

Гемофиллии



Выполнила: Касымхан Бибинур 433 ОМ
Проверила: Кабибулатова А.Э.



Гемофилия - наследственное, сцепленное с X хромосомой, заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII (FVIII) (при гемофилии А) или фактор IX (FIX) (при гемофилии В). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, сцеплено с X-хромосомой. Это определяет преимущественное возникновение болезни у лиц мужского пола, а носительство — у лиц женского пола.

Классификация:



снижение активности фактора VIII- гемофилия А; (1 на 5 тыс. новорожденных мальчиков) 80%

снижение активности фактора IX-гемофилия В (1 на 30 тыс) 20%

Классификация гемофилии по степени тяжести:

Степень тяжести	Уровень фактора свертывания крови
Тяжелая	менее 1% от нормы
Средняя	1-5% от нормы
Легкая	5-40% от нормы

Тип наследования рецессивный, сцепленный с полом



Механизм наследования гемофилии



Гемофилия поражает только мужчин, а женщины выступают носителями. У мужчин с гемофилией дочь всегда является носителем, а сын всегда будет без гемофилии.

Пять типов кровоточивости (баркаган З.С., 1975,1980):



- 1) гематомный** с болезненными напряженными кровоизлияниями как в мягкие ткани, так и в суставы, выраженной патологией опорно-двигательного аппарата - типичен для гемофилии А и В;
- 2) петехиально-пятнистый (синячковый)** - характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий и некоторых нарушений свертываемости крови (исключительно редких) - гипо- и дисфибриногенемий, наследственного дефицита факторов X и II, иногда VII;
- 3) смешанный синячково-гематомный** - характеризуется сочетанием петехиально-пятнистой кровоточивости с появлением отдельных больших гематом (забрюшинных, в стенке кишечника и т.д.) при отсутствии поражений суставов и костей (отличие от гематомного типа) либо с единичными геморрагиями в суставы: синяки могут быть обширными и болезненными. Такой тип кровоточивости наблюдается при тяжелом дефиците факторов протромбинового комплекса и фактора XIII, болезни Виллебранда, ДВС-синдроме, передозировке антикоагулянтов и тромболитиков, при появлении в крови иммунных ингибиторов факторов VIII или IX;



4) васкулитно - пурпурный тип характеризуется геморрагиями в виде сыпи или эритемы (на воспалительной основе), возможно присоединение нефрита и кишечных кровотечений; наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах, легко трансформируется в ДВС- синдром (разграничение представляет большие трудности);

5) ангиоматозный тип наблюдается при телеангиэктазах, ангиомах, артериовенозных шунтах, характеризуется упорными строго локализованными и привязанными к локальной сосудистой патологии геморрагиями.

Клиническая картина



Самыми ранними признаками заболевания могут быть кровотечения из перевязанной пуповины у новорождённых, кефалогематома, кровоизлияния под кожу. На первом году жизни у детей, страдающих гемофилией, кровотечение может возникнуть во время прорезывания зубов. Заболевание чаще выявляют после года, когда ребёнок начинает ходить, становится более активным, в связи с чем возрастает риск травматизации.



**Гематома у
новорожденного
ребенка**



**Гематома у ребенка
после выполнения
инъекции**



Гематомы - кровоизлияния в подкожную область (по типу синяков, экхимозов), мышечные ткани, наиболее часто локализуются в области мышц, несущих на себе наибольшую статическую нагрузку (подвздошно-поясничная, четырехглавая мышца бедра, трехглавая мышца голени); гематомы в местах инъекций (поствакцинальные, манипуляционные)







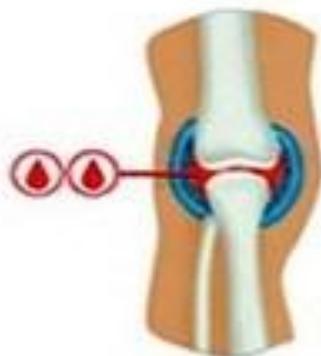
Гемартроз - кровоизлияние в суставы. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом, обусловленным повышением внутрисуставного давления. Сустав увеличен в объеме, кожа над ним гиперемирована и горячая на ощупь. При больших кровоизлияниях может определяться флюктуация. Если гемартроз возник после травмы, нужно исключить дополнительные повреждения (внутрисуставной перелом, отрыв мышечка, ущемление тканей).



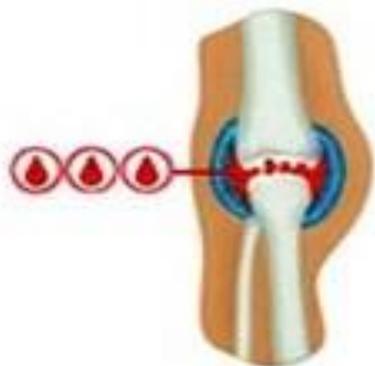
Стадии гемартроза коленного сустава



Вспучивание
Покалывание
Жар



Отечность
Боль
Жар



Мягкость при пальпации
Отек
Атрофия мышц
Чувство скованности по утрам
Хронические боли
Ограничение движения



Гематурия - наличие крови в моче. Может возникать спонтанно или в связи с травмами поясничной области. Гематурия может сопровождаться дизурическими явлениями, приступами почечной колики, обусловленными образованием сгустков крови в мочевыводящих путях. На основании исследования почек у больных гемофилией могут быть обнаружены такие нефрологические нарушения, как почечный капиллярный некроз, гидронефроз, пиелонефрит.

Кровоизлияния в головной и спинной мозг и их оболочки - возникают в связи с травмой. В отдельных случаях причиной таких кровоизлияний может быть гипертонический криз или прием препаратов, значительно нарушающих гемостатическую функцию тромбоцитов (ацетилсалициловая кислота, бутадион и др.). Проявляются симптоматикой, характерной для нарушения мозгового кровообращения.

Кровотечения при экстракции зубов - «Отсроченные» кровотечения

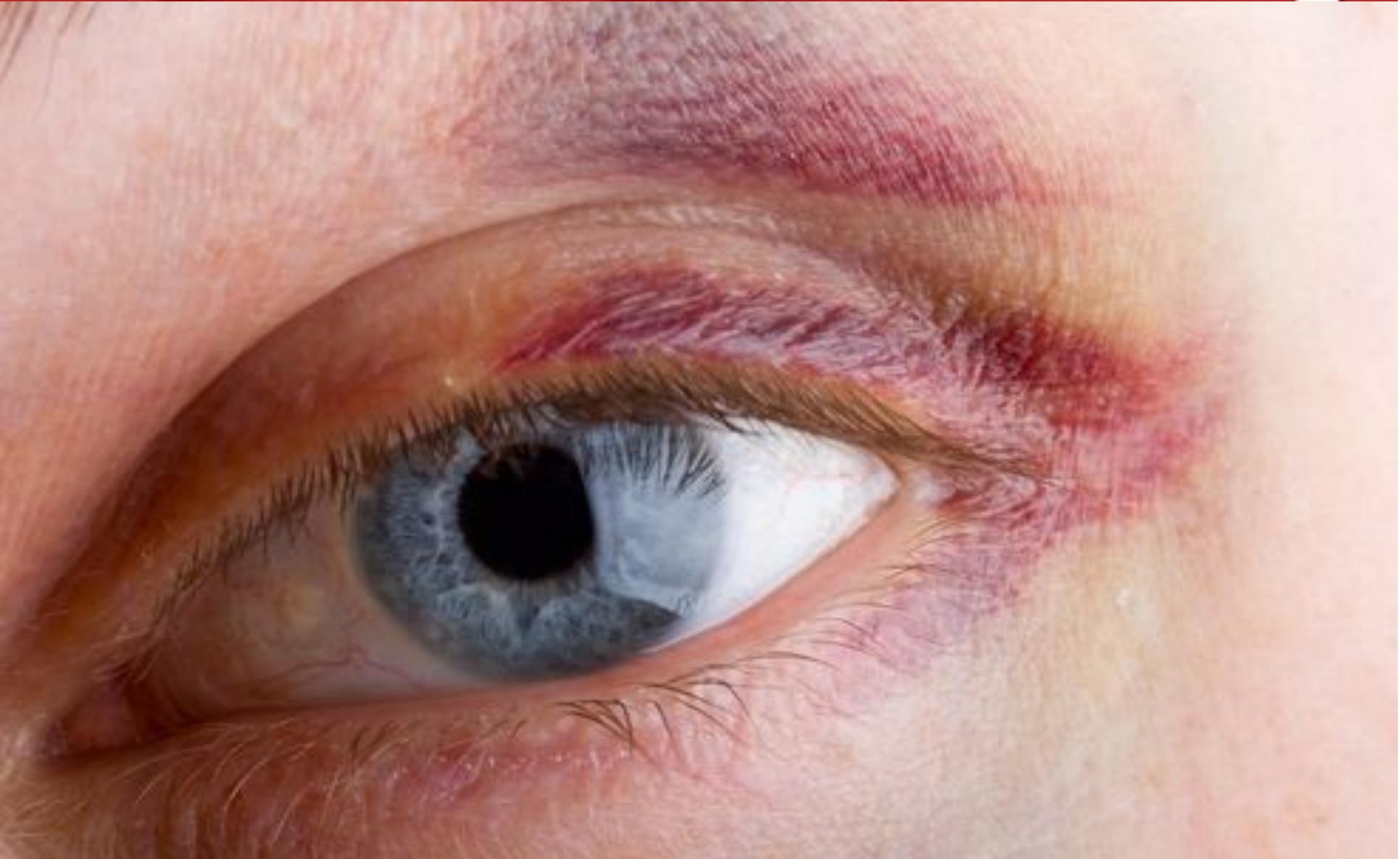


Желудочно – кишечные кровотечения - кровоизлияния из сосудов желудочно – кишечного тракта. Характеризуются появлением гематомезиса - рвоты в виде «кофейной гущей», меленой. Профузные желудочно- кишечные кровотечения при гемофилии могут быть спонтанными. Они могут быть вызваны приемом ацетилсалициловой кислоты, других нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, источником кровотечения являются латентные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, также эрозивные гастриты, геморроидальные узлы.

Кровоизлияния в брыжейку и сальник - могут имитировать острое хирургическое заболевание органов брюшной полости (острый аппендицит, кишечную непроходимость и др.) и сопровождаются соответствующими симптомами.











Участки кровоизлияний при гемофилии [1]

Серьезные	Суставы
	Мышцы
	Слизистые носа, рта, десен, мочевого тракта
Жизненноугрожающие	Внутричерепные
	Шея/горло
	Желудочно – кишечный тракт

Лабораторные исследования:



ОАК: определяется анемия при значительных или рецидивирующих кровотечениях; количество тромбоцитов находится в пределах референтных величин и нет явных причин дисфункции тромбоцитов; при отсутствии кровотечений, достаточном уровне фактора свертывания в крови, в общем анализе крови может не определяться никаких патологических изменений.

Общий анализ мочи (выявляются признаки гематурии: содержание эритроцитов, белка); **тест генерации тромбина** определяет индивидуальный режим подбора вида препарата, дозы, режима введения.

Коагулограмма: определяется удлинение активированного частичного тромбопластинового времени при нормальных показателях протромбинового времени, тромбинового времени. Снижение активности фактора свертывания крови VIII/IX ниже 50%, при нормальной активности и свойствах фактора Виллебранда; дополнительно для исключения ингибиторной формы проводят тест на наличие ингибирующих антител (IgG) к факторам свертывания VIII или IX. Определение ингибирующих антител (IgG) в крови пациента расценивается как наличие осложнения в виде ингибиторной формы гемофилии.

Группа крови и резус фактор (определяется каждый раз при госпитализации и острых кровотечениях при намерении применить трансфузионную терапию компонентами крови (свежезамороженной плазмы и криопреципитата), при хирургических вмешательствах.



Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛаТ, АСаТ, глюкоза);

ИФА на маркеры вирусных гепатитов (при постановке диагноза и, при гемотрансфузиях согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии)

ПЦР на маркеры гепатитов В и С при положительных тестах ИФА на маркеры вирусных гепатитов (согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии);

ИФА на маркеры ВИЧ (раз в год и после гемотрансфузий и хирургических вмешательств согласно соответствующим и нормативно – правовым актам в области трансфузиологии);

Генетические исследования крови. Анализ мутаций на основе ДНК для определения специфических мутаций

Бактериологическое исследование биологического материала; данный вид исследования следует проводить для идентификации возбудителя инфекции.

Сывороточное железо, ферритин; выполняется с целью выявления постгеморрагической и/или иной сидеропении и назначения адекватной заместительной ферротерапии.

Определение активности фактора виллебранда для проведения дифференциальной диагностики.

- **тест восстановления (recovery)** высчитывается математически. Измеряется в абсолютных цифрах и/ или процентах. Методика применяется при оценке эффективности ИИТ терапии, при отсутствии эффекта от проводимой терапии факторами свертывания крови, индивидуальном подборе терапии.

Формула расчета при измерении абсолютными цифрами

$$R = ((L-P)*M)/Y$$

где

R - recovery

Y – *доза введенного фактора свертывания крови (МЕ);*

M - *масса тела больного, (кг);*

L - *процент полученного уровня фактора в плазме пациента (%);*

P - *исходный уровень фактора у больного до введения препарата (%).*

При этом если уровень R находится в пределах 1,75 – 2, тест восстановления считается положительным, лечение адекватным.

Формула расчета при измерении в %

$$R = (P * 100)/L$$

где

R – recovery, %

L - *процент ;желаемого уровня фактора в плазме пациента (%) (см таблицу 5);*

P - *полученный уровень фактора у больного после введения препарата (%).*

При этом если уровень R находится в пределах 60 – 100%, тест восстановления считается положительным, лечение адекватным.

Инструментальные исследования:



- **ФГДС:** обнаружение источника кровотечения, признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный);
- **ЭКГ:** для определения степени поражения миокарда;
- **УЗИ органов брюшной полости** (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, почек) – выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- **Рентгенография органов грудной клетки** выявление возможных гематом, псевдоопухолей;
- **УЗИ суставов, мягких тканей** определение органических изменений костных структур сустава и околосуставных тканей, в том числе синовиальной дистрофии, при артропатии обнаружение сужение хрящевого пространства, наличия поверхностных эрозий, субхондральных кист, ангулярных деформаций;
- **Компьютерная томография, Магнитно-резонансная томография** выявление возможных гематом, гемартрозов, псевдоопухолей, синовиальной дистрофии, итд
- **Эхокардиография:** определение возможных очагов кровоизлияния;
- **Бронхоскопия:** обнаружение источника кровотечения;
- **Колоноскопия:** обнаружение источника кровотечения;
- **Обзорный снимок органов брюшной полости и малого таза:** обнаружение источника кровотечения.
- **Рентгенография суставов:**

Ингибиторная гемофилия



- это появление аллоантител к антигемофильному глобулину, нарушающих его прокоагулянтную активность и поэтому их называют ингибиторными или ингибитором коагуляционного фактора VIII. Появление таких антител есть тяжелым осложнением гемофилии А. частота ингибиторной формы гемофилии колеблется от 7 до 12%, а при очень тяжелой гемофилии - до 35%. Ингибитор чаще возникает у детей в возрасте 7-10 лет

Кровотечения становятся профузными, сочетанными, развивается тяжелая степень артропатии, приводящая к ранней инвалидности.

Лечение



При кровотечениях, угрожающих жизни, или необходимости хирургического вмешательства обычно используют свиной фактор свертывания крови VIII, активированные препараты протромбинового комплекса : антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба) и эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен) .

Свиной фактор свертывания крови применяют при высоком титре ингибиторов в крови (от 10 до 50 ВЕ и выше). У 40% пациентов через 1-2 нед лечения возникает ингибитор к свиному фактору VIII. Лечение начинают с дозы 100 МЕ/кг (2-3 раза/сут в течение 5-7 дней), которую при необходимости увеличивают. Для профилактики аллергических реакций и тромбоцитопении обязательно выполнение премедикации гидрокортизоном .



Концентраты протромбинового комплекса (КПК) и активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК) обеспечивают гемостаз в обход действия фактора VIII/IX. В их состав входят факторы VII и X в активированном виде, что значительно повышает эффективность лечения. Антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба) вводят в дозе 40-50 МЕ/кг (максимальная разовая доза - 100 ед/кг) каждые 8-12 ч.

Эптаког альфа [активированный] (НовоСэвен) образует комплекс с тканевым фактором и активирует факторы IX или X. Препарат вводят каждые 2 ч. Дозы от 50 мкг/кг (при титре ингибитора менее 10 ВЕ/мл) и 100 мкг/кг (при титре 10-50 ВЕ/мл) до 200 мкг/кг (при титре более 100 ВЕ/мл). В комбинации с ним, как и с антиингибиторным коагулянтным комплексом (Фейба), назначают антифибринолитические средства. Превышение доз антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба) и эптакога альфа [активированного] (НовоСэвен) приводит к тромботическим побочным реакциям.

В комплексном лечении ингибиторных форм гемофилии возможно применение плазмафереза. После удаления ингибитора пациенту вводят концентрат фактора свертывания крови VIII в дозе 10000-15000 МЕ. Применяют различные виды иммуносупрессии: ГК, иммунодепрессанты.

Выработка иммунологической толерантности:

- I. По боннскому протоколу. В первый период вводят фактор свертывания крови VIII по 100 МЕ/кг и антиингибиторный коагулянтный комплекс (Фейба) по 40-60 МЕ/кг 2 раза в сутки ежедневно до снижения уровня ингибитора до 1 ВЕ/мл.

Во второй период фактор свертывания крови VIII вводят по 150 МЕ/кг 2 раза в сутки до полного исчезновения ингибитора. В дальнейшем большинство пациентов возвращают к профилактическому лечению.

- II. Высокодозное лечение по протоколу Мальме. Лечение назначают пациентам с титром ингибитора более 10 ВЕ/кг. Проводят экстракорпоральную абсорбцию антител с одновременным введением циклофосфамида (циклофосфана) по 12-15 мг/кг внутривенно в первые 2 сут, а затем по 2-3 мг/кг применяют внутрь с 3 по 10 сут. Первоначальную дозу фактора свертывания крови VIII рассчитывают так, чтобы полностью нейтрализовать оставшийся в циркуляции ингибитор и повысить уровень фактора свертывания крови VIII более чем на 40%. Затем фактор свертывания крови VIII вводят повторно, 2-3 раза/сут, чтобы его уровень в крови сохранялся в пределах 30-80%. Кроме этого, сразу после первого применения препарата пациенту внутривенно вводят иммуноглобулин человека нормальный (габриглобин-IgG) в дозе 2,5-5 г в 1-е сутки или 0,4 г/кг в сутки в течение 5 сут.

Лечение с использованием промежуточных доз препаратов фактора VIII включает их ежедневное введение в дозе 50 МЕ/кг.

Применение низких доз фактора свертывания крови VIII предполагает первичное введение его в высокой дозе для нейтрализации ингибитора. В дальнейшем фактор вводят по 25 МЕ/кг каждые 12 ч на протяжении 1-2 нед ежедневно, далее - через день. Протокол применяют при угрожающих жизни кровотечениях и хирургических вмешательствах.



- Лечение по требованию
- Профилактическое лечение.

Целью лечения «по требованию» является остановка возникших кровоизлияний или кровотечений. Иными словами данное лечение проводится при остро возникших геморрагических состояниях.

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии А:

при тяжелой форме:	$Y = M \times L \times 0,5$
при средней тяжести и легкой форме	$Y = M \times (L-P) \times 0,5$

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии В

при тяжелой форме	$Y = M \times L \times 1,2$
при средней тяжести и легкой форме	$Y = M \times (L-P) \times 1,2$

где

Y - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ);

M - масса тела больного, кг;

L - процент желаемого уровня фактора в плазме пациента (см таблицу 5 «Процент желаемого уровня фактора и длительность терапии геморрагического эпизода»);

P - исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения)



Группа: Препараты, получаемые из крови, плазмозаменяющие средства и средства для парентерального питания (Препараты, получаемые из крови)

фактор свертывания крови VIII, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);

фактор свертывания крови IX, порошок Лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);

октоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);

мороктоког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии А);

нонаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при гемофилии В);

эптаког альфа, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В);

Антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе (при ингибиторной форме гемофилии А или В)



Группа Антисептики:

хлоргексидин 0,05 – раствор для наружного применения;
этанол раствор 70, 90 %;
повидон – йод раствор для наружного применения;
перекись водорода раствор 3 %;
йод раствор спиртовой 5 %.

Для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса:

натрий уксуснокислый, натрия хлорид;
калия хлорид раствор для инфузий;
декстроза 5% –раствор для инфузии;
натрия хлорид 0,9% –раствор для инфузии;
калия хлорид 7,5% –раствор для инъекции в ампулах;
декстроза 10%- раствор для инфузии.

Спазмолитические лекарственные средства: дротаверин таблетки;

Группа Опиоидные анальгетики:

трамадол таблетки; или
морфин 1% –раствор для инъекции.



Антифибринолитические препараты и гемостатические препараты:

транексамовая кислота, раствор для инъекций; или
транексамовая кислота таблетки.

Группа Нестероидные противовоспалительные препараты:

целекоксиб, капсула; или
мелоксикам таблетка; или
парацетамол, таблетка; или
нимесулид таблетка.

Группа Препараты моноклональных антител:

ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора для инфузии.

Группа Противотуберкулезные лекарственные средства:

рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций







