

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ
С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

СРС

Тема: Гемофилия

Группа: ОМ 12-58-01
Выполнил: Мамырбеков Ернар
Проверила: Хайдарова Ю.М

Алматы 2016

Наследственные коагулопатии – группа заболеваний с нарушением свертываемости крови, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов гемостаза, а также участвующих в процессе свертывания крови компонентов калликреин-кининовой системы

Гемофилия

(греч. haima - кровь, philia склонность) – наследственная болезнь, одна из форм геморрагических диатезов (коагулопатий), характеризующаяся повышенной кровоточивостью

Гемофилия

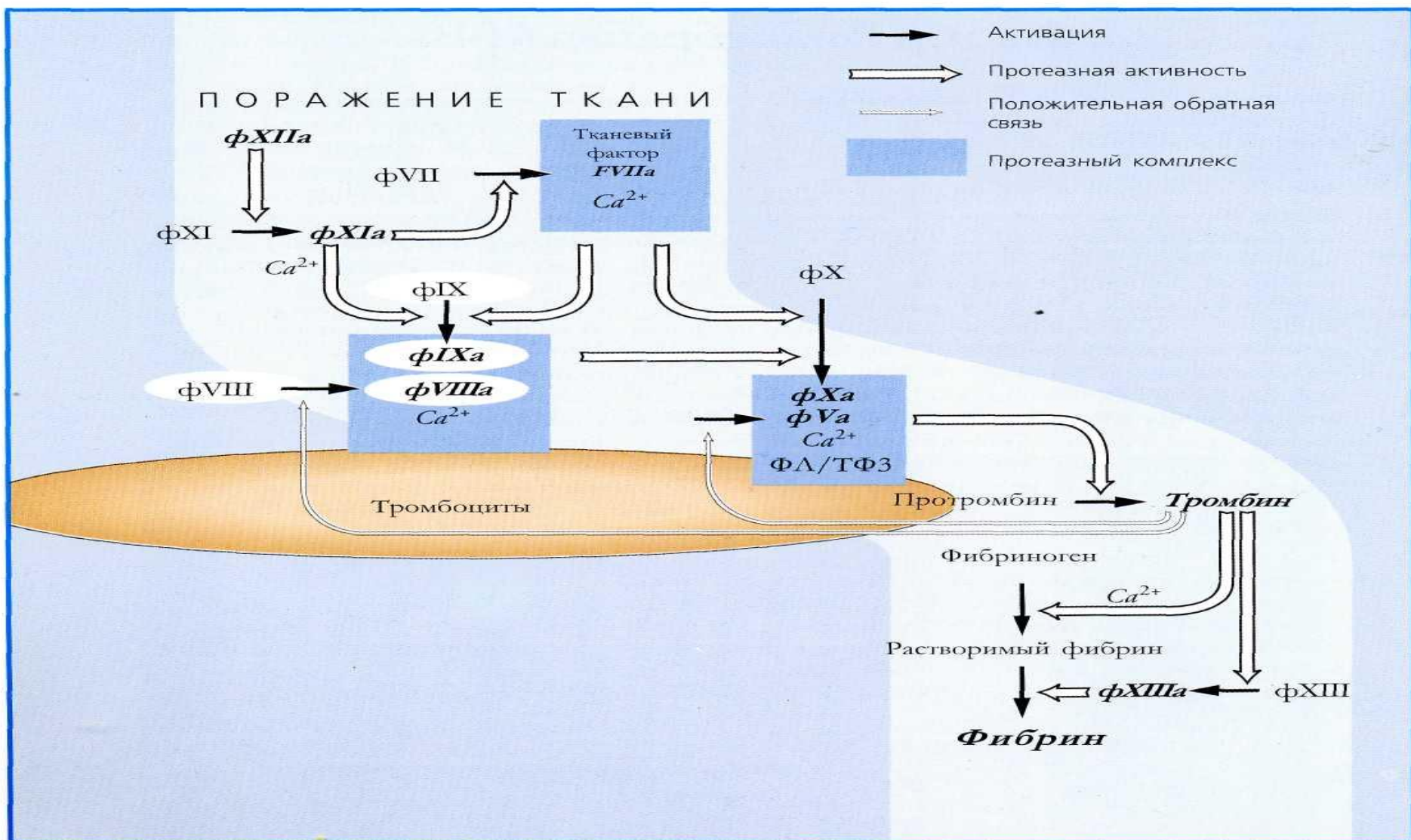
- ⊙ При гемофилии нарушен внутренний механизм свертывания крови, обусловленный дефицитом VIII либо IX, либо XI факторов свертывания крови
- ⊙ Различают следующие формы гемофилии:
 - Гемофилия А (недостаточность VIII фактора);
 - Гемофилия В (недостаточность IX фактора);
 - Гемофилия С (недостаточность XI фактора);

- **Гемофилия А (классическая гемофилия)** — генетическое заболевание, вызванное врождённым дефицитом белка фактора свёртывания крови VIII^{III}. Наиболее часто встречающаяся форма гемофилии (около 80 % случаев).
- **Гемофилия В** обусловлена дефицитом плазменного фактора свёртывания IX и характеризуется кровоточивостью гематомного обусловлена дефицитом плазменного фактора свёртывания IX и характеризуется кровоточивостью гематомного типа. Фактор IX обусловлена дефицитом плазменного фактора свёртывания IX и характеризуется кровоточивостью гематомного типа. Фактор IX — компонент тромбопластина обусловлена дефицитом плазменного фактора свёртывания IX и характеризуется кровоточивостью гематомного типа. Фактор IX — компонент тромбопластина плазмы. Причиной кровоточивости является нарушение первой фазы свёртывания крови — образования тромбопластина в связи с наследственным дефицитом антигемофильного фактора
- **Гемофилия С** — редкое, аутосомно — редкое, аутосомно — наследуемое, заболевание, вызванное дефицитом фактора

Вариационные формы гемофилий

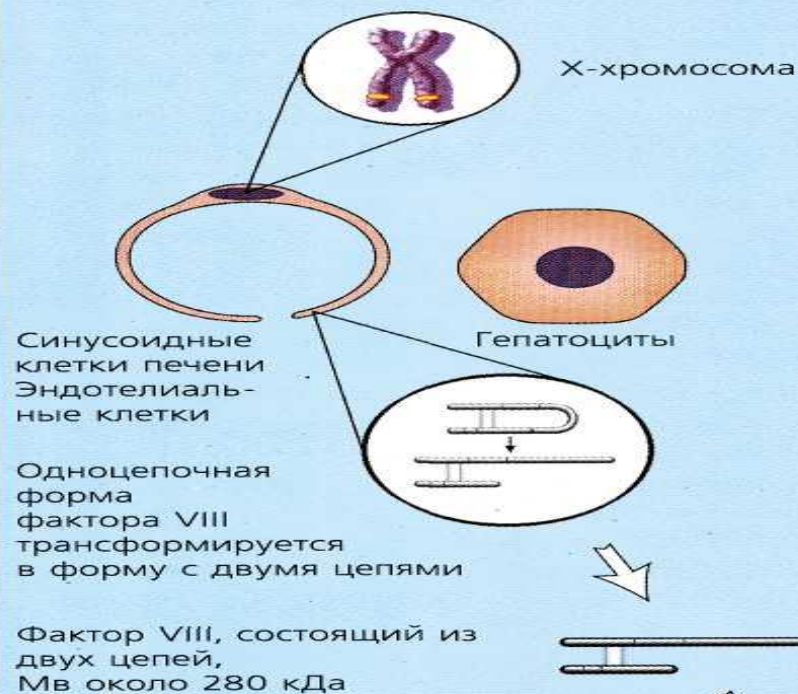
- Гемофилия В Лейдена
- Женская гемофилия А или В

Коагуляционный каскад с акцентом на фактор VIII и фактор IX (ФЛ - фосфолипид, ТФЗ - тромбоцитарный фактор 3)

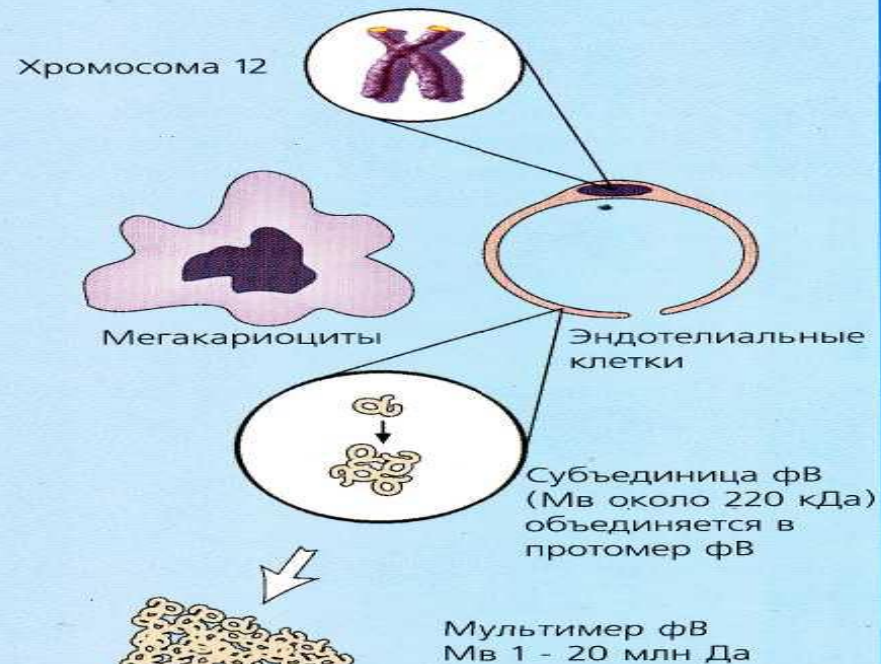


Синтез фактора VIII, фактора Виллебранда и комплекса фактор VIII - фактор Виллебранда

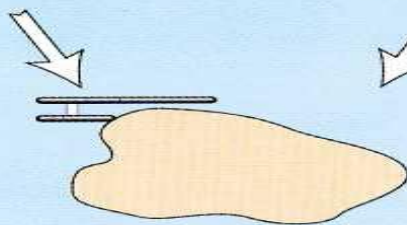
Фактор VIII



Фактор Виллебранда



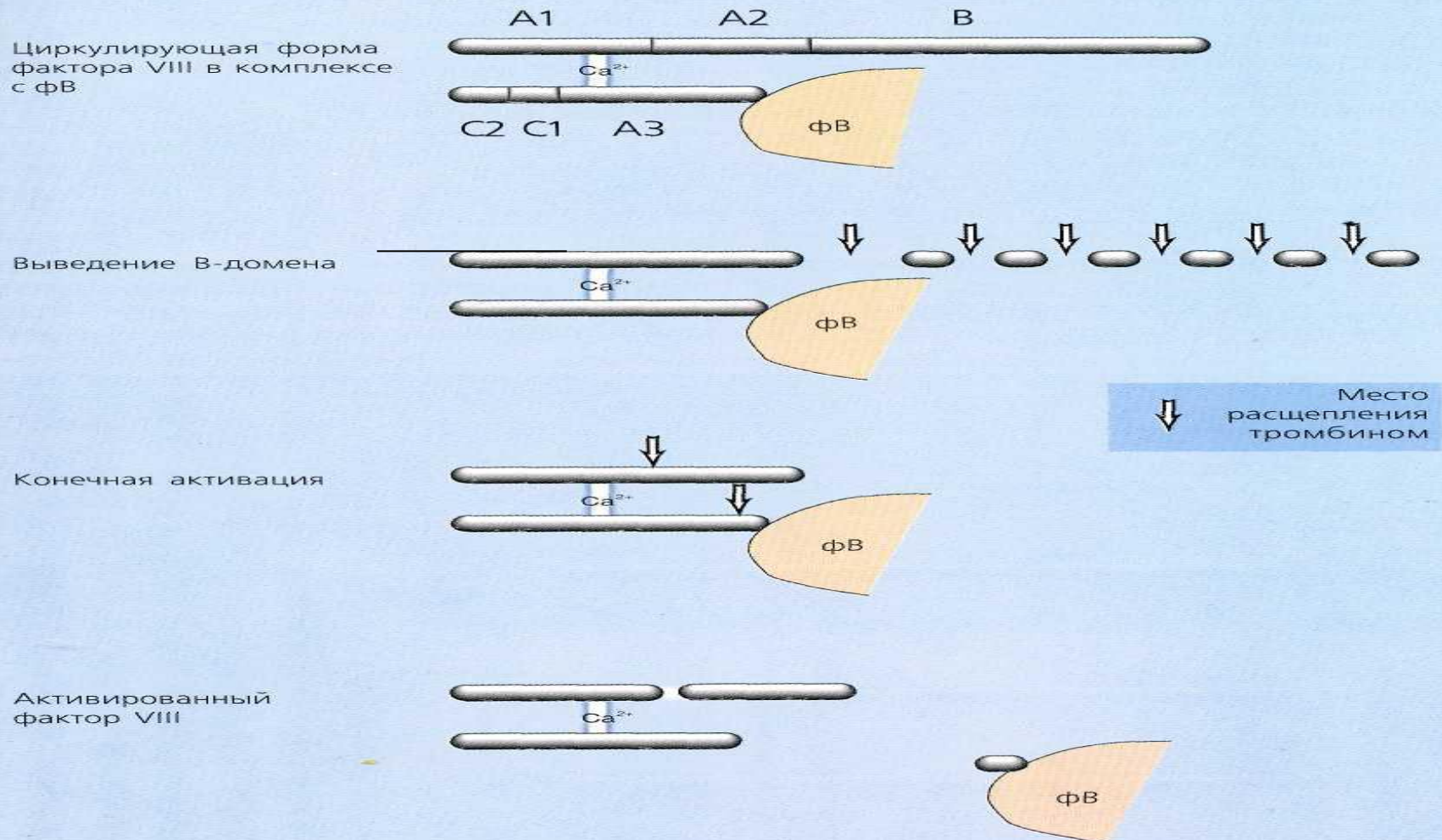
Комплекс фактор VIII/фВ



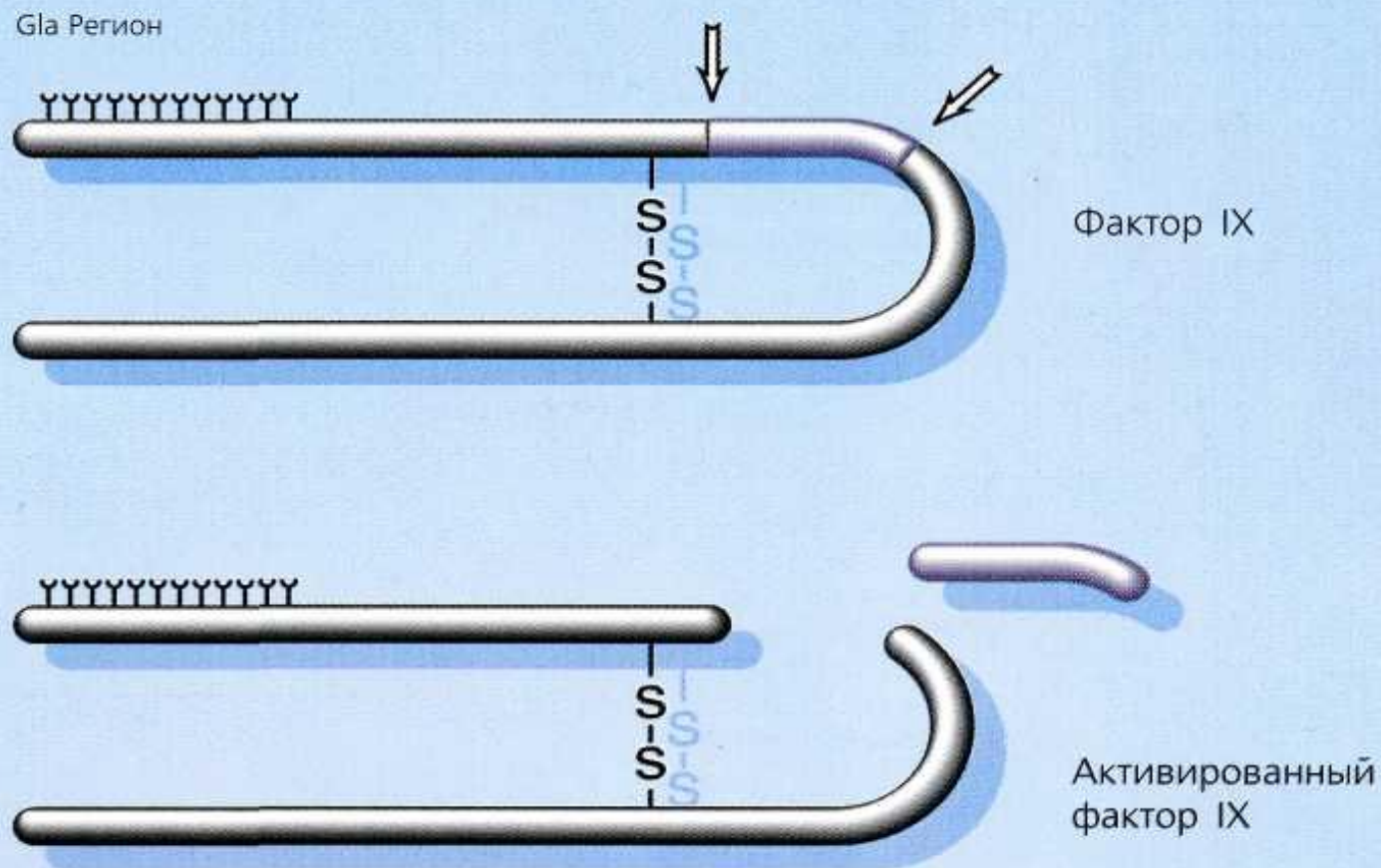
Взаимодействие фактора VIII и фактора Виллебранда (ФВ)

- Фактор VIII и ФВ циркулирует в крови в виде единого комплекса и взаимодействуют друг с другом при обеспечении гемостаза
- ФВ защищает фактор VIII от расщепления клеточными металлопротеиназами
- В эндотелиоцитах и тромбоцитах ФВ и фактор VIII содержатся отдельно
- Снижение активности фактора VIII наблюдается также при некоторых вариантах болезни Виллебранда

Структура и активация тромбином циркулирующего фактора VIII



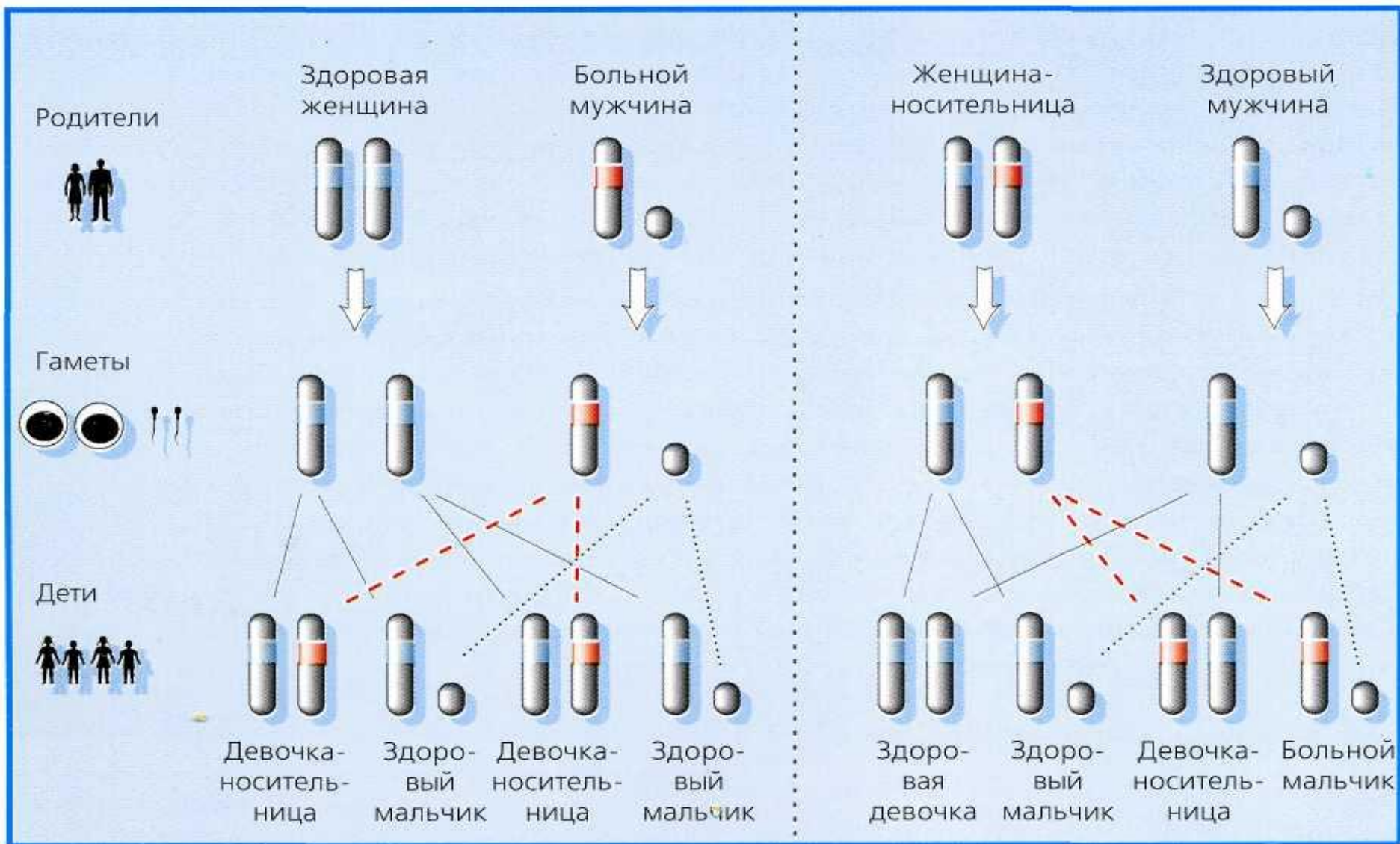
Активация фактора IX



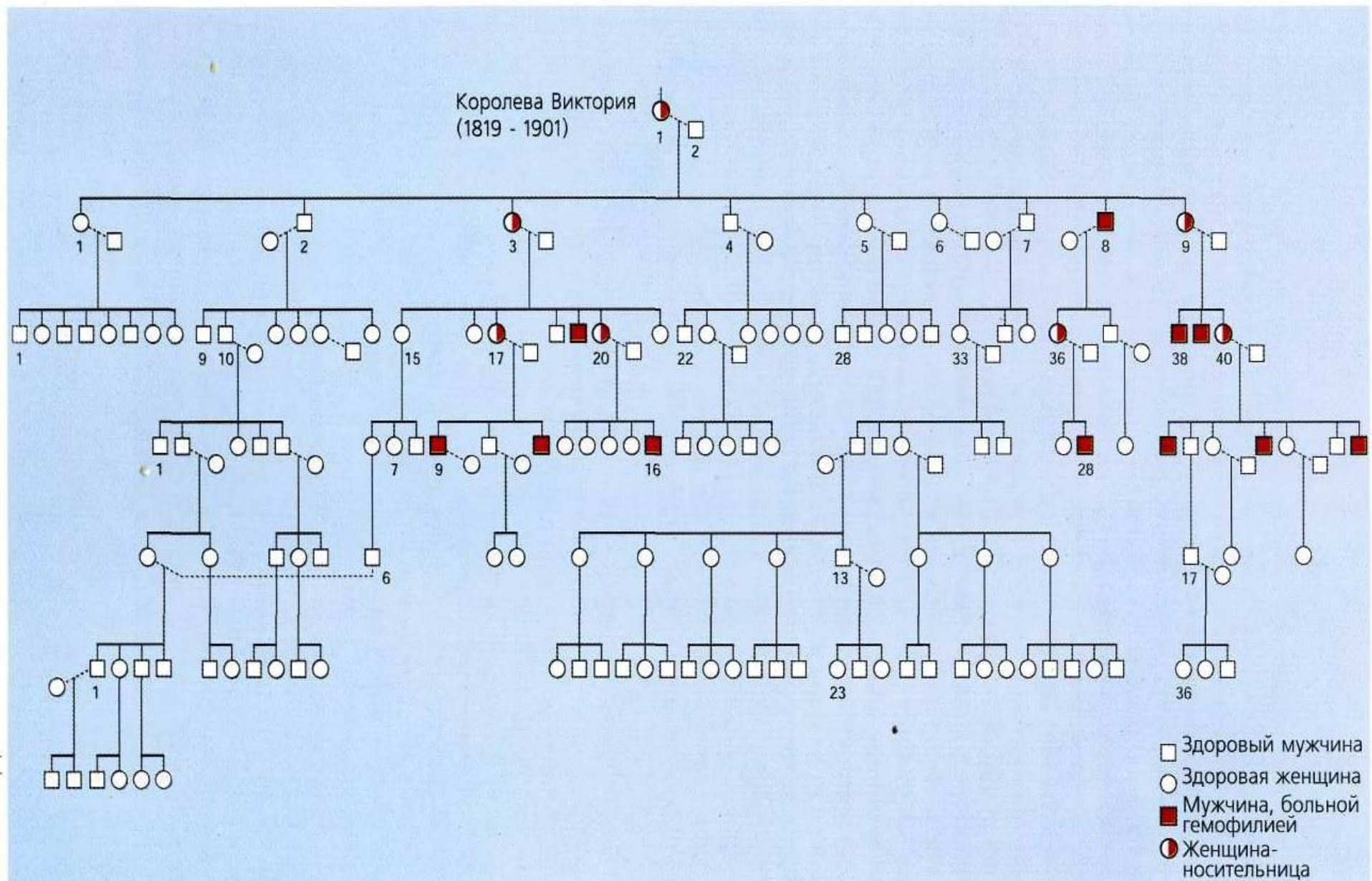
Наследование гемофилии

- Гемофилия А и гемофилия В передаются потомству по рецессивному, сцепленному с полом типу наследования (болеют мужчины, женщины являются носителями гена гемофилии)
- Гемофилия С - аутосомно-доминантный тип наследования (болеют мужчины и женщины)

Наследование гемофилии



Наследование гемофилии в европейских королевских семьях



Распространенность гемофилии

- Гемофилия А - наиболее часто встречающаяся форма наследственных коагулопатий - ее доля составляет 70-80%. Встречается с частотой 1 случай на 10000 родившихся мальчиков
- Гемофилия В - 6-13 % среди всех коагулопатий. Частота аномального гена IX фактора в популяции - 1 случай на 30000-50000 родившихся мальчиков
- Гемофилия С - редкая форма (1-2% от всех наследственных коагулопатий)
- Соотношение между гемофилией А и гемофилией В в популяции - 4 : 1

Клиническая картина гемофилии (1)

- ⊙ По геморрагическим проявлениям гемофилия А и гемофилия В практически не отличаются.
- ⊙ Геморрагический синдром характеризуется:
 - гематомным типом кровоточивости (в мышцы, кожу, подкожную клетчатку, суставы, грудную и брюшную полости, забрюшинную клетчатку, головной и спинной мозг, стенку кишки, брыжейку, сальник);
 - длительные анемизирующие луночные кровотечения после удаления зубов, после небольших порезов и травм; хирургических вмешательств;
 - почечные, носовые, желудочно-кишечные кровотечения;

Клиническая картина гемофилии (2)

- ⊙ Характерна возрастная эволюция кровотечений
- ⊙ В тяжелых случаях у 20% больных кровоточивость проявляется в периоде новорожденности: кровотечения из пупочного канатика, из ротовой полости, кефалогематомы. В этом периоде болезнь распознается лишь у 50% детей.
- ⊙ Средний возраст к моменту диагностики тяжелой гемофилии составляет 9 месяцев, а среднетяжелой – 22 месяца.
- ⊙ Тяжесть кровотечений коррелирует с уровнем содержания дефицитных факторов в крови.
- ⊙ Гемофилия С – клинически значимые кровотечения обычно возникают в связи с операциями и тяжелыми травмами.

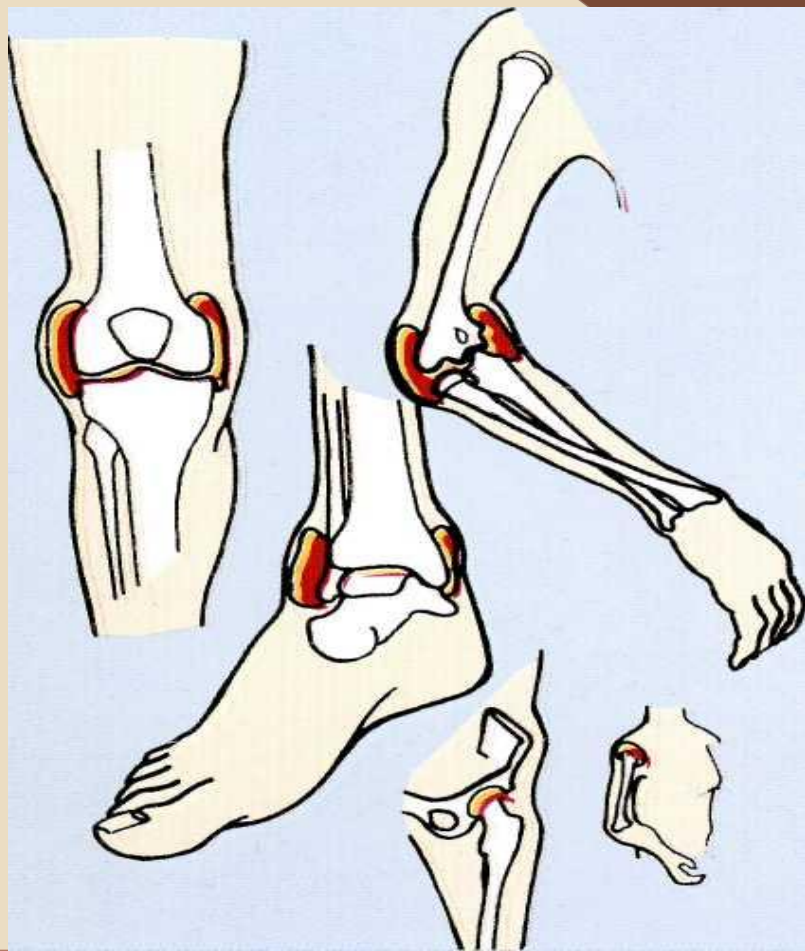
Клиническая картина гемофилии (3)

- У каждого больного содержание фактора VIII и фактора IX в плазме крови строго стабильно и не подвержено значительным колебаниям в течение жизни
- Спонтанный быстрый переход гемофилии из тяжелой формы в более легкую, или наоборот, невозможен

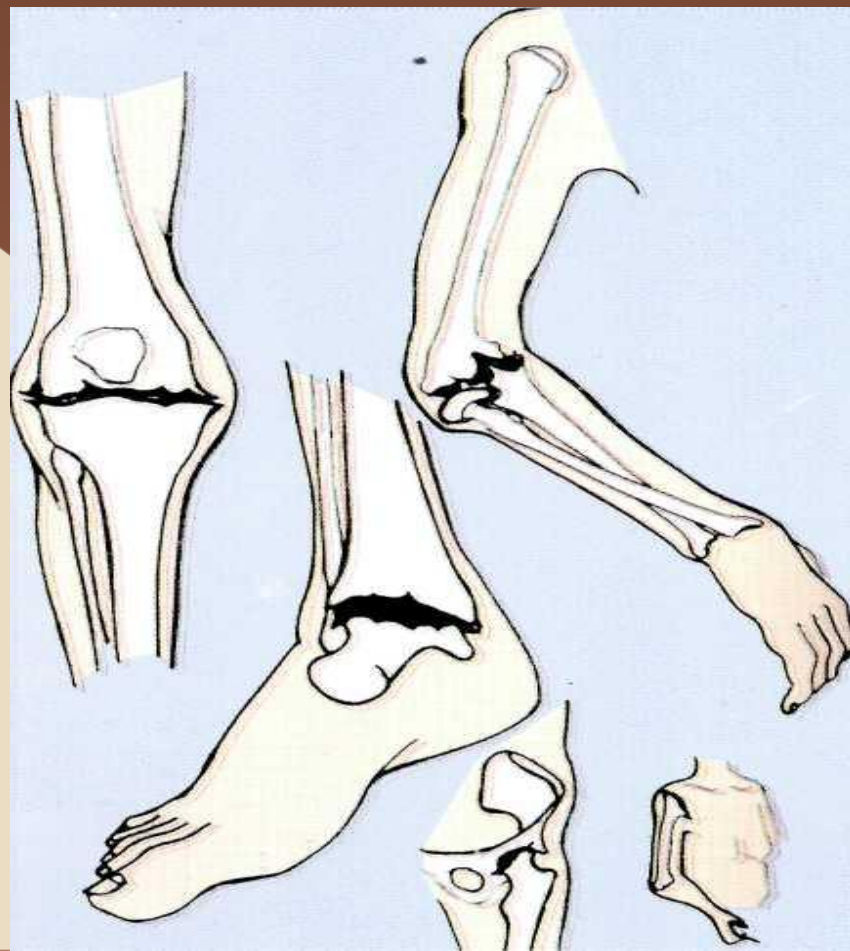
Гематома мягких тканей лица у больного тяжелой гемофилией



**Гемартроз коленного,
голеностопного,
локтевого,
тазобедренного и
плечевого суставов**



**Артропатия коленного,
голеностопного,
локтевого,
тазобедренного и
плечевого суставов**



Гемофилия

Геморрагический синдром



- длительные кровотечения при порезах и незначительных травмах
- кровотечения после удаления зубов и других оперативных вмешательствах

Von Willebrand Disease



Source: TUSOM

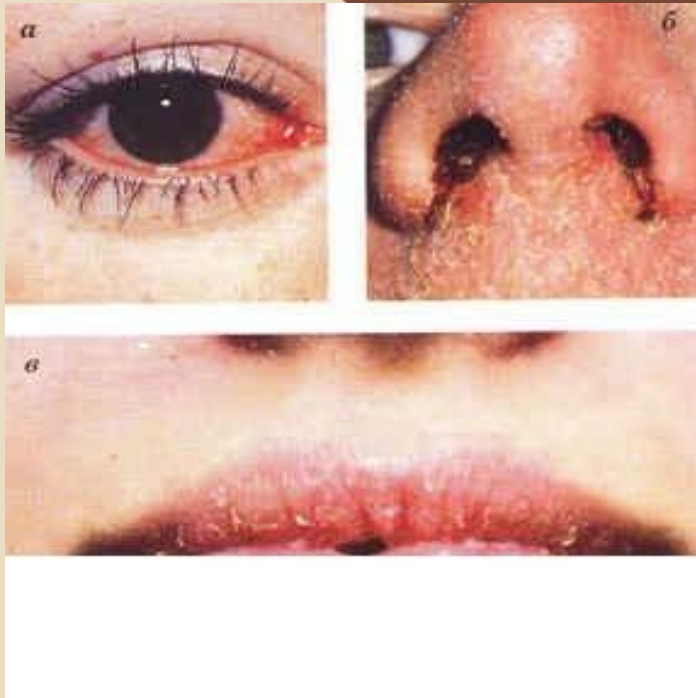
Increased bleeding time; normal platelets; vWF gene is on chromosome #12

100

© 1997, Marcel A. Kahn, DDS

Гемофилия

Геморрагический синдром



□ носовые, десневые
кровотечения

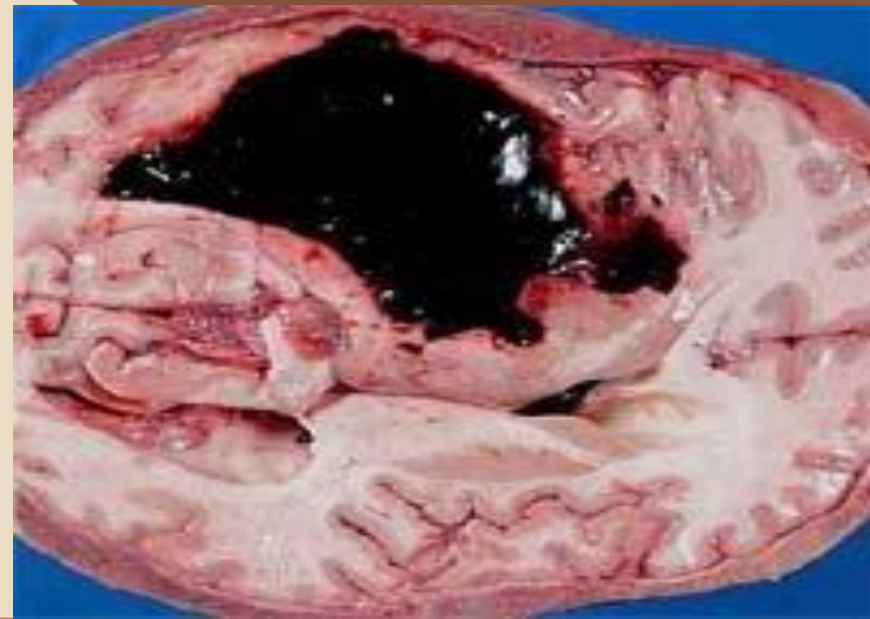
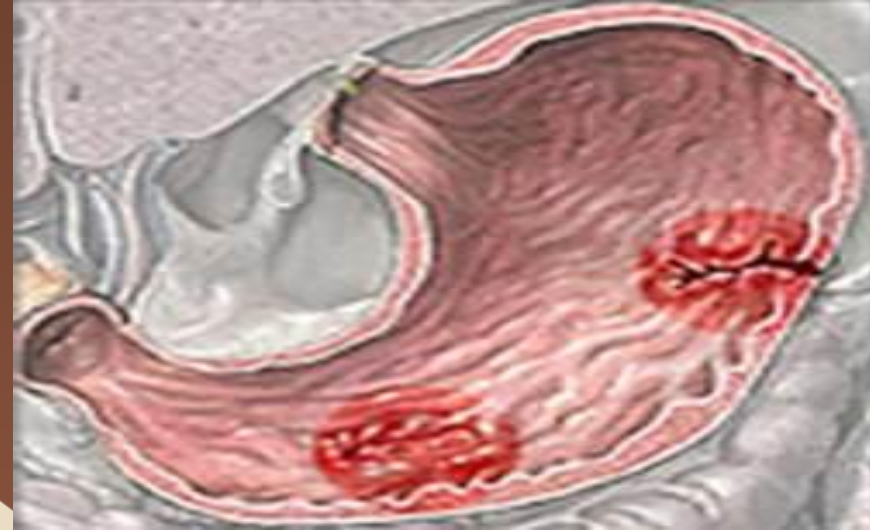
□ кровоизлияния в сетчатку
глаз



Гемофилия

Геморрагический синдром

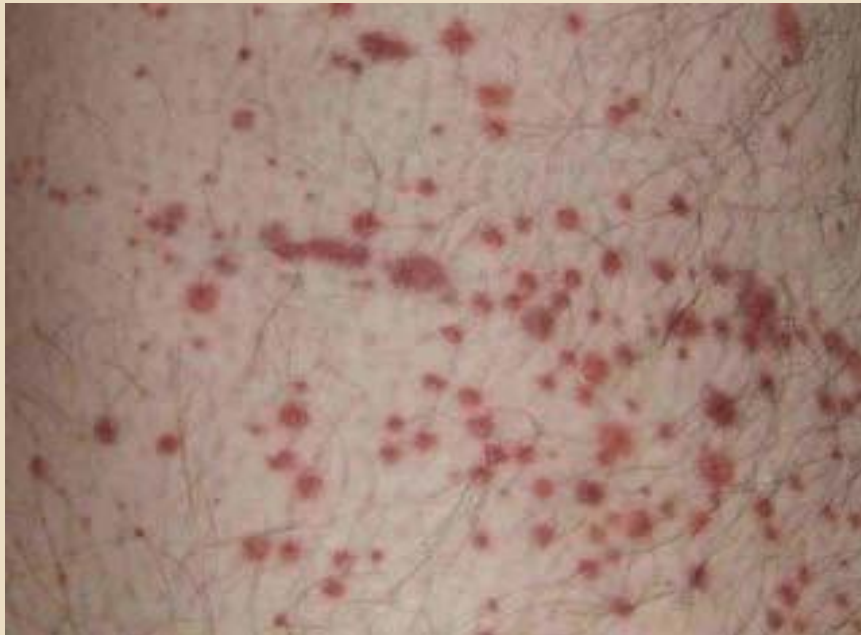
- желудочно-кишечные кровотечения возникают либо спонтанно, либо вследствие сопутствующих заболеваний (язвенной болезни, эрозивного гастрита и др.), либо из-за приема ulcerогенных препаратов (аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств) или антикоагулянтов
- Кровоизлияния в головной и спинной мозг



Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии.

Геморрагический синдром (1)

□ Наиболее часто наблюдается склонность к кровоизлияниям в кожу и слизистые оболочки (петехии, экхимозы)



□ гематомные кровоизлияния (редки): в кожу, подкожную клетчатку, мышцы, в суставы и другие полости.

Геморрагические гематомезенхимальные дисплазии.

Геморрагический синдром (3)

- полименорея, меноррагии (иногда профузные)
- кровотечения во время беременности и родов



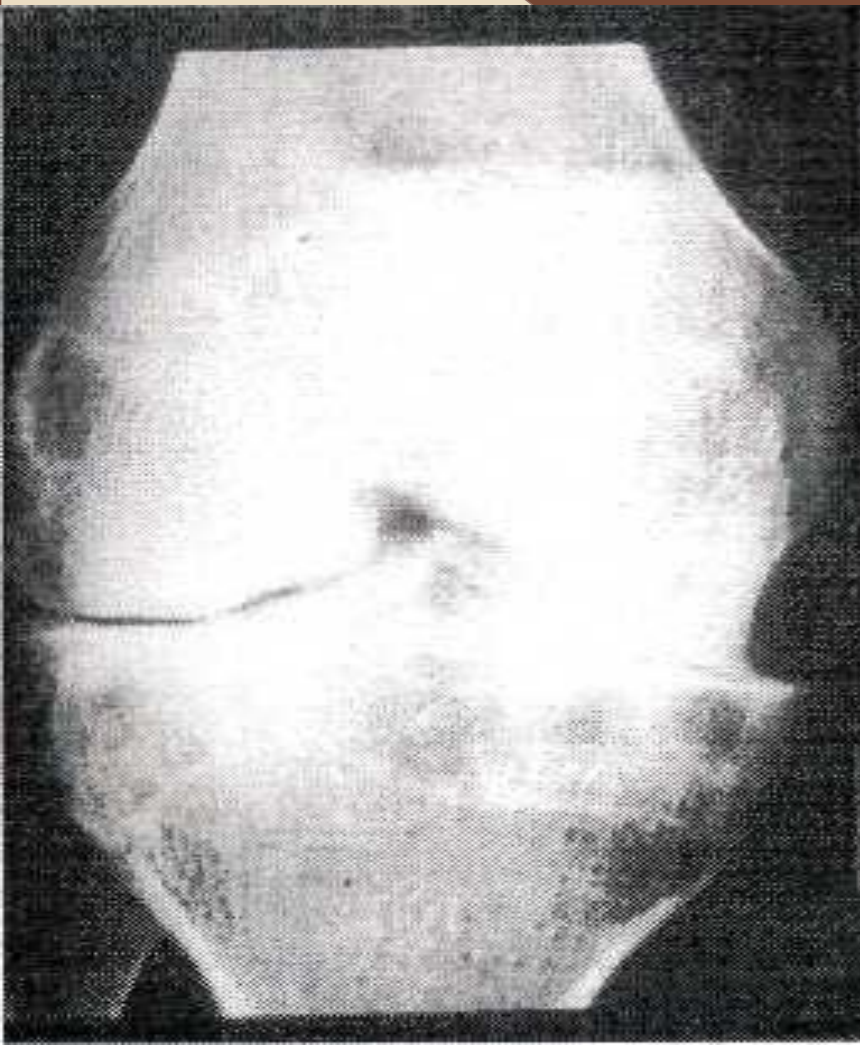
Степени тяжести гемофилии

		Коагуляционная активность		
		VIII:C (%)	IX:C (%)	Кровоизлияния в суставы
Гемофилия А	Тяжелая	< 1	100	+++
	Умеренная	1 – 4	100	+
	Легкая	5 – 25	100	(+)
Гемофилия В	Тяжелая	100	< 1	+++
	Умеренная	100	1 – 4	+
	Легкая	100	5 – 25	(+)

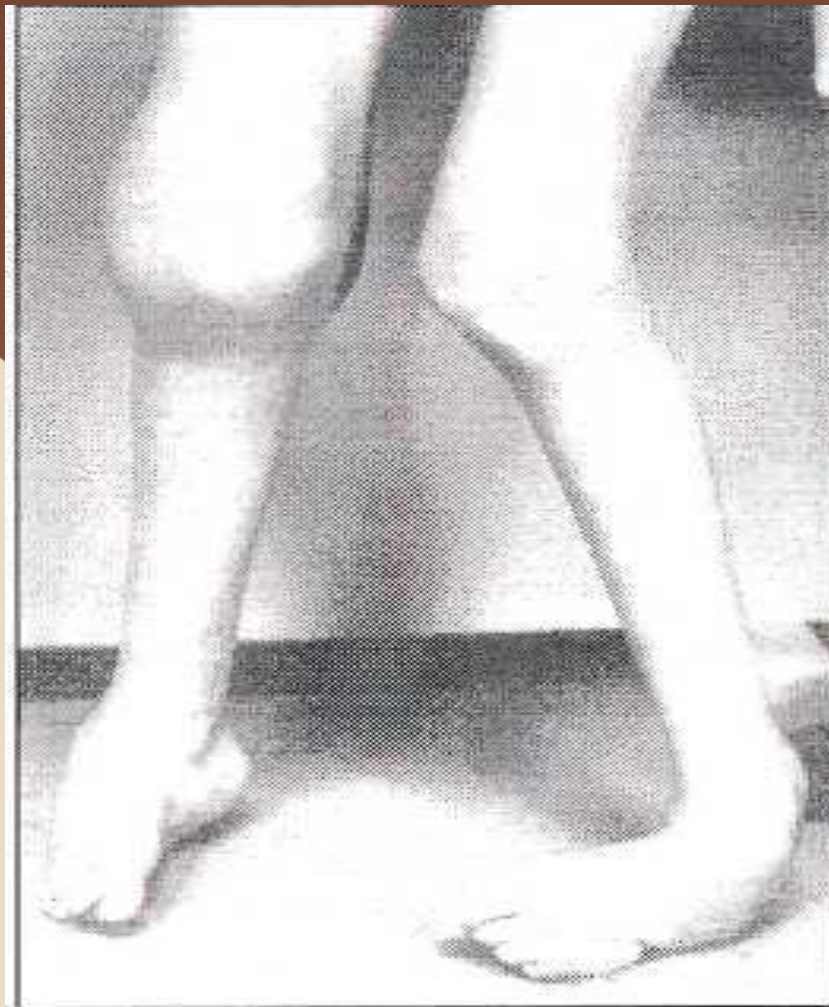
Осложнения гемофилии

- Хроническая геморрагическо-деструктивная остеоартропатия крупных суставов
- Острая и хроническая постгеморрагические анемии
- Инфицирование гематом
- Формирование псевдоопухолей («кровяные» кисты)
- Синдром сдавления сосудов и нервных сплетений обширными гематомами
- Инфицирование гемотрансмиссивными инфекциями (гепатиты, ВИЧ, цитомегаловирус)
- Вторичный ревматоидный синдром с поражением мелких суставов кистей

Коленный сустав у больного с тяжелой формой гемофилии А (гемофильная артропатия и эрозия хряща)



Мальчик с тяжелой гемофилией



Диагностика гемофилии

- Наследственный геморрагический анамнез
- Гематомный тип кровоточивости
- Удлинение времени свертывания крови (АЧТВ - тест)
- Нормальное протромбиновое и тромбиновое время
- Нормальное время кровотечения, нормальная ристомин-агрегация тромбоцитов
- Коррекционные пробы со старой сывороткой, BaSO_4 - плазмой в АЧТВ- тесте
- Определение количества и активности дефицитных факторов (VIII ф., IX ф.). В норме концентрация фактора VIII составляет 150 нг/мл, а ф. IX - 3-5 мкг/мл, активность факторов VIII и IX - 50-250%

Выявление носителей гена гемофилии

- ⊙ Анализ родословной в сочетании с исследованием соотношения коагулянтной активности ф. VIII, ф. IX и ф. Виллебранда
- ⊙ Анализ ДНК (генотипа) клеток у носителей, пациентов и плода

Аntenатальная диагностика гемофилии:

- определение генотипа клеток биопсированного ворсинчатого хориона на 9-й - 11-й неделе беременности;
- или анализ ДНК клеток плода методом пункции плодного пузыря на 12-й - 15-й неделе беременности
- определение содержания ф. VIII или ф. IX в образцах пуповинной крови плода на 19-й - 20 -й неделе беременности

Заместительное лечение гемофилии (1)

- ⊙ Для достижения гемостаза (при гематомах в мягкие ткани, гемартрозах, луночных кровотечениях, кровотечениях из порезов мягких тканей) активность дефицитных факторов в крови обычно доводится до 15-50% от нормы
- ⊙ В случаях более тяжелых кровотечений или для обеспечения хирургических операций активность ф. VIII или ф. IX повышается до 50-100 % от нормы

Заместительное лечение гемофилии (2)

○ Гемофилия А:

- Концентраты фактора VIII разной степени очистки (иммунат, гемофил М, когенат, октанат, Козйт-DVI, Козйт-HP и др.)
- Криопреципитат
- Свежезамороженная плазма
- Десмопрессин (синтетический аналог вазопрессина) – эмозинт, октостим
- Антифибринолитические средства (ε-аминокапроновая кислота, трансаминовая кислота)
- Ново-Сэвэн (рекомбинантный фактор VIIa) 90-120 мкг/кг в/в

— Гемофилия В:

- Концентраты фактора IX (иммунин, мононин и др.)
- Свежезамороженная плазма, нативная плазма
- Антифибринолитические средства
- Ново-Сэвэн (рекомбинантный фактор VIIa) 90-120 мкг/кг в/в

Заместительное лечение

(3) гемофилия А (дозы)

- Каждая единица фактора VIII на килограмм массы тела, введенная внутривенно, повышает уровень ф. VIII в плазме на 2%. Период полураспада в циркуляции – 8-12 часов

Расчет дозы: вес (кг) x процент желаемого уровня ф. VIII x 0,5

- Криопреципитат (15-20 ед/кг/сут)
- Десмопрессин – 0,3 мкг/кг в 30-50 мл физ. раствора в течение 15-30 минут, внутривенно 2-3 раза в сут.
- ε – аминокaproновая кислота – 50-100 мг/кг каждые 4-6 часов в течение 7-10 дней (максимум 24 г в сутки)
- Трансаминовая кислота (циклокапрон) 25 мг/кг внутрь каждые 8 часов, в течение 10 дней

Заместительное лечение (4) гемофилия В (дозы)

- Каждая единица фактора IX на килограмм массы тела, введенная внутривенно, повышает уровень ф. VIII в плазме на 1%. Период полураспада в циркуляции – 24-28 часов.

Расчет дозы: вес (кг) x желаемый уровень ф. IX

- Свежезамороженная плазма, нативная плазма
(15-20 мл/кг/сут)

Терапия кровотечений при тяжелой форме гемофилии А

(обширная гематома, забрюшинное, желудочно-кишечное и внутричерепное кровотечения)

Желаемая концентрация фактора VIII после инфузии	50 – 100 % вначале, затем 20 – 40 %
Продолжительность лечения	7 – 14 дней выздоровления
Доза фактора VIII	50 – 70 МЕ/кг массы через 6 часов, затем около 20 МЕ/кг через 6 – 8 часов

Принципы заместительной терапии во время хирургической операции у больных с тяжелыми формами гемофилии А и В

	Гемофилия А		Гемофилия В	
	тяжелая операция	легкая операция	тяжелая операция	легкая операция
День операции				
Желаемый уровень (% VIII:C/IX:C)	50-150	40-50	50-150	40-50
Первоначальная доза (VIII/IX ME/kg)	50-60	25-40	60-70	30-40
Поддерживающая доза (VIII/IX ME/kg)	25-30	20-30	30-40	20-30
Интервал (час)	4-6	4-8	8-12	8-12
Дни 2 - 7-й после операции				
Желаемый уровень (% VIII:C/IX:C)	40-60	30-50	40-60	30-50
Поддерживающая доза (VIII/IX ME/kg)	20-40	15-20	30-40	15-20
Интервал (час)	4-8	6-12	12-24	24
День 8-й после операции				
Желаемый уровень (% VIII:C/IX:C)	15-25		15-25	
Поддерживающая доза (VIII/IX ME/kg)	10-15		10-20	
Интервал (час)	12-24		24-48	

Профилактика геморрагий

- Диспансеризация больных
- Выбор определенного образа жизни, профессии и места работы
- Уменьшение вероятности травм

Профилактическое лечение больных гемофилией (1)

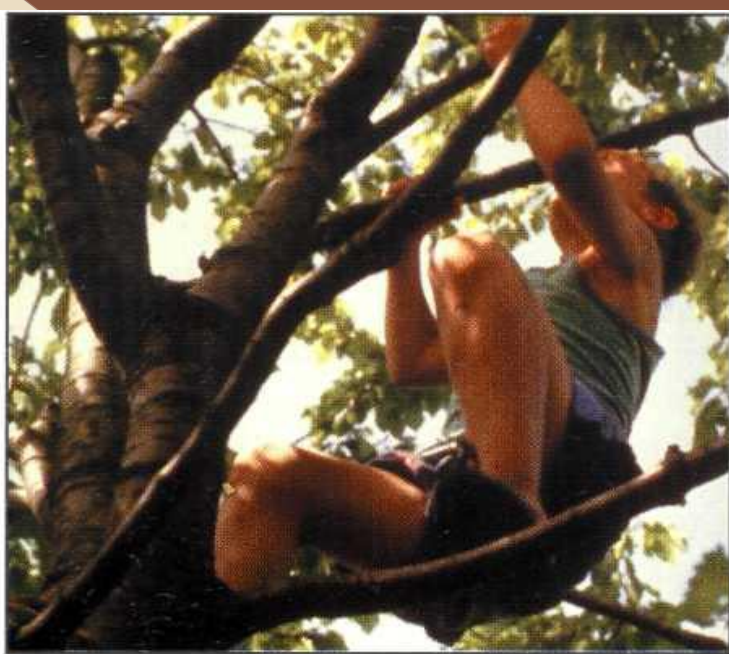
В тяжелых и среднетяжелых случаях систематическое профилактическое лечение с целью предупреждения нарушений опорно-двигательного аппарата, геморрагий и обеспечения качества жизни начинается между 1-м и 2-м годами жизни больного или после 1-ого эпизода гемартроза

Профилактическое лечение больных гемофилией (2)

- Доза концентрата **VIII фактора** при гемофилии А – 20-50 МЕ/кг через день или 3 раза в неделю
- Доза концентрата **IX фактора** при гемофилии В – 20-50 МЕ/кг через 2 дня или 2 раза в неделю
- Продолжительность такого лечения – до 18 лет (по показаниям – всю жизнь).
- Использование постоянного катетера в верхней поллой вене(например, шведской системы «Порт-А-Кат»)



Профилактическое лечение больных гемофилией



Литература

1. Абдулкадыров К.М Гематология 2004 г стр 381-383.
- 2.2.http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30559751
- 3.<http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4085>
- 4.medicaltravel.ru/articles/204-gennaya-terapiya-ge-mofilii.html
- 5. [Guidelines Russian.pdf](#)