

ГЕМОФИЛИЯ.

Актуальные вопросы диагностики и лечения

И.Р. Гартовская

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье освещены вопросы диагностики гемофилии, клинические проявления заболевания. Описаны виды лечения гемофилии и основные группы препаратов заместительной терапии.

Ключевые слова: гемофилия, факторы свертывания крови.

Проблема гемофилии то и дело возникает в обществе в связи с жалобами пациентов и их родственников. Нарушения свертываемости крови может привести к повреждению суставов, тяжелой инвалидизации и даже фатальным кровотечениям. А при проведении адекватной заместительной терапии эти пациенты могут быть полноценными членами общества.

Гемофилия как наследственное заболевание впервые упоминается еще в Талмуде. А названием «царская болезнь» гемофилию окрестили благодаря королеве Англии Виктории, подробно описанное генеалогическое древо которой позволило проследить принцип наследования этого заболевания. И в 1903 году американский врач Отто описал гемофилию как врожденное заболевание, которое поражает мужчин, а передают его здоровые женщины. Первоначально заболеванию дали название «геморрафия», что в дословном переводе («любовь к кровоточивости») отражает суть заболевания. Со временем название сократили до «гемофилия».

Ранее считали, что гемофилия – это однородное заболевание. Однако исследования, проведенные в 50-х годах прошлого века, установили, что имеется, по крайней мере, две формы заболевания. Гемофилия А – классическая гемофилия – обусловлена дефицитом фактора свертывания крови VIII, известного также как антигемофильный фактор или антигемофильный глобулин. Другая форма – гемофилия В – связана с дефицитом фактора IX (фактора Кристамасса).

Гены, ответственные за синтез факторов свертывания VIII и IX, расположены в X-хромосоме и наследуются как рецессивный признак. По правилам наследования заболевания, сцепленного с X-хромосомой, заболевание передается женщинами, а болеют мужчины (рис. 1).

Таким образом, у женщин, которые являются носительницами патологического гена, с 25% вероятностью имеется риск рождения больного мальчика и 25% риск рождения девочки-носительницы. Поэтому для женщин, в семье которых зафиксированы случаи гемофилии, жизненно важно знать, являются ли они носительницами патологического гена. Для этого проводят генетическое консультирование, во время которого анализируют родословную, проводят цитогенетические исследования. Однако существует вероятность возникновения спонтанной мутации, в результате которой возникают спорадические случаи гемофилии. В этом случае может помочь перинатальная диагностика с помощью анализа ДНК, которую проводят путем биопсии ворсинок хориона при сроке беременности 8 нед.

Распространенность гемофилии А, по данным ВОЗ, составляет 1:10 000 мужского населения, гемофилии В – 1:50000. В Украине зарегистрировано 2018 пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда. Это несколько ниже средних показателей ВОЗ, что, возможно, связано с недо-

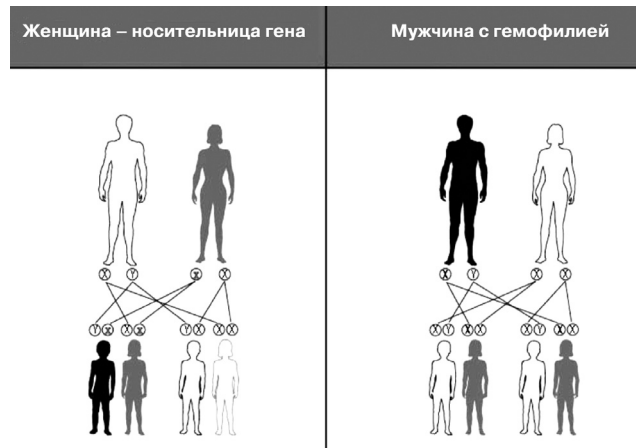


Рис. 1. Наследование гемофилии

статочным уровнем лабораторной базы учреждений здравоохранения.

Диагностика

Наиболее часто диагноз «гемофилия» устанавливают в раннем детском возрасте, когда ребенок начинает ходить. Средний возраст, при котором диагностируют тяжелую форму гемофилии, составляет 9 мес и 22 мес – при среднетяжелых формах. Легкие формы гемофилии диагностируют в более позднем возрасте, иногда после удаления зубов или других инвазивных вмешательств. Скрининговым тестом для установления нарушений свертывающей системы служит время свертывания. При значительном удлинении этого показателя проводят исследования уровня факторов в крови, что и служит основанием для установления диагноза гемофилии и степени тяжести заболевания. В зависимости от уровня фактора свертывания в крови VIII или IX, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, различают следующие степени тяжести гемофилии:

Степень тяжести гемофилии	Уровень фактора в крови
Легкая степень	5–25%
Среднетяжелая степень	1–4%
Тяжелая степень	Менее 1%

Клинические проявления

Среди всех пациентов с гемофилией 85% составляют пациенты с гемофилией А и 15% – с гемофилией В. Клинические варианты гемофилии практически неразличимы. Симптомами, которыми наиболее часто проявляет себя гемофилия, являются:

- кровоизлияния в суставы (гемартрозы) (рис. 2)
- гематомы мягких тканей (рис. 3, 4)
- кровотечения из ран слизистых оболочек

- кровотечения из ран других локализаций
- почечные кровотечения
- кишечные кровотечения
- внутричерепные кровотечения
- кровотечения и кровоизлияния вследствие хирургического лечения.

Гематомы могут развиваться как в результате травм, так и спонтанно, особенно при тяжелой форме гемофилии.

При легкой форме гемофилии спонтанной кровоточивости не бывает. Кровоизлияния возникают при травматизации или во время инвазивных вмешательств. При среднетяжелой форме кровоизлияния могут быть различной интенсивности. Наиболее характерным для тяжелой формы гемофилии является самопроизвольная кровоточивость, которая, как правило, сопровождается «аурой».

При гемофилии отмечают эволюцию симптомов. В наиболее тяжелых случаях первые симптомы гемофилии проявляются уже во время рождения ребенка – обширные кефалогематомы, кровотечения из пупочной ранки. Однако чаще всего первыми симптомами являются кровоизлияния или кровотечения после инъекций во время вакцинации, во время хирургических вмешательств, кровотечения из полости рта.

Наиболее значимыми в плане инвалидизации являются кровоизлияния в суставы. Чаще всего поражаются крупные суставы – коленные, локтевые, голеностопные. Позвоночник и лучезапястные суставы поражаются редко и, как правило, в результате травм. Одиночные кровоизлияния в суставы сравнительно безвредны. Как только проходит реабсорбция крови и спадает отек, сразу восстанавливается подвижность сустава, купируется болевой синдром. Рентгенологические изменения в суставе практически отсутствуют. После неоднократных гемартрозов происходят изменения суставной сумки за счет отложения гемосидерина и фибриновых наслоений. Капсула сустава утолщается, развивается неспецифическое воспаление, что приводит к развитию артропатии с последующим анкилозом сустава. Под воздействием активных протеолитических ферментов происходит постепенное разрушение суставного хряща и резорбтивные изменения суставных поверхностей. Сустав деформируется, нарушается его функция. Происходит атрофия окружающей мускулатуры. Пациент становится глубоким инвалидом. Всего этого можно избежать при проведении адекватной заместительной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры.

Наиболее частыми причинами развития желудочно-кишечных кровотечений являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, геморроидальные узлы, гемангиоматоз слизистой оболочки. Однако у пациентов с гемофилией могут возникать и спонтанные кровотечения. В любом случае пациент с желудочно-кишечным кровотечением подлежит тщательному обследованию пищеварительного тракта для исключения патологии слизистой оболочки.

Лечение

Принцип лечения гемофилии основан на заместительной терапии, то есть введении соответствующего дефицитного фактора. Лечение гемофилии направлено на остановку кровотечений и на профилактику кровоточивости. Различают следующие виды лечения:

- экстренная терапия
- профилактическое лечение
- домашнее лечение
- домашнее лечение «по требованию»
- ортопедическая реконструктивная терапия
- хирургическое лечение
- физиотерапия и лечебная физкультура.

Экстренную терапию проводят в момент возникнове-



Рис. 2. Гемартроз коленного сустава

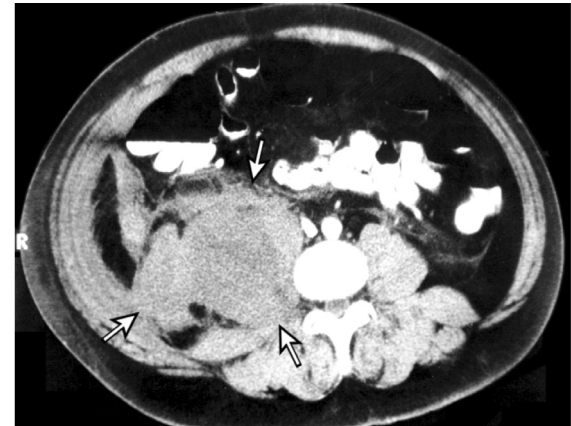


Рис. 3. Гематома забрюшинного пространства



Рис. 4. Гематома мягких тканей бедра

ния кровотечения. Чем быстрее будет введен соответствующий фактор свертывания, тем меньшими будут последствия кровотечения. Пациенты с гемофилией с возрастом обычно могут предвидеть начинающееся кровотечение. Как правило, возникает покалывание в месте кровотечения или другие ощущения в виде «ауры». Если в этот момент ввести фактор свертывания, то последствия кровотечения могут быть минимальными. Именно поэтому очень важно, чтобы препараты заместительной терапии находились в непосредственной близости к пациенту. Пациенты с тяжелыми и угрожающими жизни кровотечениями подлежат немедленной госпитализации в профильный стационар. Легкие кровотечения мо-

гут быть остановлены в домашних условиях. Расчет дозы фактора свертывания проводят по специальной формуле и основан он на эмпирических данных о том, что 1 ME FVIII, введенного на 1 кг веса пациента, повышает уровень фактора в крови на 1,5–2%. А 1 ME FIX повышает уровень фактора свертывания в крови пациента на 1%. При легких кровотечениях (гемартроз, межмышечная гематома, носовое кровотечение) достаточно повысить уровень фактора в крови пациента до 40–50%. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения, абдоминальной гематомы или при необходимости экстракции зуба уровень фактора в крови необходимо поднять до 60–80%. При развитии кровоизлияний в центральную нервную систему или других угрожающих жизни кровотечениях, а также при необходимости проведения обширных оперативных вмешательств, уровень фактора в крови должен составлять 80–100%.

Период полураспада FVIII в организме человека в среднем составляет 12 ч, а FIX – 18 ч. Однако более точно подобрать дозу можно с помощью мониторинга уровня фактора свертывания в организме конкретного пациента после введения дозы заместительного препарата.

Профилактическое лечение гемофилии бывает первичным и вторичным. Первичное профилактическое лечение начинают в раннем детском возрасте, как правило, после первого тяжелого кровотечения. При соответствующем уровне медицины Всемирной федерацией гемофилии рекомендовано проводить профилактическое лечение всем детям с тяжелой формой гемофилии. Профилактическое лечение позволяет предупредить возникновение кровотечений, повреждение суставов, избежать госпитализаций и оперативных вмешательств, улучшить качество жизни пациентов. Вторичное профилактическое лечение проводят в среднем детском возрасте или после оперативных вмешательств.

Домашнее лечение и домашнее лечение «по требованию» ставят своей целью как можно более раннее начало проведения гемостатической терапии у пациентов с гемофилией. При этом препарат заместительной терапии находится у пациента. В домашних условиях проводят также и профилактическое лечение. Вводит препарат медицинский работник или обученный родственник пациента.

Ортопедическую реконструктивную терапию проводят при развитии тяжелой гемофилической артропатии. Она включает различные виды операций, вплоть до трансплантации суставов.

Физиотерапия и лечебная физкультура являются неотъемлемой частью комплекса лечебных процедур при развитии кровотечения в суставы и скелетные мышцы. Позволяет значительно уменьшить последствия гемартрозов.

Все виды лечения должны проводиться квалифицированным гематологом или при его активном участии.

Лекарственные препараты, применяемые для проведения заместительной терапии у пациентов с гемофилией:

- Препараты крови – криопреципитат для пациентов с гемофилией А и свежезамороженная плазма для лечения пациентов с гемофилией А и В. Криопреципитат изготавливают из плазмы путем фракционирования, выпускают в сухом и замороженном виде. Содержит фактор VIII, фактор Виллебранда, фибриноген, иммуноглобулины. Свежезамороженная плазма содержит все факторы свертывания. Недостатком этих препаратов является отсутствие стандартизации по уровням факторов свертывания, что затрудняет расчет дозы вводимого препарата. Кроме того, в препаратах крови содержится много балластных белков, что приводит к развитию тяжелых аллергических реакций. Главным же недостатком этих препаратов является высокий риск заражения гемотрансмиссивными инфекциями. Свежезамороженная плазма может подвергаться некоторым видам вирусинактивации, однако это приводит к

частичной инактивации факторов свертывания. Для криопреципитата же вирусинактивацию не применяют вообще. Поэтому использование препаратов крови для лечения пациентов с гемофилией, согласно рекомендациям Всемирной федерации гемофилии, возможно только в тех странах мира, где эти препараты являются единственно доступными.

- Плазменные факторы свертывания крови VIII и IX изготавливают из донорской плазмы методом лиофилизации. Это позволяет добиться высокой степени очистки. Препараты подвергают дважды вирусинактивации, что позволяет свести к минимуму риск заражения инфекциями. Однако существующие методы вирусинактивации слабо эффективны в отношении оболочечных вирусов (гепатит А, парвовирусы). Препараты легко вводить, они не содержат балластных белков и хорошо переносятся больными. В Украине зарегистрированы факторы свертывания VIII: иммунат, октанат, эмоклот, биоклот и др. Факторы свертывания IX: иммунин, октанин, аймафикс и др.

- Рекомбинантные факторы свертывания крови VIII и IX производятся культурой клеток, в которую с помощью генной инженерии внедрен ген, синтезирующий фактор свертывания. Благодаря генной инженерии может быть получено неограниченное количество рекомбинантных препаратов. Это очень важно, так как количество вырабатываемых плазменных факторов свертывания лимитировано количеством здоровых доноров в обществе. Технология изготовления рекомбинантных препаратов позволяет избежать вирусной контаминации. В Украине зарегистрировано несколько рекомбинантных препаратов FVIII: рефакто, коджинейт, рекомбинант и только один рекомбинантный FIX – бенефикс.

Другие фармакологические препараты:

- Десмопрессин – синтетический аналог антидиуретического гормона, который повышает уровень плазменного FVIII и фактора Виллебранда. Одна внутривенная инфузия препарата в дозе 0,3 мкг/кг на 1 кг массы тела может повысить уровень FVIII в три–шесть раз. Максимальный эффект наступает через 90 мин после окончания инфузии. Следует помнить, что частые повторные введения десмопрессина приводят к снижению эффекта. Десмопрессин применяют при небольших кровотечениях у пациентов с легкой и среднетяжелой формами гемофилии А.

- Транексамовая кислота – антифибринолитическое средство, которое эффективно подавляет активацию плазминогена и его превращение в плазмин. Она обеспечивает стабильность сгустков и эффективна в качестве дополнительного средства при лечении гемофилии.

- Аминокапроновая кислота – антифибринолитическое средство, сходное с транексамовой кислотой. В настоящее время используют крайне редко из-за более короткого по сравнению с транексамовой кислотой периода полувыведения.

Таким образом, задачами лечения пациентов с гемофилией является сохранение жизни больного, улучшение качества жизни, социальная адаптация.

Профилактические меры предусматривают прежде всего генетическое консультирование и выявление рисков передачи по наследству патологического гена. Очень важным является как можно более раннее выявление пациентов с гемофилией и проведение им профилактического лечения. Немаловажным в профилактике кровотечений является пропаганда занятий физкультурой и спортом. Увеличение мышечной массы приводит к укреплению сосудистой стенки и к защите сосудов от травм. Пациентам с гемофилией рекомендовано заниматься такими видами спорта, как плавание, велоспорт, спортивная ходьба, настольный теннис, танцы.

Гемофилию вылечить нельзя! Но благодаря заместительной терапии пациенты с гемофилией могут быть полноценными членами общества.

Гемофілія.**Актуальні питання діагностики та лікування****I.P. Гартівська**

У статті висвітлені питання діагностики гемофілії, клінічні прояви захворювання. Описані види лікування гемофілії та основні групи препаратів замісної терапії.

Ключові слова: гемофілія, фактори згортання крові.

Hemophilia.**Recent issues of diagnosis and treatment****I.R. Gartovska**

The problems of hemophilia diagnosis, clinical manifestations of the disease. Such types of hemophilia treatment and the main classes of drugs replacement therapy.

Key words: hemophilia, blood coagulation factors.

Сведения об авторе

Гартівська Ірина Радомирівна – кафедра гематології і трансфузіології Національної медичної академії післядипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; КЗ КОР «Киевский областной онкологический онкодиспансер», 04112, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 483-12-33. E-mail: gartovska@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155–61.
2. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514–7.
3. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785–90.
4. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279–86.
5. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37–42.
6. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715–20.
7. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639–58.
8. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538–43.
9. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227–39.
10. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151–55.
11. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185–8.
12. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504–9.
13. Brewer A. Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX. *Treatment of Hemophilia monograph no 45*. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
14. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
15. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469–70.
16. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

Стаття постуила в редакцію 14.01.2015