 |
| VI | Синоним Va | - | Плазматический прекалликреин* 3.4.21.34, тканевой прекалликреин 3.4.21.35 |
| VII | Проконвертин* 3.4.21.21 | HMK | Высокомолекулярный кининоген |
| VIII | Антигемофильный фактор A | PL | Тромбоцитарный фактор 3 (фосфолипид) |

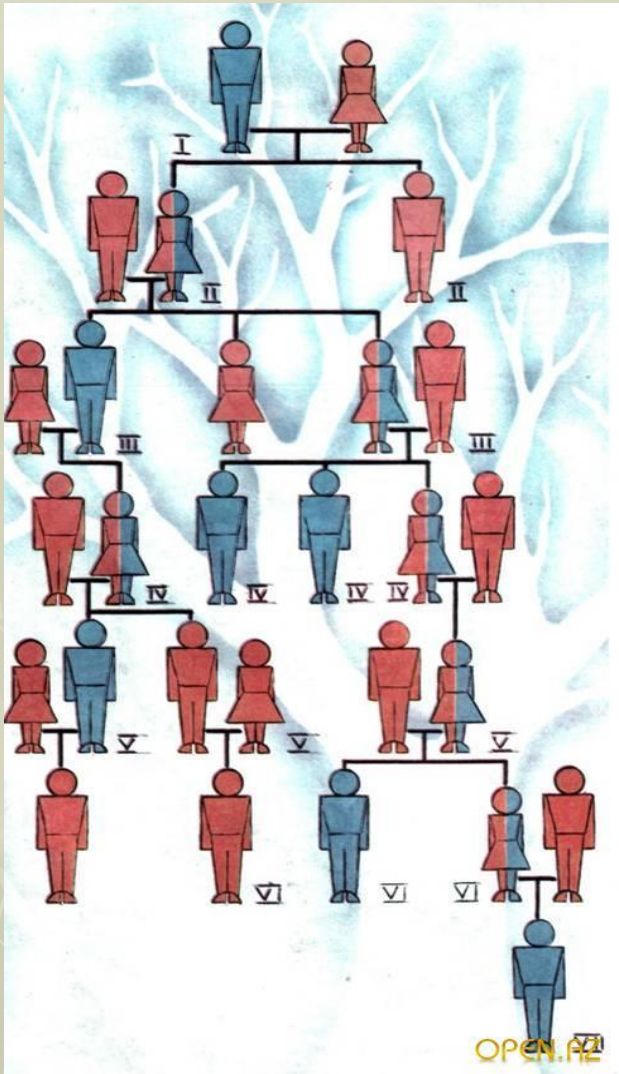
А. Свертывание крови



- ▶ Ген, кодирующий синтез обоих белков, имеющих отношение к коагуляции VIII:К и VIII:Каг, локализован на X-хромосоме (Xq28), тогда как ген, определяющий синтез фактора Виллебранда – на 12-й хромосоме.

- ▶ Создан ДНК-зонд, способный выявить наличие гемофильного гена в клетках человека и фибробластах околоплодных вод после 8 недель гестации.

Наследование



- ▶ Все дочери больного гемофилией являются носителями гена гемофилии (кондукторами гемофилии), которые с вероятностью 1:4 могут родить сына, больного гемофилией (гемофилия будет у 50% сыновей).
- ▶ Сыновья больного гемофилией будут здоровы и не могут передавать болезнь детям.
- ▶ У женщин-носителей гемофильного гена уровень VIII или IX факторов умеренно снижен до 30-50%, но кровоточивости нет, хотя она может возникнуть после больших хирургических операций.



«Царская болезнь»

Истинная гемофилия у женщин может быть следствием:

- ▶ Отец болен гемофилией, а мать – носитель гемофильного гена
- ▶ Женщина – носитель гемофильного гена имеет синдром Шерешевского-Тернера (ХО) или спонтанную мутацию, произошедшую в X-хромосоме отца
- ▶ Женщина-носитель гена тестикулярной феминизации

Особенности геморрагического синдрома при гемофилии



1. Кровотечения при травмах обильные и длительные
2. Преобладают в клинике кровоизлияния:

- **В крупные суставы конечностей**
- **Глубокие подкожные кровоизлияния**
- **Межмышечные и внутримышечные гематомы**



3. Более редкие геморрагии: забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные геморрагии

Зависимость тяжести геморрагий от уровня VIII фактора в крови (по данным Комитета экспертов ВОЗ)

Уровень VIII фактора (в % от нормы)	Геморрагические проявления
50-100	Повышенной кровоточивости не наблюдается
25-50	Кровотечения только после значительных травм и обширных хирургических вмешательств
5-25	Легкая гемофилия. Длительные кровотечения после любых хирургических вмешательств и небольших травм
1-5	Средней тяжести гемофилия. Тяжелые и длительные кровотечения после минимальных повреждений, гемартрозы, «спонтанные» кровотечения
0-1	Тяжелая гемофилия. Гемартрозы с возможной последующей инвалидизацией, глубокие тканевые гематомы, кровотечения

Частота локализации поражений суставов следующая

- ▶ Коленные,
- ▶ локтевые,
- ▶ голеностопные,
- ▶ плечевые,
- ▶ мелкие суставы кистей и стоп,
- ▶ лучезапястные и
- ▶ межпозвоночные суставы.

Возрастная эволюция симптомов гемофилии



1. При рождении у ребенка с гемофилией могут наблюдаться: обширные кефалогематомы, подкожные и внутрикожные кровоизлияния, кровотечения из пупочного канатика.

2. На первом году жизни:

- После внутримышечной прививки возникает межмышечная гематома
- Кровотечения при травматизации игрушками, при прикусывании языка, надрезывании уздечки
- В ползунковом периоде типичны кровоизлияния в ягодицы, носовые кровотечения

3. После года жизни:

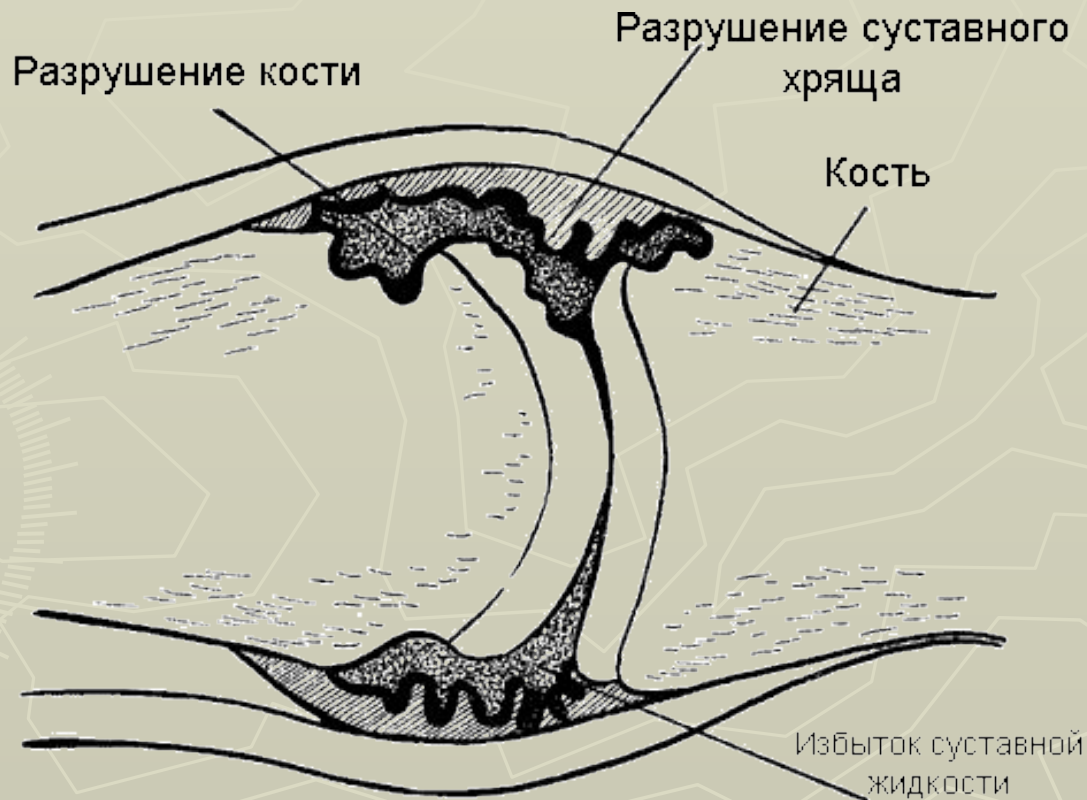
- Геморрагии в крупные суставы нижних и верхних конечностей

Острые гемартрозы появляются тем раньше, чем тяжелее гемофилия

Частота разных видов геморрагий при гемофилии у 225 больных (по З.С.Баркагану)

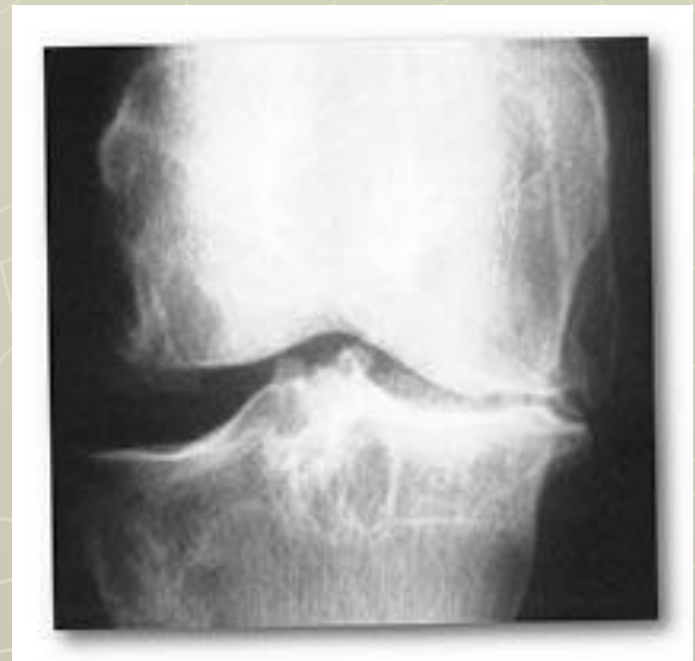
Геморрагии	Больные, %
Кровоизлияния в суставы	98,4
Кровоизлияния под кожу и в мышцы	93,1
Наружные кровотечения при порезах и других травмах	91,5
Носовые кровотечения	56,9
Кровотечения из слизистых оболочек полости рта	47,3
Кровотечения при удалении зубов	38,2
Макрогематурия	28,4
Желудочно-кишечные кровотечения	19,6
Забрюшинные гематомы	15,7
При хирургических вмешательствах без специальной подготовки	10,8
В брыжейку и кишечную стенку	6,9
В головной мозг и его оболочки	14,0
Легочное кровотечение	3,9
Под сухожильный шлем черепа	1,0

- ▶ Синовиальная оболочка является главным источником кровоизлияний в сустав
- ▶ Кровоизлияние в сустав ведет к морфологической перестройке синовиальной оболочки, костных и хрящевых структур сустава



► **Разновидности суставных поражений при гемофилии:**

1. Острые гемартрозы – первичные и рецидивирующие
2. Хронические геморрагически-деструктивные остеоартриты
3. Вторичный ревматоидный синдром



По степени тяжести различают: рентгенологическая классификация

I степень – припухлость мягких тканей, расширение суставной щели без изменения костей

II степень – остеопороз в эпифизах и эпифизеолиз

III степень – начинающаяся дезорганизация сустава, синовит, изменение суставных поверхностей, субхондральные кисты

IV степень – сужение суставного пространства и деструкция хряща

V степень – потеря суставной щели, фиброз, очень выраженный эпифизеолиз.

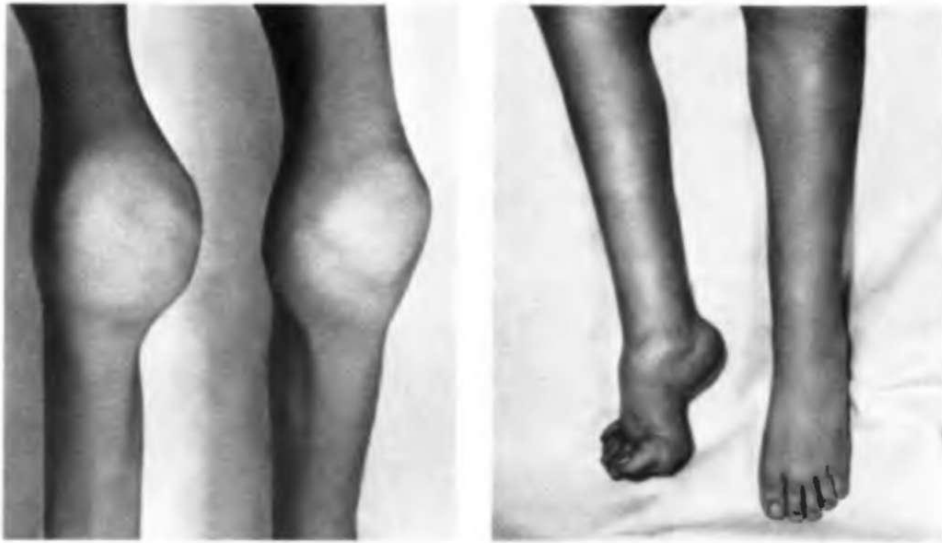


Рис. 37. Гемофилия А. Гемартрозы коленных суставов и стопы.



- ▶ Однократное кровоизлияние в сустав предрасполагает к повторным именно в этом суставе, воспалительному процессу в нем, деструктивным и дистрофическим изменениям в окружающих хрящах и костях
- ▶ Частые гемартрозы предрасполагают к уролитиазу с кальциевыми камнями
- ▶ Повторные кровоизлияния ведут к развитию артрита по типу ревматоидного в мелких суставах кисти, стопы и других, где не было кровоизлияний. Эти иммунопатологические процессы характерны для детей старше 12 лет.
- ▶ После 15 лет тяжесть кровоточивости обычно ослабевает

Критерии диагностики гемофилии

1. Анализ данных родословной (мужчины по материнской линии с кровоточивостью)
2. Данные анамнеза жизни и болезни
3. Наличие клинической картины (гематомный тип кровоточивости)
4. Лабораторные данные:
 - Увеличение длительности свертывания крови по Ли-Уайту (в норме – 8 мин, при гемофилии – резко удлинено)
 - Увеличение времени рекальцификации плазмы (норма – до 250 сек)
 - Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, норма 27-37 сек)
 - Нарушение в первой фазе свертывания крови (при свертывании крови не весь протромбин уходит в сгусток, отсюда, потребление протромбина низкое (при норме 80-100%))
 - Низкий уровень VIII или IX факторов

Схема свертывания крови

1 фаза	2 фаза	3 фаза	4 фаза
Образование тромбопластина (син. протромбиназа или тромбокиназа)	Протромбин ↓ Тромбин	Фибриноген ↓ Фибрин	Ретракция и Фибринолиз
Необходимые факторы VII, VIII, IX, X, XI, XII тромбоцитарный фактор, кальций	V, VII факторы, витамин К	VII фактор	Ретрактоэнзим тромбоцитов, кальций, XII фактор, антитромбин III

Дифференциальный диагноз гемофилии проводят с:

1. Тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями
2. Приобретенными вазопатиями
3. Болезнью Виллебранда

- ▶ Кроме гемофилии А и В, существуют гемофилия С (болезнь Розенталя, дефицит XI фактора), парагемофилия (болезнь Оврена, дефицит V фактора), болезнь Стюарта-Проуэра (дефицит X фактора), дефицит фактора Хагемана (XII фактора) и другие, которые протекают несколько легче гемофилии, но терапия у них схожа.

Принципы терапии при гемофилии

- ▶ Внутримышечные инъекции запрещены (все препараты могут быть введены только внутривенно либо назначены внутрь)
- ▶ Кровотечение любой локализации и тяжести, припухлость и боль в суставе, подозрение на кровоизлияние во внутренние органы – показание к немедленному (даже ночью!) введению концентрированных антигемофильных препаратов. Аналогично следует поступать при травме с нарушением целостности кожных покровов
- ▶ Больной 1 раз в квартал должен посещать стоматолога, имеющего опыт лечения детей с гемофилией
- ▶ Любые хирургические вмешательства возможны только после введения препаратов антигемофильного глобулина. Используют для вливаний лишь поверхностные вены

Программы лечения больных гемофилией

1. Систематическое трансфузионное лечение
2. Периодическая, симптоматическая трансфузионная терапия

Систематическое трансфузионное лечение

- ▶ Показано только детям с тяжелой гемофилией. Больным с 1 года до 20 лет вводят криопреципитат в дозах 25-40 ЕД/кг 3 раза в неделю, а при гемофилии В концентрат IX фактора 25-40 ЕД/кг 2 раза в неделю. Такая терапия приводит через 1,5-2 года к 4-5-кратному увеличению уровня VIII и IX факторов и уменьшению тяжести течения болезни.

Периодическая, симптоматическая трансфузионная терапия

- ▶ Вводят концентраты VIII и IX фактора после кровоизлияния или обширной травмы. В первые часы после кровоизлияния или обширной травмы при гемофилии А в/в вводят криопреципитат в дозе 45-50 ЕД/кг, а при гемофилии В – 35 ЕД/кг (концентрат IX фактора)
- ▶ Переливание 1 ЕД криопреципитата позволяет повысить уровень VIII фактора на 2%

продолжение

- ▶ Для остановки начинающегося кровоизлияния в сустав, при гематомах, небольших ранах достаточно перелить криопреципитат в дозе 25-30 ЕД/кг. При кровотечениях из языка, шеи, дна полости рта, внутричерепных кровоизлияниях, гематомах, сдавливающих нервы, вводят криопреципитат в дозе 50 ЕД/кг.
- ▶ **Повторное введение** в той же дозе надо сделать через 8 часов и далее 2 раза в день в течении 4-5 дней, затем 1 раз/сут в течении 4-5 дней.

При необходимости экстракции зуба

- ▶ За 12-13 часов переливают криопреципитат в дозе 30-40 ЕД/кг, за час до операции 40 ЕД/кг, через 4-10 часов после экстракции зуба 30-40 ЕД/кг, и далее ежедневно в течение 3 дней, а затем через день до эпителизации лунки.
- ▶ Аналогично поступают при других хирургических операциях, но первые две дозы криопреципитата (до и через 4-6 часов после операции) увеличивают до 50 ЕД/кг

Местная терапия при кровотечении

- ▶ На место кровотечения накладывают тампоны с гемостатической губкой, грудным молоком.
- ▶ При небольших кровотечениях рекомендуют закапывать в нос десмопрессин 4 р/день, эpsilon-аминокапроновую кислоту 50 мг/кг 4 раза в день внутрь.

Терапия гемартрозов

1. Иммобилизация сустава эластическим бинтом не более 3-4 дней
2. Пункция сустава и удаление крови (при болезненных гемартрозах)
3. При повторных кровоизлияниях в сустав рентгентерапия (при 3 степени тяжести у детей старше 5 лет, назначают через день). При 3 степени тяжести и наличии гемофильных артропатий показан 2-3 недельный курс преднизолонотерапии
4. В перспективе создание мини-органов (трансплантация под кожу специфических линий гепатоцитов, синтезирующих VIII фактор)
5. Имплантация нормальных генов, взамен дефектных

При ингибиторной гемофилии

- ▶ Дозу VIII фактора увеличивают до 100-300 ЕД/кг/сут, с последующим уменьшением дозы и сочетают с преднизолонотерапией.



Диспансерное наблюдение

- ▶ Ребенка наблюдает гематолог специализированного центра и участковый педиатр
- ▶ Освобождают от прививок и занятий физкультурой в школе
- ▶ Физические упражнения в домашних условиях показаны, т.к. увеличивают уровень VIII фактора
- ▶ Питание обычное
показаны отвары душицы и зайцегуба опьяняющего (лагохиллус)
- ▶ При простудных заболеваниях противопоказаны аспирин и индометацин, банки.
- ▶ Консультации психотерапевта

Болезнь Виллебранда (ангиогемофилия)

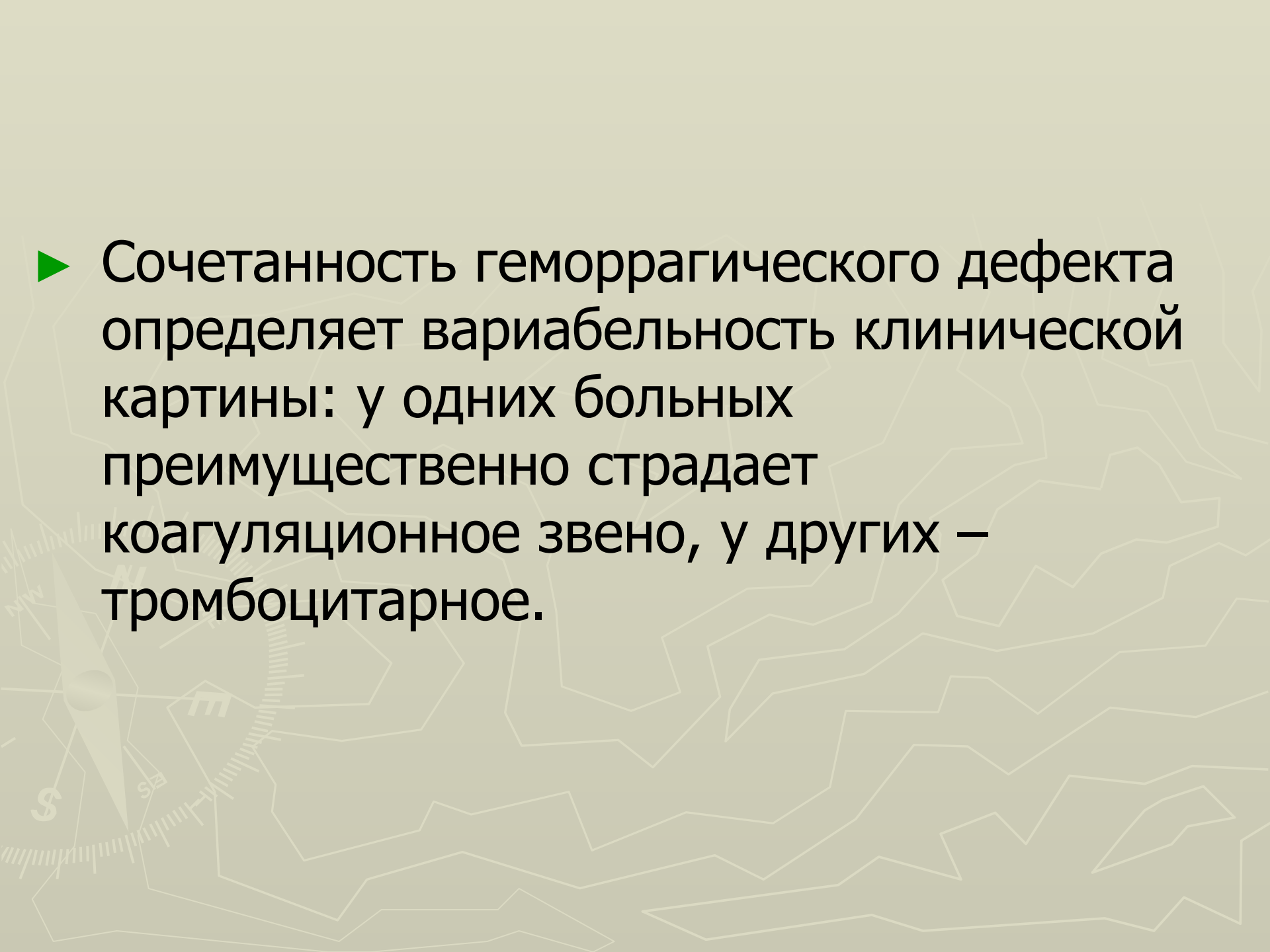
- ▶ Наследственное заболевание передаваемое обычно по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется повышенной кровоточивостью в сочетании с увеличением длительности кровотечения, количественным и качественным дефектом плазменного фактора Виллебранда и очень низкими величинами адгезии тромбоцитов к стеклу, агрегации тромбоцитов с ристоцетином.

Патогенез

- ▶ При болезни Виллебранда имеет место коагуляционный дефект (низкий уровень VIII фактора) и сосудисто-тромбоцитарные нарушения (увеличение длительности кровотечения).
- ▶ Синтез фактора Виллебранда регулируется аутосомным геном, расположенным на 12 хромосоме.
- ▶ Основная масса ФВ синтезируется в специальных гранулах сосудистого эндотелия (тельца Паллади), выбрасываются в кровоток под влиянием тромбина, ионов кальция и вазопрессина.

Типы болезни Виллебранда

1. Частичный количественный дефект (70-80% всех больных)
2. Качественный дефицит ФВ (нарушение структуры ФВ, частота – 10-12%)
3. Полный количественный дефект (3-5%)

- 
- Сочетанность геморрагического дефекта определяет вариабельность клинической картины: у одних больных преимущественно страдает коагуляционное звено, у других – тромбоцитарное.

Клиническая картина

- ▶ При тяжелом течении болезни (уровень VIII фактора ниже 8%) клиника практически не отличается от гемофилии.
- ▶ При более легком течении (высокий уровень VIII фактора) на первое место выступает сосудистый тип кровоточивости: периодические обильные кожные геморрагии, носовые, маточные, желудочно-кишечные кровотечения. Возможны гематомы на месте внутримышечных инъекций, гемартрозы, кровотечения после небольших вмешательств.
- ▶ После периода полового созревания тяжесть болезни уменьшается.

Диагностика

1. Диагноз ставится в специализированных центрах
2. Очень резкое увеличение длительности кровотечения
3. Низкая адгезия тромбоцитов к стеклонитям или стеклянным бусинам
4. Малое количество VIII фактора крови
5. Низкая агрегация тромбоцитов с ристоцетином
6. Важно обследовать больного в динамике, т.к. периодически показатели могут нормализоваться.

Лечение

- ▶ При легких и среднетяжелых формах I типа болезни назначают аналог естественного антидиуретического гормона в дозе 0,3 мкг/кг в/в капельно. Повторное введение необходимо через 12 часов.
- ▶ При всех формах болезни Виллебранда (кроме тромбоцитарного) высокоэффективны вливания свежезамороженной плазмы (15 мл/кг) или криопреципитата.
- ▶ Целесообразно периодическое введение дицинона, пантотената кальция, фитотерапия.