



Что такое гемофилия?

Издано **Всемирной федерацией гемофилии** (ВФГ) © World Federation of Hemophilia, 2023 г.

ВФГ приветствует перевод и распространение своих публикаций в образовательных целях некоммерческими организациями, занятыми в сфере гемофилии/коагулопатий.

Для получения разрешения на перепечатку, распространение или перевод данной публикации просим связаться с нашим отделом «Исследования и образование».

Данная публикация доступна в формате PDF на сайте ВФГ: www.wfh.org. Можно также заказать печатные экземпляры через сайт ВФГ или, написав по указанному ниже адресу:

Всемирная федерация гемофилии
1425 René Lévesque Boulevard West,
Suite 1200, Montréal,
Québec H3G 1T7, CANADA

Всемирная федерация гемофилии не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретных методов лечения тем или иным пациентам. ВФГ никоим образом явно или косвенно не удостоверяет правильность лекарственных доз или других лечебных рекомендаций, приведенных в данной публикации. По этой причине перед применением любого из препаратов, упомянутых в данной публикации, настоятельно рекомендуем обратиться за советом к медицинскому специалисту и/или ознакомиться с печатными инструкциями фармацевтических компаний. Всемирная федерация гемофилии не выступает в поддержку отдельных лекарственных препаратов или производителей, и какое-либо упоминание названия препарата не является одобрением со стороны ВФГ.

тел.: (514) 875-7944
факс: (514) 875-8916
эл. почта: wfh@wfh.org
www.wfh.org

Содержание

Что такое гемофилия?	2	Каким образом диагностируется гемофилия?	7
Как возникает заболевание гемофилией?	2	Как лечить гемофилию?	8
Каким образом происходит наследование гемофилии?	3	Когда следует проводить лечение?	10
Насколько тяжелым заболеванием является гемофилия?	4	Когда лечение, возможно, не потребуется?	11
Каковы симптомы гемофилии?	5	Людам с гемофилией важно помнить следующее	12
В каких местах кровотечения случаются чаще всего?	6		

Что такое гемофилия?

Гемофилия — это болезнь кровотечений. У людей с гемофилией кровь течет не быстрее, чем обычно, но кровотечения длятся дольше, потому что в их крови недостаточно определенных факторов свертывания. Фактор свертывания крови — это белок крови, регулирующий процесс кровотечения.

Гемофилия считается редким заболеванием. Наиболее распространенный ее тип — *гемофилия А*. В этом случае в крови недостаточно фактора свертывания VIII (фактор восемь). На каждые 100 000 мужчин примерно 21 болен гемофилией А. Менее распространенный тип заболевания называется *гемофилия В*. У людей, страдающих гемофилией В, в крови недостаточно фактора свертывания IX (фактор девять). Из 100 000 мужчин четыре человека имеют гемофилию В. Но для людей с гемофилией А и В течение заболевания одинаково: кровотечение у них длится дольше, чем обычно.

В течение многих лет люди считали, что симптомы гемофилии, такие как кровотечение в целом и особенно кровотечение в суставы, могут быть только у мужчин и мальчиков (или юношей), и что женщины, «несущие» ген гемофилии, сами не испытывают симптомов кровотечения. Теперь мы знаем, что многие женщины и девочки действительно испытывают симптомы гемофилии.

Как возникает заболевание гемофилией?

Люди уже рождаются с этим заболеванием. Ею нельзя заразиться как простудой.

Гемофилия — наследственное заболевание, которое передается от родителей к детям на генетическом уровне. Гены содержат информацию о том, как будут развиваться клетки организма по мере взросления человека. Так, например, именно гены ответственны за цвет волос или глаз.

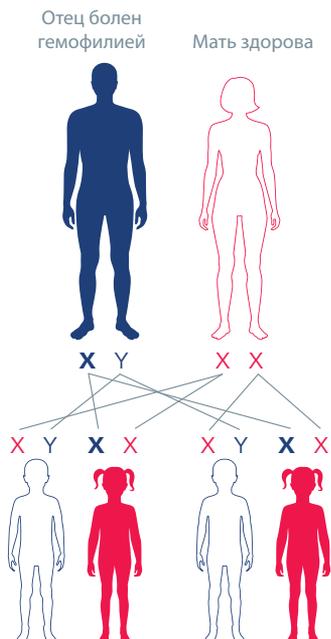
Каким образом происходит наследование гемофилии?

Ген гемофилии передается от родителей к детям. Гены гемофилии А и В расположены в X-хромосоме, и поэтому гемофилию называют X-сцепленным заболеванием.

Все дочери отца, больного гемофилией, унаследуют его измененную копию X-хромосомы. Ни один из сыновей не пострадает, поскольку они наследуют свою единственную X-хромосому от матери (рис. 1А).

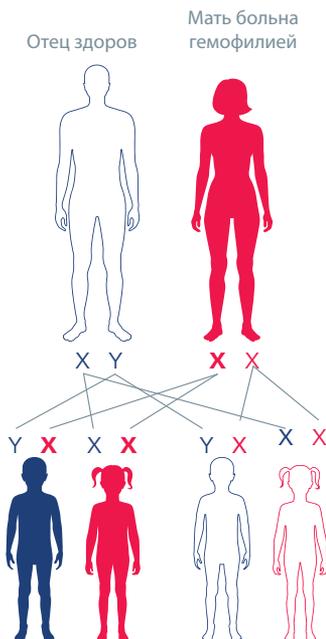
Матери с одним нормальным и одним измененным геном имеют 50% вероятность передачи измененного гена каждому ребенку (рис. 1В). Мальчики, унаследовавшие измененный ген от матери, будут болеть гемофилией; девочки, унаследовавшие измененный ген от матери, также будут иметь нормальную копию от отца. В среднем у женщин с геном гемофилии количество фактора свертывания крови составляет около 50% от нормы, но у некоторых уровень фактора свертывания крови намного ниже, и у них могут проявляться признаки гемофилии. По оценкам, на каждого мужчину, больного гемофилией, приходится в среднем три родственницы.

РИС 1А



Все дочери отца, больного гемофилией, унаследуют его измененную копию X-хромосомы. Ни один из сыновей не пострадает, поскольку они наследуют свою единственную X-хромосому от матери.

РИС 1В



Матери с одним нормальным и одним измененным геном имеют 50% вероятность передачи измененного гена каждому ребенку. Мальчики, унаследовавшие измененный ген от матери, будут болеть гемофилией; девочки, унаследовавшие измененный ген от матери, также будут иметь нормальную копию от отца.

Иногда гемофилия может возникать у людей, в семейном анамнезе которых ее раньше не было, например из-за спонтанных генетических мутаций. В этих случаях болезнь вызвана изменением собственных генов человека.

В редких случаях гемофилия может развиваться в более позднем возрасте. Это так называемая **приобретенная гемофилия** — аутоиммунное заболевание, а не наследственное нарушение свертываемости крови. В большинстве таких случаев речь идет о людях среднего или пожилого возраста, а также молодых женщинах, которые недавно родили ребенка или находятся на поздних сроках беременности. Это состояние не передается по наследству и часто проходит при соответствующем лечении.

Насколько тяжелым заболеванием является гемофилия?

Под *тяжестью* заболевания подразумевается то, насколько серьезно протекает болезнь. По форме тяжести различают три степени гемофилии, обусловленные уровнем фактора свертывания крови, который измеряется в процентах от нормальной активности фактора в крови или в количестве международных единиц (МЕ) на миллилитр (мл) цельной крови. Нормальный диапазон факторов свертывания VIII или IX в крови составляет от 40 до 150 %. Людям с уровнем активности фактора менее 40 % диагностируют гемофилию (см. таблицу 1). Тем не менее у некоторых людей характер кровотечений не соотносится с установленным уровнем активности фактора. В этих случаях при принятии решения о вариантах лечения фенотип заболевания (симптомы кровотечения) более важен, чем уровень активности фактора.

ТАБЛИЦА 1

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	УРОВЕНЬ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ	КРОВОТЕЧЕНИЯ
Гемофилия легкой формы	От 5 до < 40 % от нормального уровня (или 0,05–0,40 МЕ/мл)	<ul style="list-style-type: none">• Возможны длительные кровотечения после значительных травм, хирургических операций или удаления зубов.• При отсутствии травм кровотечения возникают редко (кровотечения без причины редки).
Гемофилия средней формы	От 1 до 5 % от нормального уровня (или 0,01–0,05 МЕ/мл)	<ul style="list-style-type: none">• Возможны длительные кровотечения после травм, хирургических операций или лечения зубов.• Кровотечения иногда возникают без видимой причины (периодические спонтанные кровотечения).
Гемофилия тяжелой формы	< 1 % от нормального уровня (или 0,01 МЕ/мл)	<ul style="list-style-type: none">• Кровоизлияния в суставы и мышцы.• Кровотечения иногда возникают без причины (спонтанные кровотечения).

* На основании материалов таблицы 2-1 руководства WFH по лечению гемофилии, 3-е издание.

Каковы симптомы гемофилии?

Симптомы гемофилии типов А и В одинаковы. Среди них:

- легко появляющиеся синяки;
- кровоизлияния в мышцы и суставы, особенно колени, локти и голеностопный сустав;
- спонтанное кровотечение (внезапное внутреннее кровотечение без очевидной причины);
- длительное кровотечение в случае пореза, удаления зуба или операции;
- длительное кровотечение после несчастного случая, особенно в случае травм головы.

Кровоизлияние в сустав или мышцу вызывает:

- ноющую боль или онемение;
- отек и жжение;
- острую боль и ограничение подвижности;
- сложности в движении сустава или мышцы.

Примерно у одной трети женщин с гемофилией уровень фактора свертывания крови составляет менее 60% от нормы, и у них могут наблюдаться аномальные кровотечения. В большинстве случаев они испытывают симптомы, схожие с теми, которые наблюдаются у мужчин с легкой формой гемофилии, а также некоторые специфические для женщин, такие как длительные или обильные менструальные кровотечения, а также повышенная вероятность послеродовых кровотечений после родов.



В каких местах кровотечения случаются чаще всего?

Кровотечения чаще всего происходят внутри следующих суставов или мышц.



ТАБЛИЦА 2. Места возникновения кровотечений при гемофилии

СЕРЬЕЗНОЕ СОСТОЯНИЕ

- Суставы (гемартроз).
- Мышцы, особенно глубокие отделы (подвздошно-поясничная, икроножная, предплечья).
- Слизистые оболочки рта, носа и органов мочеполовой системы.

УГРОЗА ДЛЯ ЖИЗНИ

- Внутричерепное кровотечение.
- Шея/горло.
- Желудочно-кишечное кровотечение.

* На основании материалов таблицы 2-2 руководства WFH по лечению гемофилии, 3-е издание.

У больных гемофилией могут возникать внутренние и наружные кровотечения. В большинстве случаев при гемофилии происходят внутренние кровоизлияния в мышцы или суставы. Чаще всего поражаются голеностопные суставы, колени и локти. Внутримышечные кровотечения в большинстве случаев затрагивают мышцы плеча и предплечья, подвздошно-поясничную группу мышц (сгибатели бедра), мышцы бедра и голени.

Многочисленные кровоизлияния в один и тот же сустав могут стать причиной воспаления и болей. Повторяющееся кровотечение может спровоцировать возникновение других проблем, например артрита, вызывая боль и затрудняя ходьбу или выполнение простых действий. При этом — в отличие от некоторых видов артрита — суставы кистей рук при гемофилии обычно не поражаются.

У новорожденных и детей раннего возраста с тяжелой формой гемофилии наиболее частыми видами кровотечений являются:

- кровоизлияния в мягкие ткани (например, мышцы);
- кровотечения после медицинских процедур (например, обрезания или пяточного теста новорожденных);
- кровотечения из носа, рта или головы.

Поскольку большинство кровотечений происходит, когда больной находится вне центров лечения гемофилии, важно, чтобы и больные, и лица, осуществляющие уход за ними, были проинформированы:

- о принципах выявления кровотечений и лечения болезней;
- принципах заботы о себе и самопомощи при гемофилии;
- потенциальных рисках и осложнениях кровотечений.

Каким образом диагностируется гемофилия?

Гемофилия диагностируется путем взятия образца крови и измерения уровня активности фактора свертывания в крови. Гемофилия А диагностируется путем определения уровня активности фактора VIII. Гемофилия В диагностируется путем измерения уровня активности фактора IX.

Пrenатальную диагностику можно провести, взяв небольшой образец из плодной части плаценты (биопсия ворсин хориона) на ранних сроках беременности или кровь у плода (амниоцентез на поздних сроках беременности) на более поздних сроках. Также может быть выполнен анализ пуповинной крови.

Анализы проводятся в центрах лечения гемофилии.



Как лечить гемофилию?

Современные методы лечения гемофилии очень эффективны. При достаточном приеме лечебных препаратов и надлежащем уходе больные гемофилией могут жить совершенно обычной жизнью. Без лечения большинство детей с тяжелой формой гемофилии умирают в юном возрасте. По текущим оценкам, около 800 000 человек во всем мире больны гемофилией, но многие из них не получают адекватного лечения. Всемирная федерация гемофилии делает все возможное, чтобы это изменить.



Сразу же начинайте лечение! Быстрая остановка кровотечения поможет уменьшить боль и повреждение суставов, мышц и органов. Чем быстрее будет начато лечение, тем меньше фактора свертывания крови потребуется для остановки кровотечения.

НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ СУЩЕСТВУЕТ МНОЖЕСТВО ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ СЛЕДУЮЩИЕ.

Концентраты фактора свертывания крови со стандартным и удлинненным периодом полувыведения для внутривенных инъекций являются важным методом лечения гемофилии. Они могут быть созданы на основе человеческой крови (так называемые продукты переработки плазмы крови) или произведены с использованием генно-инженерных клеток, несущих ген человеческого фактора (рекомбинантные продукты). Факторные концентраты изготавливаются на высокотехнологичных производственных предприятиях. Все имеющиеся в продаже концентраты факторов сегодня специальным образом обрабатываются для удаления или инактивации передающихся через кровь вирусов. Концентраты факторов свертывания крови с удлинненным периодом полувыведения сохраняются в организме дольше. Они были специально разработаны для профилактического лечения гемофилии и поддержания более высоких уровней факторов свертывания крови для предотвращения кровотечений.

Агенты обходного действия, такие как концентраты активированного протромбинового комплекса и рекомбинантный активированный фактор VIIa (rFVIIa), используются для лечения острых кровотечений у больных гемофилией A или B при развитии ингибитора. Однако подобные лекарственные препараты доступны не всегда и не во всех странах.

Препараты, не относящиеся к заместительной терапии факторами свертывания, — это инновационный подход к лечению гемофилии, направленный на восстановление баланса гемостаза без необходимости замены отсутствующего фактора свертывания крови. Такие препараты «нацелены» на разные фазы коагуляционного каскада вместо простой замены отсутствующего фактора VIII (гемофилия A) или фактора IX (гемофилия B). Одним из препаратов, не относящихся

к заместительной терапии факторами свертывания и одобренных во многих странах на момент публикации (2022 г.), является эмицизумаб. Это биспецифическое антитело, которое имитирует фактор VIII в системе свертывания крови. Он доступен для людей с гемофилией А с ингибиторами и без них и уникален тем, что вводится подкожно. Другие виды терапии, не относящиеся к заместительной терапии факторами свертывания, находятся в стадии разработки и могут стать доступны для пациентов в будущем.

Люди с гемофилией А легкой или средней степени тяжести могут иногда использовать **десмопрессин** (также называемый DDAVP) для лечения незначительных кровотечений. DDAVP представляет собой синтетический гормон, который стимулирует высвобождение депонированного фактора VIII из сосудов.

Транексамовая кислота — это антифибринолитическое средство в форме таблеток или в виде инъекций, которое можно назначать в качестве дополнительной терапии, чтобы предотвратить разрушение кровяных сгустков. Данный препарат особенно хорошо действует при кровотечениях, затрагивающих слизистые оболочки, например носа, рта или матки. **Эпсилон-аминокапроновая кислота** аналогична транексамовой и выпускается в виде таблеток, в жидкой форме и в форме раствора для внутривенного введения.

Криопреципитат и **свежезамороженная плазма** обычно не проходят процедуру вирусной инактивации, а значит, они часто не так безопасны в плане вирусного заражения, как концентраты факторов свертывания крови.

Криопреципитат, получаемый из крови, содержит умеренно высокую концентрацию фактора свертывания крови VIII (но не IX). Он эффективен при суставных и мышечных кровотечениях, но его сложнее хранить и вводить. Криопреципитат можно приготовить на местных станциях сбора крови.

В случае со свежезамороженной плазмой после удаления эритроцитов в ней остаются белки крови, включая факторы свертывания VIII и IX. Она менее эффективна, чем криопреципитат для лечения гемофилии А, поскольку фактор VIII имеет меньшую концентрацию. При использовании плазмы приходится переливать большие объемы, что может привести к осложнению, называемому циркуляторной перегрузкой.

Из соображений безопасности WFH рекомендует применять рекомбинантные или полученные из плазмы вирусно-инактивированные концентраты факторов свертывания крови, а не криопреципитат или свежезамороженную плазму, однако признает, что в тех мировых регионах, где они являются единственным имеющимся в наличии или доступным по цене вариантом, необходимо продолжать их использовать.

* На основании рекомендаций пункта 5.5.1 руководства WFH по лечению гемофилии, 3-е издание.

Генная терапия является перспективным методом лечения гемофилии. Вместо того чтобы использовать концентраты факторов свертывания крови для повышения их уровня в крови и предотвращения кровотечений, гематологи когда-нибудь смогут прибегать к генной терапии, чтобы заменить дефектный ген его здоровой копией. Это означает, что организм человека будет самостоятельно производить достаточное количество фактора свертывания, предотвращая кровотечения и сокращая потребность организма в дополнительном введении фактора. В настоящий момент клинические испытания проходят несколько препаратов для генной терапии, и по крайней мере один из них одобрен для использования у людей с гемофилией на момент публикации данного материала (2022 г.). Другие, как ожидается, будут одобрены в ближайшем будущем.

Лекарство от гемофилии пока не нашли, но при правильном лечении люди с гемофилией могут жить нормальной здоровой жизнью. Без соответствующего лечения людям с тяжелой формой гемофилии трудно регулярно ходить в школу или работать.



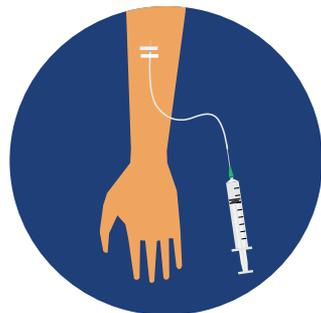
Если вам кажется, что вы, возможно, нуждаетесь в лечении, начинайте лечиться! Если вы полагаете, что у вас началось кровотечение, но не уверены в этом, все равно обратитесь за помощью. НИКОГДА не ждите, пока сустав воспалится, опухнет и начнет болеть. Не беспокойтесь о том, что вы можете без причины «потратить» дозу фактора.

Когда следует проводить лечение?

В настоящее время стандартом лечения больных с тяжелой формой гемофилии является **профилактика**. Профилактика — это регулярное введение (внутривенно, подкожно или иным образом) препаратов факторов или препаратов, не относящихся к заместительной терапии факторов свертывания, с целью предотвращения кровотечения (особенно угрожающего жизни или рецидивирующего суставного кровотечения) у людей с гемофилией.

Лечение по необходимости — это введение фактора только при наличии сильного кровотечения. К такому виду лечения прибегают в случае:

- кровотечения в сустав;
- кровоизлияний в мышцы, особенно рук или ног;
- травм шеи, рта, языка, лица или глаз;
- сильных ударов по голове и головной боли необычного характера;



- сильного или длительного кровотечения, независимо от места;
- сильной боли или отека, независимо от места;
- любых открытых ран, требующих наложения швов;
- любого несчастного случая, который может повлечь за собой кровотечение.

Перед операциями пациентам может быть назначено дополнительное лечение, в том числе лечение зубов или другие виды вмешательств, которые могут вызвать кровотечение. Беременным женщинам с гемофилией рекомендуется проверять уровень фактора VIII или IX перед родами, чтобы определить, требуется ли им дополнительное лечение.

Когда лечение, возможно, не потребуется?

Часто у детей с гемофилией появляются небольшие синяки, но обычно они неопасны. Тем не менее синяки в области головы могут иметь серьезные последствия, поэтому в таком случае стоит проконсультироваться с медсестрой или врачом.

Небольшие порезы и царапины будут кровоточить столько же времени, сколько и у обычного человека. Обычно они неопасны.

Более глубокие порезы часто, но не всегда, кровоточат дольше, чем обычно. Кровотечение в большинстве случаев можно остановить, надавив на порез.

Носовое кровотечение обычно можно остановить, надавливая на нос (над ноздрями) в течение нескольких минут. Наклон вперед поможет крови вытекать из носа, не попадая в горло. Если кровь идет очень сильно или не останавливается, необходимо начинать лечение.



Людам с гемофилией важно помнить следующее.

РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Сразу же начинайте лечение! Быстро останавливая кровотечение, вы можете избежать боли и повреждения суставов, мышц и органов в дальнейшем. Кроме того, вам потребуется меньше лекарств, чтобы остановить кровотечение.

Регулярно консультируйтесь с лечащим врачом или медсестрой.

Персонал клиники гемофилии или лечебного центра окажет вам помощь и проконсультирует по вопросам здоровья.

Носите при себе медицинскую книжку с информацией о вашем здоровье. Обратившись во Всемирную федерацию гемофилии, вы можете получить специальную медицинскую карту международного образца. В некоторых странах продаются карточки больного, называемые Medic-Alert или Talisman, которые носят на шее или запястье.

Поддерживайте хорошую физическую форму. Сильный мышечный корсет защищает от проблем с суставами и спонтанных кровотечений (кровотечения без ясной причины). Уточните у врача, который лечит вас от гемофилии, или физиотерапевта, какие виды спорта и упражнения лучше всего подходят для вас.

Позаботьтесь о своих зубах. Чтобы избежать проблем, следуйте советам своего стоматолога. Стоматологические инъекции и операции могут спровоцировать сильное кровотечение.

Изучите основы оказания первой помощи. Быстрая помощь помогает справиться с кровотечением. Помните, что маленькие порезы, царапины и синяки обычно неопасны и не нуждаются в лечении. Часто бывает достаточно оказать первую помощь.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Не принимайте ацетилсалициловую кислоту (обычно знакомую нам как аспирин). Ацетилсалициловая кислота может спровоцировать усиление кровотечения. Не принимайте ибупрофен, напроксен или препараты для разжижения крови. Другие лекарства также могут влиять на свертываемость крови. Всегда уточняйте у своего врача, какое лекарство безопасно для вас.

Избегайте внутримышечных инъекций. Внутримышечные инъекции могут стать причиной болезненных кровотечений. Тем не менее прививки нужны людям с гемофилией и безопасны для них. Большинство других лекарств следует давать перорально, внутривенно или вводить в подкожную клетчатку, а не в мышцу.

Источник: руководства WFH по лечению гемофилии, 3-е издание (2020 г.). Более подробную информацию о гемофилии можно получить из руководства на веб-сайте <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>.

1425 René-Lévesque Blvd. West
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7
CANADA
тел.: (514) 875-7944
факс: (514) 875-8916
wfh@wfh.org
www.wfh.org

