

Наследственные нарушения функции факторов свертывания крови и их лечение

Кароль Каспер, профессор медицины, университет Южной Калифорнии,
директор центра гемофилии ортопедической клиники

Лечение гемофилии. Серия монографий. №004. Всемирная федерация гемофилии 1996

HEREDITARY PLASMA CLOTTING FACTOR DISORDERS AND THEIR MANAGEMENT

Carol K. Kasper University of Southern California Hemophilia Center, Orthopaedic Hospital
Treatment of Hemophilia Monograph Series, No. 4 Published in 1996, revised 1999

КЛАССИЧЕСКАЯ ГЕМОФИЛИЯ (Гемофилия А)

Классическая гемофилия - это генетическое нарушение, связанное с полом передающего и вызывающее недостаток активности фактора свертываемости крови VIII. В данной семье уровень фактора VIII одинаковый у всех мужчин с гемофилией. Различают тяжелую, среднюю и легкую форму гемофилии в соответствии с уровнем фактора VIII. Пациенты с тяжелой формой имеют около или менее 1% (одна единица фактора VIII на децилитр крови) активности фактора. Они склонны к частым кровоизлияниям при небольших или незаметных травмах, особенно в суставы и мускулы. У пациентов со средней формой гемофилии уровень фактора VIII от 2 до 4 ед/дл, у них кровотечения происходят при травмах средней тяжести. У людей с легкой формой гемофилии от 5 до 30 ед/дл фактора VIII и кровотечения происходят при тяжелых травмах или хирургическом вмешательстве. Средний нормальный уровень фактора VIII составляет 100 ед/дл. Норма колеблется от 50 до 180 ед/дл.

Фактор VIII принимает участие в активизации фактора X в такой последовательности, которая приводит к образованию фибринового сгустка. Его функция измеряется активностью фактора VIII, результатом которой является образование мест фибринового сгущения крови. Молекулу можно выявить как антиген к фактору VIII (VIII : Ag, иногда его называют антиген-коагулянт к фактору VIII - VIII : CAg) иммунологическим анализом с использованием гомологических антител (ингибиторов) к фактору VIII. Генетический код фактора VIII расположен в одной из X-хромосом. Место синтеза фактора VIII не определено. У пациентов с гемофилией А не достает фактора VIII и обычно антигенов к фактору. У некоторых пациентов, особенно у тех, кто страдает средней или легкой формой антигенов к фактору VIII может быть больше, чем нормально функционирующего фактора. Это объясняется тем, что антигены производят нефункционирующие или частично функционирующие молекулы, которые определяются любыми антителами. Такие молекулы называют "перекрестно реагирующий материал" (ПРМ). Термин ПРМ-

положительный (CRM-positive) обозначает присутствие фактора VIII, которые выявлен иммунологическим, а не функциональным тестом.

Фактор VIII циркулирует совместно с фактором Виллебранда (фактор фВ), который его стабилизирует. Фактор фВ бывает поврежден или его не достает при болезни Виллебранда (ФВБ). Его находят в плазме, мегакариоцитах, тромбоцитах и клетках эндотелия. Фактор фВ необходим для нормального приклеивания тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов и для соединения тромбоцитов между собой. Он производится под контролем аутоаутосомных генов. Если фактор определяется иммунологическим тестированием с использованием специфических антител, то он известен как антиген к фактору фВ (до 1984 года он был известен как антиген, относящийся к фактору VIII, и этот термин часто путали с антигеном к фактору VIII или антигеном-коагулянт к фактору VIII).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Классическая гемофилия передается половой X-хромосомой. Сыновья мужчины с гемофилией и здоровой женщины не наследуют и не передают заболевание отца, потому что они получают от него Y-хромосому, а не X-хромосому. Дочери в такой семье все будут носителями гемофилии, так как они получают отцовскую X-хромосому с нарушенным геном фактора VIII.

Носитель имеет две X-хромосомы, одна из которых несет нормальный ген фактора VIII, а другая - нарушенный ген, который ведет к развитию гемофилии. Если яйцеклетка с X-хромосомой, несущей нарушенный ген фактора VIII, будет оплодотворена, то может родиться, как дочь-носитель, так и дочь-неноситель, а также как сын с гемофилией, так и здоровый сын. Если яйцеклетка с X-хромосомой, несущей здоровый ген фактора VIII, будет оплодотворена, то родится здоровый сын и дочь-неноситель гемофилии. Таким образом, женщина-носитель может с равным успехом родить сына с гемофилией и без нее, а также дочь-носителя заболевания и дочь-неносителя.

Уровень фактора VIII у носителя может быть самый разный, и самый низкий, как у мужчин с тяжелой формой гемофилии, так и самый высокий, как у обычного человека, что объясняет гипотеза Лайона относительно инактивации X-хромосомы. В соответствии с этой гипотезой, на ранней стадии развития морулы у женщины, одна из двух X-хромосом в каждом ядре хаотично становится функциональной, а одна инактивируется (Ее видно как тельце Барра на краю ядра). С этого момента и далее во всех соматических дочерних клетках функциональной остается одна и та же X-хромосома. Так как инактивация X-хромосомы хаотична, то у среднестатистической женщины отцовская хромосома, вероятно, становится функциональной в половине соматических клеток, а материнская хромосома - в другой половине. У носителя одна X-хромосома несет нарушенный ген фактора VIII, и если эта X-хромосома функционирует в половине

соматических клеток, то эти клетки не могут производить нормальный фактор VIII. Активность ее фактора свертываемости плазмы VIII должна быть на половину ниже, чем у обычной женщины.

Хаотичные процессы, однако, приводят к тому, что случаются крайности. В результате такого выбора одна X-хромосома начинает значительно преобладать над другой (крайняя Лайонизация), вероятно, случайно. К тому же клетки морулы могут делиться с разной скоростью, вероятно, из-за разной степени жинеспособности, что и ведет к преобладанию одной X-хромосомы над другой. Если хромосома с нарушенным геном фактора VIII остается функциональной в большинстве клеток, то уровень активности фактора VIII у женщины будет низким. Если во многих клетках функциональной станет X-хромосома с нормальным геном фактора VIII, то у женщины будет нормальный уровень активности этого фактора. Этот процесс может привести к тому, что может родиться женщина с гемофилией, с одной стороны, и женщина-носитель гемофилии с нормальным фенотипом, с другой стороны.

У большинства носителей уровень фактора VIII колеблется между 30 и 70 ед/дл, однако уровень этого фактора необходимо определять у всех женщин, которые могут быть носителями гемофилии, чтобы выявить тех, у кого уровень ниже 30 ед/дл. Этим женщинам следует лечить так же, как и мужчин с таким же уровнем фактора VIII, так как у этих женщин могут быть обильные менструации и кровотечения после родов.

Инактивация X-хромосом не влияет на оплодотворенные яйцеклетки: половина из них могут содержать только отцовские X- хромосомы, а половина - только материнские. Таким образом, носитель с высоким уровнем фактора VIII в плазме своей крови, так же, как и та, у которой низкий уровень этого фактора, с определенной вероятностью может родить сына с гемофилией.

Выявление носителя по фенотипу

Определение активности фактора VIII и фВБ : Аг можно использовать для прогноза относительно носительства данной женщины, имеющей больных гемофилией по материнской линии. Уровни VIII и фВБ : Аг у любой женщины примерно одинаковый. Уровень фВБ : Аг у женщины-носителя - в норме, так как контролируется генами аутомом, и в связи с тем, что производство фактора VIII может быть нарушено, то уровень фВБ всегда выше, чем фVIII. Если уровень фактора VIII у потенциального носителя определенно ниже, чем нормальный, то только по этому показателю ее можно отнести к группе облигатных носителей. Если ее уровень фактора в пределах нормы, а ее фВБ : Аг выше, и разница значительная по сравнению с обычной женщиной, то именно по этому показателю женщину можно отнести к группе облигатных носителей.

В некоторых семьях люди с гемофилией имеют очень высокий показатель ПРМ+ , что значит - у них высокий уровень фVIII : АГ. У некоторых из этих носителей уровень

фактора VIII, или его активность, высокий, а у некоторых - низкий. И у тех, и у других необходимо проверить наличие фVIII : Ag, и если последний выше, чем уровень активности фактора VIII, что наиболее вероятно, то это может стать основанием для диагностики носительства в данной семье.

Если невозможно точно установить носительство, тогда вероятность этого диагноза вычисляется через анализ семейного древа и уровней фактора VIII и фВБ : Ag. Восемь из десяти облигатных носителей можно выявить, определив уровень фактора VIII и фВБ : Ag, а у остальных 2 из 10 облигатных носителей гемофилией уровни и соотношение уровней фактора VIII и фВБ : Ag будет, как у любой женщины без нарушений кроветворения. Таким образом, всегда можно доказать, что потенциальный носитель является облигатным, но невозможно доказать, что потенциальный носитель НЕ является облигатным.

Выявления носителя по генотипу

За последние годы в некоторых крупных лабораториях для выявления носителя гемофилии стал возможен "геномный" анализ или анализ ДНК, при котором исследуется ген фактора VIII и тесно связанная с ним X-хромосома. В некоторых семьях была выявлена специфичная мутация, которая ведет к гемофилии А. Существует огромное разнообразие мутаций, вызывающих гемофилию, однако, у 40% пациентов она вызвана "инверсивной мутацией", которую относительно легко определить. Если у человека с гемофилией инверсивная мутация, то ген фактора VIII можно посмотреть и у женщины, чтобы определить несет ли она эту инверсивную мутацию, значит, определить, является она носителем гемофилии или нет.

Ген, который определяет наличие гемофилии А может быть отслежен через выявление внутри гена или непосредственно соединяемой с ним хромосоме местоположений нормальных маркеров, тех, которые не относятся к функции гена. Специальные ферменты расщепляют ДНК на особые нуклеотиды. Берутся пробы, чтобы измерить длину фрагментов ДНК после расщепления. Некоторые нуклеотиды присутствуют в определенных местах внутри гена или рядом с ним, а некоторые отсутствуют из-за генетически обусловленных нормальных аллелей. Это происходит независимо от того - есть гемофилия или нет. Если определенный нуклеотид отсутствует в данном месте, то соответствующий фермент не будет расщеплять ДНК в этом месте, тогда этот фрагмент останется относительно длинным. Если нуклеотид присутствует на каком-то месте, то вокруг этого места ДНК будет расщеплена на более короткие фрагменты. Если определенный нуклеотид присутствует в определенном месте в одном из двух женских генов фактора VIII, а в другом этого нет, то она "полиморфна", т.е. гетерозиготна. Для выявления линии гемофилии в семье и того, кто ее несет, используется метод "полиморфизма ограниченной длины фрагмента" - RFLP (ПОДФ).

Если в семье мать из семьи с гемофилией, сын с гемофилией и дочь, которая хочет знать, является ли она носителем, то для этого определяют, является ли мать полиморфной в отношении расположения специфических нуклеотидов, используя специальные ферменты. Если мать полиморфна, то выясняют, существуют ли соответствующие местоположения нуклеотидов в гене фактора VIII у сына, что является маркером нарушенного гена. У дочери места расположения нуклеотидов в одном гене должны быть такие же, как у отца, а в другом могут совпадать с теми, что и у человека с гемофилией в семье. Это указывает на то, что она носитель гемофилии. Если во втором гене дочери места расположения нуклеотидов совпадают с нормальным геном матери, то это указывает на то, что она не является носителем заболевания. Если при первой проверке с помощью специальных ферментов не определяется полиморфизм матери, то тест повторяется с другими ферментами для определения других местоположений нуклеотидов. Почти все семьи в Европе и Северной Америке могут быть протестированы на полиморфизм с высокой степенью точности.

Если, например, сын с гемофилией умер, а есть еще один сын без гемофилии, и выявлен полиморфизм матери, то для определения мест расположения маркеров можно использовать ДНК здорового сына.

Спорадическая гемофилия

Если в семье только один мужчина с гемофилией ("спорадический" случай), тогда у этого человека может возникнуть ряд вопросов. Является ли его состояние следствием новой мутации в оплодотворенной яйцеклетке, из которого он развился? Нет ли у его матери мутаций, т.е. не несет ли она мутацию в своих соматических клетках, унаследованных в процессе новой мутации в оплодотворенной яйцеклетке от ее матери или из спермы ее отца, или в процессе мутации, произошедшей в предках старшего поколения? У почти 86% матерей, у которых спорадически родились сыновья с тяжелой гемофилией А была мутация, как и у 26% бабушек мужчин с гемофилией по материнской линии (Pediatrics, т. 39, стр. 186, 1967). Результат анализа ПОДФ в семье со спорадическим случаем гемофилии А не может быть окончательным. Иногда можно подумать, что женщина, которая проходит тестирование, не носитель, так как у нее не определяется такая же модель ПОДФ, как и у родственника с гемофилией. Однако, она может, а может и не быть носителем, так как поколение, в котором произойдет мутация, неизвестно. Иногда дополнительно тест на определение активности фактора VIII и фВБ : Аг доказывает, что женщина, проходящая обследование, является облигатным носителем. Таким образом, можно рекомендовать проводить выявление носителя гемофилии, сочетая анализ, как по фенотипу, так и по генотипу.

Для определения мутации, необходима кровь женщины и ее родственника с гемофилией. Для проведения анализа ПОДФ обычно необходима кровь родственника с гемофилией и родителей обследуемой женщины. Если в данном регионе невозможно провести

геномный анализ, образцы крови членов семьи с гемофилией можно поместить в специальное хранилище.

Пренатальная диагностика

Для пренатальной диагностики можно использовать биопсию ворсинок хориона (БВХ) на восьмой неделе беременности или анализ клеток околоплодной жидкости, которую берут несколько позже. Эти тесты проводят, если анализ ДНК на мутацию или на полиморфизм матери показал, что она носитель гемофилии. Абдоминальный забор амниотической жидкости предпочтительно сделать, если у женщины-носителя уровень фактора VIII ниже 30 ед/дл, так как это вызывает меньше кровотечения, чем при БВХ. ДНК клеток плода используется для определения его пола, а также для исследования на наличие разрушающей мутации ли для выявления полиморфизма.

Если возможности для анализа ДНК не существует, или, например, не определено носительство женщины, то образец крови плода можно взять на 18-20 неделе беременности. Эти процедуры могут выполнять только очень квалифицированные и опытные акушеры, поэтому женщине-носителю придется проехать в один из специализированных центров. Если кровь плода смешивают с антикоагулирующим цитратом, то можно провести анализ активности его фактора VIII. Если кровь плода смешана с амниотической жидкостью, то можно определить ФVIII : Ag. Этот анализ не имеет смысла, если семья с положительным показателем CRM, т.е. члены семьи с гемофилией уже показали наличие антигена к фактору VIII.

Преимплантационная диагностика

Если зачатие производится через оплодотворение в пробирке, то для диагностики без какого-либо вреда для плода можно выделить одну клетку из каждого восьмиклеточного эмбриона, чтобы определить пол плода и маркеры гена. А в матку можно затем поместить ненарушенный вмешательством эмбрион.

ГЕМОФИЛИЯ В (Болезнь Кристмаса)

Гемофилия В - наследственное генетическое нарушение, связанное с полом человека и ведущее к недостаточности свертывающей активности фактора IX. У разных людей выявляется тяжелая, средняя и легкая форма гемофилии. Клинические проявления гемофилии В похожи на те, которые демонстрирует пациент с гемофилией А, однако, частотность гемофилии В в четыре раза меньше.

Термин гемофилия В+ используется для описания генетического варианта, при котором молекулы фактора IX (антиген к фактору IX, IX : Ag) могут быть определены через иммунологический тест с использованием антитела фактора IX кролика (CRM-

положительный). Термин гемофилия В+М описывает вариант, при котором молекулы фактора IX не только присутствуют, но и увеличивают протромбиновый индекс, если используется бычий тромбопластин, а не кролика. Термин гемофилия В- (В минус) относится к варианту, при котором не обнаружен перекрестно реагирующий материал (CRM) - две трети пациентов с гемофилией В CRM- отрицательные. У некоторых пациентов с легкой формой гемофилии В равные показатели активности фактора IX и антигена, если предположить пониженное производство здоровой молекулы, а у некоторых уровень активности фактора IX ниже, чем антигенов, если предположить наличие производства дисфункциональных молекул. Гемофилия В Ляйдена встречается очень редко, при этом у пациента уровень фактора IX у пациента значительно повышается в пубертатный период.

У носителей гемофилии В уровень фактора IX отличается в широких пределах, как и у носителей гемофилии А. Вероятность носительства данной женщины может быть определена через анализ семейного древа, уровня активности фактора IX, а в семьях с гемофилией В+ - через сравнительный анализ IX : Ag и уровня активности самого фактора. При гемофилии В мутация гена может быть установлена почти у всех пациентов. Выявление носителя и пренатальная диагностика могут быть проведены, если можно взять образец крови родственника с гемофилией. Если это не возможно, то рекомендуется анализ на полиморфизм в зависимости от того, как построено семейное древо. Если не возможно провести геномный анализ, то вероятно, следует протестировать кровь плода на уровень активности фактора IX, а если родственник с гемофилией CRM-отрицательный, то на наличие IX : Ag. В норме плод имеет очень низкий уровень фактора IX на 18-20 неделе развития, но высококвалифицированная лаборатория может отличить это от уровня фактора IX у плода с гемофилией В тяжелой формы.

Болезнь Виллебранда (БВ)

При БВ выявляются количественные или качественные нарушения фактора Виллебранда. Уровень фактора VIII в плазме может быть уменьшен как вторичный показатель, так как фВ транспортирует фактор VIII. Современная диагностика фВ до сих пор не доработана. Наилучшим считается тест на определение сопутствующих факторов с ристоцетином, в помощью которого определяется склеивание ристоцетином нормальных тромбоцитов, удержавшихся в плазме пациента. Время кровотечения тоже очень приблизительно отражает качество функции фВ. Специфичные антитела используются для определения молекулы-антигена к фВ. Составляющие фВ :Ag - молекулы весом около 200 000 - формируют мультимеры. Чем больше мультимер, тем лучше он функционирует. Размер и структуру мультимера можно определить электрофорезом плазмы в геле агарозы или акриламида. Далее используются радиомаркированные антитела, чтобы получить автордиографы. Мультимеры можно определять с помощью других маркеров.

Варианты БВ

Выявлены следующие генетические варианты БВ. Тип 1 и 2 наследуются по аутосомальному доминантному или двойному гетерозиготному признаку, в последнем случае увеличивается количество фенотипичных вариантов у данного сообщества людей. В соответствии с официальным определением. Тип 1 - это только количественное нарушение, и во многих случаях в плазме обнаруживаются мультимеры всех размеров, но в уменьшенном количестве. Однако, некоторые ученые считают, что при типе 1 происходят и качественные нарушения.

Тип 2, как предполагается специалистами, гетерогенное, но качественное нарушение молекулы. У большинства пациентов недостает крупных мультимеров в плазме. При Типе 2А мультимеры отсутствуют и в плазме, и в тромбоцитах, а так же отсутствуют какие-либо средства, которые могли бы их восстановить: вероятно, существует нарушение в процессе формирования мультимеров. При Типе 2В крупные мультимеры присутствуют в тромбоцитах и клетках эндотелия. Если крупные мультимеры вводятся в плазму, как, например, с дозой десмопрессина (см. ниже), то они быстро выводятся, так как у них повышенная связь с гликопротеином тромбоцитов рецепторов. При Типе 2N резко выражена сниженная способность к соединению фВ с фактором VIII. Этот тип можно спутать с классической гемофилией, так как уровень фактора VIII низкий, а фВ в норме.

Тип 3 - это тяжелая форма БВ, которая передается по гомозиготному или двойному гетерозиготному аутосомальному признаку, обычно через гены, которые не вызывают нарушений в одиночных гетерозиготах, т.е. родителей и детей. Уровни фактора VIII, фВ : Ag и сопутствующего фактора ристоцетина очень низкие.

Псевдобольная Виллебранда или тромбоцитовый тип болезни Виллебранда похожа на Тип 2В. Однако, нарушение происходит в тромбоцитах, у которых повышенный авидитет с крупными мультимерами фВ.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется проводить определение сопутствующего фактора ристоцетина, антигена к фактору фВ, агрегацию тромбоцитов с использованием ристоцетина, анализ фактора VIII и время кровотечения Ivy.

При диагностике легкой и средней формы Типа 1 или 2А ФВБ анализ агрегации тромбоцитов с ристоцетином менее показателен, чем определение сопутствующего фактора ристоцетина. Агрегация чаще всего определяется при диагностике Типа 2В и псевдобольной фВ, чтобы отличить их от других вариантов. При определении агрегации тромбоцитов в специальном аппарате добавляются различные концентрации ристоцетина в плазму пациента. Здоровая плазма богатая тромбоцитами обычно хорошо агглютинирует при концентрации ристоцетина 1,2 - 1,5 мг/мл, а не при дозе 0,2 - 0,5 мг/мл. При Типе 1 и 2А ФВБ агглютинация при 1,2 - 1,5 мг/мл ристоцетина бывает от слабой до

нормальной, однако при Типе 2В и псевдоблезни фВ агглютинация происходит даже при низкой дозе ристоцетина. Отличить Тип 2В от псевдозаболевания можно только при помощи очень специализированной диагностики.

Представляет интерес анализ мультимеров, однако агрегация тромбоцитов может быть проведена быстро, что в клинических условиях очень важно, так как выявляются те варианты, при которых может быть противопоказан десмопрессин.

Почти у каждого пациента с Типом 1 или 2 при постановке диагноза может быть выявлено множество вариантов, а иногда даже у одного человека результаты тестов могут отличаться. По этой причине диагностика осложняется, если у пациента легкая форма заболевания. Наиболее точными результаты получаются при определении сопутствующих факторов ристоцетина, а наименее точными при определении времени кровотечения. При Типе 2 уровень фактора VIII и антигенов к фактору фВ может быть больше, чем сопутствующего фактора ристоцетина. Диагностика легкой формы ФВБ часто лишь приблизительная, основывается на истории пациента и сравнительном анализе крайних показаний перечисленных выше тестов, а также на анализе особых случаев, связанных с членами семьи, и диагностике их крови. Сравнивая лабораторные результаты необходимо иметь ввиду группу крови пациента, так как в норме у пациента с группой крови 0 средний уровень и нижний показатель нормы факторов VIII и фВ ниже, чем у людей с другой группой крови.

Симптомы БВ

При БВ часто и долго бывают кровотечения из носа, а также очень интенсивные кровотечения при небольших ранках во рту или на коже. При тяжелой форме Типа 3 могут быть кровоизлияния в суставы и мышцы, как и при гемофилии. У женщин с Типом 1 или 2 БВ могут быть обильные маточные кровотечения при самопроизвольных выкидышах, а иногда и во время родов. У женщин с Типом 3 БВ обычно бывает тяжелая меноррагия и ранняя гистерэктомия.

Дефицит фактора XI

Дефицит фактора XI передается аутосомным геном и прежде всего встречается у наследников европейских евреев. У гетерозиготов недостаточность проявляется в слабой форме (25-50 ед/дл), что проявляется слабо или совсем не проявляется клинически. У гомозиготов или двойных гетерозиготов проблемы с кровотечением несколько меньше, чем у пациентов с гемофилией А или В, у которых уровень фактора аналогичный.

Дефицит других факторов свертывания крови

Наследственный дефицит других факторов свертываемости крови встречается редко и обычно передается аутосомным геном. У гетерозигот клинические проявления этого недостатка либо слабые, либо незаметные, у гомозигот есть проблемы с кровотечением. Люди, у которых недостает фактора XII (фактора Хейгена), фактора Флетчера или Фитцджеральда, обычно узнают об этом случайно по показателю продленного частично тромбопластинового времени; кровотечение у таких пациентов обычно не обильное. Обильные кровотечения отмечаются у пациентов с тяжелой формой недостаточности или структурных нарушений фибриногена, протромбина, факторов V, VII, X или XIII.

Многопрофильная помощь при гемофилии

Во многих крупных городах существуют центры для оказания помощи людям с наследственными нарушениями свертываемости крови. Осложнения при гемофилии (например, артрит) и их лечение (например, ВИЧ-инфекции или гепатита) требуют координации специалистов в разных областях. Персонал центра может включать терапевтов, гематологов, хирургов-ортопедов, физиотерапевтов, зубных врачей, социальных работников, психологов, генетиков-консультантов и т.п.

Необходимы амбулатория, стационар и коагуляционная лаборатория для экспертизы. Центры многопрофильной помощи при гемофилии оказывают помощь пациентам с гемофилией, живущих в пределах удобной для них досягаемости, и консультируют пациентов, проживающих в более отдаленных районах. Информацию о лечении гемофилии и список центров можно получить в Национальном фонде гемофилии и во Всемирной федерации гемофилии.

Общие принципы лечения

Во время естественных родов ребенок с гемофилией редко получает травмы вызывающие кровотечения, если кровотечение случается, то это чаще всего в области ЦНС или в подпапневротической области. Применение вакуума противопоказано. Если плод большой и роды затруднены, то необходимо рассмотреть возможность Кесарева сечения. Новорожденные, у которых может быть гемофилия, не следует подвергать обрезанию до тех пор, пока не будет исключен этот диагноз. Уколы в пяточку для забора крови должны быть очень небольшими, и после них следует обеспечить на место укола давление в течение нескольких минут. Не следует брать кровь из яремной или бедренной вены. Забор крови из поверхностной вены на руках или ногах безопасен, если далее обеспечить давление на несколько минут. Можно делать внутримышечные инъекции для прививок. Рекомендуется к тому же сделать прививки против гепатита А и В, чтобы исключить заражение этими вирусами во время переливаний препаратов в будущем.

Родителям ребенка с гемофилией требуются постоянные консультации по многочисленным вопросам, чтобы они могли справиться со своим состоянием после того,

как узнают диагноз, получить как можно больше информации о болезни и спланировать уход за ребенком. Дома они могут принять некоторые меры предосторожности для создания более безопасной среды, например, постелить ковры на полы с твердым покрытием. В одежду можно вшить побольше слоев смягчающей ткани на уровне локтей и коленей, чтобы смягчать удары во время падений и столкновений с предметами. Необходимо предотвращать гиперопеку, чтобы поддерживать у ребенка нормальный эмоциональный и социальный рост. Мальчикам с гемофилией нужно играть с другими детьми. Им необходимы одобрение и внимание со стороны обоих родителей, чтобы развивать гармоничную самооценку.

Следует поощрять разумную физическую нагрузку, так как развитые мышцы защищают суставы. Правильно подобранные упражнения усиливают мышцы и обеспечивают нормальное движение суставов, но не оказывают чрезмерного давления на них. Рекомендуется плавание и катание на велосипеде, не следует бегать трусцой и заниматься контактными видами спорта. Если мальчик настаивает на занятиях спортом с риском физического травмирования, то ему это грозит в меньшей степени, если у него хорошая общая физическая подготовка, он соблюдает меры безопасности и носит защитные приспособления. С детства необходимо следовать программе ежедневных физических упражнений и поощрять это с таким же энтузиазмом, как и медицинское лечение.

Людам с гемофилией требуется регулярное профилактическое обследование у зубного врача. Небольшое кровотечение из десен во время интенсивной чистки зубов щеткой или профессиональной очистки зубного налета легко остановить.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Передача инфекции во время переливания препаратов

Мы постоянно ищем возможности защитить реципиентов от инфекции, которая содержится в плазме доноров. Привлечение небольшой группы надежных проверенных доноров, если исследования на наличие в их крови инфекций не надежны, - один способ. Через плазму или криопреципитат от одного донора можно передать инфекцию только одному реципиенту. В некоторых регионах США у строго отобранных доноров, часто отцов мальчиков с тяжелой формой гемофилии А, получают кровь, которая подвергается повторному плазмаферезу, иногда с дозой десмопрессина, чтобы получить криопреципитат для конкретного реципиента. В некоторых странах концентраты факторов свертываемости крови изготавливаются из плазмы, полученной от небольшой группы тщательно отобранной группы доноров.

Использование большого количества препаратов, на каждый из которых потрачена кровь только одного донора, и при этом доноров много и их не отбирают специально, может обеспечить безопасность только в том случае, если доноры из сообщества, в котором частотность опасных инфекционных заражений ниже средней. В 70-е годы прошлого века,

до того как была введена тщательная проверка доноров на вирус гепатита В, почти все пациенты с гемофилией А, которых лечили криопреципитатом, полученным из плазмы случайных доноров, показали наличие у них инфекции вирусом гепатита В, так же как и те, кого лечили концентратами факторов, полученных из смешанной плазмы. В США гепатит В равномерно распространен в любом регионе. В последнее время было обнаружено, что частота выявления антител к вирусу гепатита С тоже довольно высокая. С другой стороны, в начале эпидемии СПИДа пациенты, которые пользовались криопреципитатом, полученным из плазмы доноров из городов, где не было эпидемии, имели меньше шансов заразиться ВИЧ, чем те пациенты, которые лечились криопреципитатом, полученным из плазмы, смешанной от доноров из разных регионов. ВИЧ-инфекция легче распространялась через концентраты фактора VIII, чем через концентраты фактора IX, вероятно из-за некоторых особенностей процесс вирусной инактивации при их приготовлении. Ретроспективные исследования показали, что ситуация с распространением ВИЧ-инфекции среди пациентов с гемофилией стала изменяться примерно в 1979 году, ускорилась в 80-е, и распространение остановилось к 1987 году, когда стали использоваться вирусинактивированные концентраты факторов из плазмы тщательно проверенных доноров. К 1988 году 77 % пациентов с тяжелой формой гемофилии А и 42 % с гемофилией В в США были ВИЧ-положительными.

Проверка доноров

В США анализ плазмы на вирус гепатита В стали проводить в 1972 году, на ВИЧ - в 1983, на антитела в ВИЧ-инфекции в 1985 году, анализ на трансаминазы - в 1987, на антитела к гепатиту С - в 1992 году, проверка цельной крови на антитела к гепатиту С началась в 1990 году. Анализы цельной крови, рекомендованные, требуемые или разрешенные официальными органами США не всегда одни и те же или проводятся не одновременно, в отличие от тех, которые предназначены для проверки плазмы, направляемой на фракционирование. Если тесты показывают отрицательный результат, то это еще не гарантирует отсутствие инфекций, так как у доноров может быть просто низкий уровень антител, или у него обострение инфекция в последний раз протекал без антител ("окно инфицированности"). Анализ на антитела Р-24, который был рекомендован в 1996 году, дает противоречивые результаты.

Один производитель ввел, как дополнительный этап обеспечения безопасности, проверку небольших пулов плазмы доноров на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С. Некоторые компании-производители концентратов факторов стали проверять концентраты на наличие вирусов, как промежуточный очистительный этап.

Вирусная сепарация и инактивация

К настоящему времени способы удаления опасных вирусов из концентратов значительно усовершенствованы. ВИЧ удаляется с помощью нагревания. Концентраты, обработанные высокой температурой, заменили необработанные концентраты в 1983-1986 годах. Вирусы гепатитов более устойчивы к нагреванию, чем ВИЧ. Концентраты нагревают после лиофилизации и расфасовывают во флаконы при "сухом" жаре 60-100° С, или на пару при температуре 60-80° С после лиофилизации, но до расфасовки во флаконы, или когда концентрат сам жидкий - при температуре 60° С до лиофилизации ("пастеризованный"). Длительность нагревания зависит от выбираемого метода. Те, кто заразились ВИЧ-инфекцией через концентраты, пользовались препаратами, которые прогревали более низкими температурами менее длительное время. Ни один концентрат, по официальным данным, продаваемый сейчас в США, не передает ВИЧ. Гепатит очень редко, если такое случается, передается через концентраты, обработанные нагреванием с паром, пастеризацией, сухим жаром 60-80° С или нагреванием при температуре 60° С длительное время.

Плазму могут обрабатывать растворителем-детергентным методом (СД), который очень эффективен против вирусов с липидной оболочкой, включая ВИЧ, и вирусы гепатитов В и С). Вирусы без оболочки, как гепатита А и В-19 парвовирус, этим методом не уничтожаются. СД метод более распространен, потому что производит хорошее действие и оказывает наименее отрицательное действие на факторы свертываемости крови. Так как были отмечены случаи передачи через концентраты, обработанные СД технологией, вируса гепатита А, то была введена методика двойной инактивации, сочетающая нагревание с СД. Концентраты с двойной инактивацией (СД и пастеризация) стали провоцировать ингибиторы у тех пациентов, которые ранее часто лечились препаратами крови, но относились к группе невысокого риска образования ингибиторов. В настоящее время для концентратов фактора VIII используются СД метод и сухой жар. Для концентратов фактора IX стал популярен метод фильтрации, который используют как второй этап, т.е. вирусы выводятся из препарата, а не обеззараживаются. Размер фильтра позволяет фактору IX, который меньше, чем вирус гепатита А или В-19 парвовируса, проходит через его отверстия, а вирусы задерживаются. Метод не подходит для фактора VIII, так как он крупнее, чем IX. В-19 парвовирус может выживать под воздействием любой температуры, которая применяется в настоящее время.

Содержание вирусов в концентратах факторов может быть уменьшено более интенсивной очисткой или сепарацией других компонентов плазмы от факторов свертываемости. При очистке плазма проходит колонны матриц, к которым прикреплены вещества, часто антитела, притягивающие необходимый фактор. После того, как факторы притягиваются, колонны тщательно промываются о посторонних белков и заражающих организмов таких, как вирусы. Фактор далее собирается в концентрат. В настоящее время используются моноклональные антитела, что отражено в названиях препаратов. Эти концентраты также обрабатываются высокой температурой и СД методом. Два концентрата фактора IX

высокой очистки, изготавливаемые в США, подвергаются вирусной инаktivации и фильтрации для дальнейшей сепарации вирусов.

Рекомбинантные концентраты

Факторы свертываемости могут производиться в клеточной культуре для избежания заражения вирусами из донорской плазмы. В клетки млекопитающих могут быть помещены гены факторов человека с помощью рекомбинантной технологии. При использовании рекомбинантных факторов почти отсутствует возможность передачи инфекций человека, так как единственным компонентом вещества человека является альбуминовый стабилизатор. В настоящее время созданы рекомбинантные концентраты фактора VIII. Концентраты фактора I2 проходят клинические испытания.

Свежезамороженная плазма

Замороженная плазма из одной дозы цельной крови составляет от 175 до 250 мл, в которой содержится от 70 до 90 ед/дл факторов VIII, IX, фВ и других факторов свертываемости. Предполагается, что при замораживании и размораживании незначительная часть факторов теряется, таким образом нельзя ожидать уровня 100 ед/дл какого-либо фактора. Одна единица активности фактора определяет количество этого фактора, которое присутствует в 1 мл свежей здоровой плазмы, не свертывающегося с 1/10 частью цитрата. Использование цельной плазмы ограничено способностью пациента переносить тот или иной объем внутривенного переливания. Молодые худые пациенты с нормально работающим сердцем и легкими могут переносить переливание около 18 мл\кг в течение часа, а люди среднего возраста, пациенты с избыточным весом или с различной степенью кардиореспираторных отклонений могут переносить меньшие объемы переливания. Для пациентов часто получающих плазму характерны аллергические реакции.

Плазма используется для лечения недостаточности тех факторов свертываемости крови, для замещения которых не существует концентраты. Если требуется большое количество фактора, то свежезамороженная плазма вводится через обменный плазмаферез, чтобы избежать перегрузки сосудистой системы пациента. Обмен плазмы проводится с использованием плазмы от одного донора, который несколько раз подвергался плазмаферезу в течение нескольких недель, и чья плазма была заморожена прямо перед употреблением.

В настоящее время свежезамороженную плазму можно обрабатывать сольвент-детергентным методом.

Криопреципитат

Одна упаковка криопреципитата содержит несколько мл холодного нерастворимого материала, оставшегося после медленно размороженной плазмы от одного донора. Обычно в одной упаковке в качестве составляющей цельной крови содержится около 80 ед факторов VIII и фВ, а также 200-300 мг фибриногена в 10-20 мл вещества. Содержание фактора VIII в разных упаковках разное, и в какой-то их них оно может быть совсем низким. Ребенка нельзя лечить меньше, чем 2-3 упаковками.

Криопреципитат обычно транспортируется и хранится замороженным, и им пользоваться гораздо сложнее, чем концентратами. У чувствительных пациентов могут проявляться аллергические реакции. Для очистки криопреципитата не существует вирусинактивирующих методов, в связи с этим его популярность снижается. В некоторых странах криопреципитат лиофилизируется и обрабатывается высокой температурой. Возможно изготовление криопреципитат из плазмы, обработанный солвентно-детергентным способом. Иногда криопреципитат используют для лечения болезни Виллебранда, если десмопрессин не подходит, им лечат гемофилию А или недостаточность фибриногена.

Концентраты фактора VIII человека

Концентраты фактора VIII из плазмы изготавливаются из плазмы, полученной в коммерческом процессе от тысяч доноров. Фактор VIII может быть выделен из первичного криопреципитата, а далее очищен осевшими агентами и методом хроматографии. Уровни очистки описаны неточными и неофициальными терминами. Возможный термин - "специфическая активность", что выражается в единицах на один мг белка. В концентратах высокой очистки, в которые требуется добавлять альбумин для стабилизации, конечный показатель специфической активности низкий и поэтому не дает верного представления об эффективности препарата. "Специфическая активность без учета альбумина" - это один из последних показателей уровня очистки, однако, с разработкой концентратов фактора VIII высокой очистки, в которых остается фактор Виллебранда, лучше говорить о "специфической активности без учета альбумина и фВ".

Рекомбинантные концентраты фактора VIII тоже содержат альбумин, и уровни очистки высокие, если альбумин игнорируется. Фактор фВ отсутствует в рекомбинантных концентратах фактора VIII, однако хорошо сохраняется в других концентратах.

Концентраты изготавливаются из плазмы, которую получают от доноров разных групп крови. В концентратах "средней чистоты", у которых специфическая активность до 10, присутствуют изоагглютинины к красным клеткам антигена А и В. Т-1/2 этих антител длинный, поэтому они накапливаются во время длительных курсов интенсивной терапии (например, после операции) и могут вызывать гемолиз у реципиентов, чья группа крови А, В или АВ. Одни реципиенты гораздо чувствительнее к гемолизу, чем другие. Уровень изоагглютина очень низкий в концентратах высокой очистки.

Концентраты факторов - основной способ лечения тяжелой формы гемофилии А. Аллергические реакции при этом проявляются редко, материал стабилен при комнатной температуре, что делает его идеальным для использования в программе введения препаратов на дому. Восстановленный концентрат стабилен в течение 12 часов и более, также может быть использован для непрерывного введения.

Концентрат свиного фактора VIII

Высоко очищенный, выделенный в осадок полиэтилен гликолем свиной фактор VIII иногда используется для лечения пациентов с ингибиторами к фактору VIII человека. Нейтрализующая активность ингибиторов к фактору VIII человека всегда слабее против свиного фактора. Свиные концентраты не несут вируса гепатита или ВИЧ. У немногих реципиентов возникает к ним аллергия. У некоторых пациентов наблюдается понижение числа тромбоцитов, однако значительным это бывает лишь у небольшого числа пациентов. После лечения у некоторых пациентов вырабатывается повышенный уровень ингибиторов как к свиному фактору VIII, так и человека, но у большинства нет таких реакций, и они могут пользоваться таким препаратом повторно.

Концентрат протромбинового комплекса (КПК, комплекс фактора IX)

Плазма человека и выделенный криопреципитат очищаются, чтобы получить концентрат протромбина, фактора IX и X с очень разным, иногда очень небольшим количеством фактора VII. Активированные формы факторов VII, IX и X могут присутствовать вместе с промежуточными продуктами свертываемости крови. Только 40-50% фактора IX, определенного до концентрирования, может восстановиться в плазме реципиента после введения в раствор. КПК, продаваемый в США, или обрабатывается сухим жаром после лиофилизации, или горячим паром или сольвентно-детергентным методом.

КПК стабилен при комнатной температуре. После того, как он восстановлен, необходимо его использовать сразу же. Он редко вызывает аллергическую реакцию, поэтому рекомендуется для программ введения препаратов пациентами самостоятельно на дому. Может содержать изоагглютинин.

КПК может вызывать проблемы с тромбами. Лечащие врачи продолжают сообщать о проявлении у пациентов во время лечения КПК глубокого венозного тромбоза, легочная эмболия и коагулопатия потребления, например, при оперативном вмешательстве, массивных травмах, тяжелом нарушении функции печени и у новорожденных, у которых печень еще не развита. Один или более активизированных факторов или промежуточные продукты коагуляции могут вызвать чрезмерное свертывание крови. В 1974 году Международный комитет тромбоза и гемостаза рекомендовал добавлять от 5 до 10 единиц гепарина на каждый мл восстановленного КПК, чтобы предотвратить побочные действия.

В 1991 году рекомендацию подтвердили, так как продолжали приходить сообщения о влиянии КПК на образование у пациентов тромбозов различного характера.

КПК был основным препаратом для лечения гемофилии В за последние двадцать лет. Однако, использование КПК при оперативном вмешательстве и других ситуациях риска, которые описаны выше, опасно. КПК используется также без гепарина для лечения кровоизлияний у пациентов с ингибиторами к фактору VIII (см. ниже). Наличие ингредиентов, которое может превышать потребность в факторе VIII, дискутируется. Оно может быть, а может и не быть таким, которое вызывает проблемы с тромбами. У некоторых молодых пациентов с ингибиторами к фактору VIII, которых интенсивно лечили КПК, был отмечен инфаркт миокарда.

Концентраты фактора IX

В настоящее время в США есть концентраты фактора IX человека высокой степени очистки, которые свободны от протромбина, факторов VII и X. Эти концентраты не вызывали тромбоз ни во время тестов на животных, ни у пациентов с гемофилией В, которые участвовали в клинических испытаниях во время операций. Как и КПК, только половина фактора IX, содержащегося в концентрате, может восстановиться после введения в организм. Концентраты фактора IX составляют выбор для тех пациентов с гемофилией В, которые подвергаются оперативному вмешательству, проходят очень интенсивную терапию при тяжелом кровотечении, имеют в анамнезе тромбоз, нарушения функции печени, включая новорожденных, у которых печень еще не достаточно развита. Эти концентраты, в конечном итоге, могут быть использованы для всех пациентов с гемофилией В.

Антиингибиторный комплекс свертывания крови (АКСК)

Были разработаны два препарата "Фейба" и "Аутоплекс" специально для лечения кровотечений у пациентов с ингибиторами. Наличие активных агентов в препаратах дискутируется, и может быть не одинаковым в этих препаратах. Каждый препарат имеет уникальную систему, основанную на способности нейтрализовать ингибиторы в организме.

И КПК и АКСК дают хороший результат при лечении пациентов с ингибиторами к фактору VIII, но менее эффективны для тех, у кого ингибиторов нет. По результатам трех исследований с контрольными группами, большой разницы в эффективности КПК и АКСК не выявлено. Около половины кровоизлияний в сустав были остановлены одной дозой и того, и другого препарата. Врачи сообщают, что если одна или более низкая доза не срабатывает, то дозы можно увеличить или повторить, чтобы получить положительный результат. По некоторым недостоверным данным, некоторые пациенты утверждают, что

один препарат им помогает больше, чем другой, или даже утверждают, что АКСК лучше, чем КПК.

Рекомбинантный активированный фактор VII

Концентрат активированного фактора VII был произведен по технологии рекомбинантной ДНК. Он показал хорошее действие при профилактике или лечении кровоизлияний у пациентов с ингибиторами. Сравнительных исследований эффективности рекомбинантного фактора VII, КПК и АКСК не проводились. В США в настоящее время концентрат активированного фактора VII проходит лицензирование.

Концентрат фактора VII человека

Концентраты фактора VII, выделяемого из плазмы человека, используются в европейских странах. Один вид такого концентрата, который обработан горячим паром, проходит клинические испытания в США. Такие концентраты рекомендуются пациентам с врожденной недостаточностью фактора VII.

Концентрат фактора XI человека

Концентрат фактора XI, выделенный из плазмы человека, производится в Англии, а в США используется только в исследовательских целях соответствующими пациентами. Период полураспада фактора XI от двух до трех дней, поэтому общая дозировка при хирургическом вмешательстве относительно низкая. Фактор XI, будучи активированным, может вызывать развитие тромбов, поэтому рекомендуются ограничения в дозировке.

Десмопрессин (DDAVP, "Stimate")

Синтетический аналог природного вазопрессина - 1-деамино-8-Д-аргинин вазопрессин - используется в США с 1984 года для лечения легкой формы гемофилии А и ФВБ. DDAVP способствует немедленному увеличению производства фактора VIII, фВ и пламиногенного активатора из места хранения клеток эндотелия. Типичные пиковые уровни, которые достигаются после внутривенного введения, в 2-3 раза выше, чем средний уровень. У некоторых пациентов пиковый уровень фактора VIII в 10 и более раз больше, чем средний. Вторая доза, вводимая менее, чем через 48 часов после первой, вероятнее всего, не даст полного эффекта, так как все хранилища фактора должны быть заполнены. Пациенты с ФВБ часто реагируют лучше на дозы, которые вводятся каждые 24 часа, чем пациенты с легкой формой гемофилии А. Реакция на дозы, вводимые с правильно рассчитанными промежутками времени, достаточно устойчивая от случая к

случаю у данного пациента, от пациента к пациенту в данном сообществе, но отличается от одного сообщества к другому.

DDAVP вводится внутривенно через 15-30 минут в дозировке 0,3 микрограмм на кг, разведенных в 50 мл физиологического раствора. Иногда неразведенный препарат можно ввести подкожно. Разработан также концентрированный интраназальный спрей, который не следует путать с раствором капель в нос, применяемых при несахарном диабете. Некоторые врачи перед введением дозы DDAVP вводят эписилон-аминокапроновую кислоту (ЭАК) или транекземную кислоту для торможения действия плазминогенного активатора (фибринолитическое вещество, которое иногда может усиливать кровотечение).

Побочные эффекты слабые и проходящие. У большинства пациентов наблюдается покраснение лица в время инъекции. У некоторых может быть слабая головная боль, головокружение и тошнота. У DDAVP менее, чем один процент сосудосуживающего действия естественного гормона; кровяное давление не повышается. DDAVP действует гораздо сильнее как антидиуретик, чем естественный гормон, задержка воды в организме наблюдалась, но редко. Лучше избегать чрезмерного употребления жидкости.

DDAVP может быть альтернативой в лечении легкой формы гемофилии А или Типа 1 БВ, если повышение фактора VIII или фВ достаточно, чтобы остановить или предотвратить кровотечение при обширном хирургическом вмешательстве. Если такого действия нет, то лучше использовать соответствующий концентрат. DDAVP достаточно хорошо действует при Типе 2А БВ, даже если время кровотечения корректируется не полностью.

Многие врачи считают препарат противопоказанным при Типе 2В ФВБ или при псевдобольни Виллебранда, так как при этих состояниях может быть неожиданный выброс мультимеров антигена к фактору Виллебранда, что вызывает скопление тромбоцитов, так как усиливается притяжение крупных мультимеров к тромбоцитам или тромбоцитов к крупным мультимерам, что вызывает временную тромбоцитопению.

Антифибринолитические препараты

Эписилон-аминокапроновая кислота (ЕАСА, "Amicar") - антифибринолитический агент, который предотвращает образование тромбов, если его давать взрослому перорально в дозировке 40 мг/кг каждые шесть часов или около 2,5 г каждые шесть часов. Это лечение показано при кровотечениях из носа, во рту или при меноррагии. ЭАК противопоказана при гематурии (так как может препятствовать рассасыванию тромбов в почечных каналах). Если пациенту вводится КПК или АКСК, то кислота может усиливать их действие, способствующее образованию тромбов. Еще один эффективный антифибринолитический препарат - транекземная кислота "Cyclokapron". Этот препарат может помогать при омывании полости рта, его можно использовать вместе с КПК.

Эстроген-прогестерон

Эстроген-прогестерон в высоких дозах (10 мг/день) может повышать уровень фактора VIII и фактора IX в плазме через несколько недель после применения и сокращать разрастание эндометрия. Эти гормоны можно давать женщинам с БВ или недостаточностью фактора VIII или IX для лечения меноррагии или перед операциями. Более низкие дозы гормонов, которые переносятся лучше, могут сокращать менструальное кровотечение, но не повышают уровень факторов. При меноррагиях иногда используют высокие дозы эстрогена, вводимого внутривенно.

Противовоспалительные препараты

Кортикостероиды, принимаемые через рот, иногда рекомендуются для кратковременного приема, чтобы уменьшить отечность при остром кровоизлиянии или ослабить синовит. Нестероидные противовоспалительные препараты применяются для уменьшения симптомов при гемофилическом артрите.

Анальгетики

Ацетоминофен с кодеином обычно используется при хронических болях. Меперидин (Demerol) или гидроморфон (Dilaudid) часто требуется для снятия сильной боли при остром внутреннем кровоизлиянии особенно у взрослых. Высокие дозы могут понадобиться для снятия боли у пациентов с гемофилией, которые часто применяют анальгетики. Аспирин противопоказан, так как он нарушает функцию тромбоцитов, в результате чего вырабатывается тенденция к кровоточивости. Ибупрофен также увеличивает время кровотечения.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ И ДОЗИРОВКИ

Гемофилия А без ингибиторов

При первичной профилактике, т.е для предотвращения кровотечений у маленьких детей с тяжелой формой гемофилии, у которых еще нет серьезных поражений суставов, лучше всего действует доза 20 ед/дл, которую вводят три раза в неделю. Иногда достаточно поддерживать в плазме уровень 1 ед/дл. Другими словами, человек с тяжелой формой гемофилии становится человеком с легкой или средней тяжести гемофилией. Если профилактика назначается после того, как какой-либо сустав серьезно поврежден, то для предотвращения кровотечений может понадобиться более высокие и частые дозы препарата.

Уровень фактора VIII необходимый для остановки кровотечения зависит от нескольких переменных. Более высокие дозы необходимы для более сильных кровотечений и для

лечения тех суставов, в которых уже есть патологические изменения. Обычно, чем выше достигаемый лечением уровень фактора (чем ближе он к норме), тем больше вероятность остановить кровотечение сразу же. Большинство врачей доводят уровень фактора в плазме до 50 ед/дл, если кровотечение идет уже некоторое время, на ранних стадиях для его остановки нужны более низкие уровни. Кровоизлияния необходимо начинать лечить сразу же, как только пациент почувствовал его признаки, например, покалывание в суставе, уменьшение амплитуды его движения. Лучше не ждать, когда появятся припухлость и ощущения тепла.

Начальное время полураспада введенного фактора VIII, пока уравнивается его уровень в крови, составляет четыре часа, и биологическое время полураспада - около 12 часов. Если кровотечение происходит в опасной зоне, то фактор VIII можно вводить с перерывами, например, по половине подготовленной дозы каждые 6-12 часов, или непрерывно, поддерживая минимальный уровень фактора VIII в плазме от 30 до 50 ед/дл. Непрерывное введение препарата поддерживает стабильный уровень фактора VIII, позволяет более удобно вести наблюдение за уровнем фактора через анализ образцов крови. При непрерывном введении необходимо меньшее количество концентратов для поддержания достаточного уровня фактора в крови, чем при введении лекарства с перерывами. Плазма, криопреципитат и концентраты низкой степени очистки не подходят для медленного непрерывного введения, так как фактор VIII в них менее стабилен, чем в концентратах высокой и средней степени очистки.

При хирургическом вмешательстве, необходимо поддерживать уровень фактора VIII 100 ед/дл во время операции и около 40-50 ед/дл - в течение 10-14 послеоперационных дней. Уровень фактора VIII необходимый для гемостаза после удаления зуба колеблется в пределах от 20 до 50 ед/дл в зависимости от сложности процедуры. Предотвращение кровотечения во время активных физических упражнений или физиотерапии требует поддержания уровня 20-40 ед/дл. Этот уровень необходимо повысить, если заметна деформация места кровотечения и слабость физического развития. По мере накопления физической силы, дозы можно снижать.

На каждые 2 ед/дл повышения уровня в плазме необходимо вводить одну единицу фактора VIII на кг. Дозы криопреципитата или концентрата округляются до количества вещества в одном пакете или флаконе. Возможные передозировки не опасны.

При легкой форме гемофилии А, чтобы уменьшить воздействие препаратов крови на организм, возможно лечение ДДВАП, если при этом достигается необходимый уровень фактора VIII. При тяжелой форме гемофилии А используются концентраты фактора. О передаче через препараты, продаваемые в настоящее время в США, ВИЧ не сообщается; случаи передачи вирусов гепатита А, В, или С крайне редки.

Гемофилия А с ингибиторами

У пациентов с низким уровнем ингибиторов (около пяти Бетезда единиц, "БЕ") введение фактора VIII не провоцирует повышение этого уровня (анамнез). Кровоизлияния у этих "низких продуцентов" можно лечить концентратами фактора VIII в дозировке достаточной для нейтрализации циркулирующих ингибиторов и достижения желаемого лечебного результата уровня фактора VIII в плазме. Обычно доза, применяемая для пациентов без ингибиторов, увеличивается в 2-3 раза, а после инъекций проводится анализ крови, чтобы убедиться, что состав плазмы удовлетворительный. Если уровень фактора VIII неудовлетворительный, то требуется ввести его дополнительно.

У других пациентов с ингибиторами - "высоких продуцентов" - введение фактора VIII усиливает образование ингибиторов. Небольшие кровоизлияния обычно лечат КПК (без гепарина) в дозировке 75-100 ед/кг, повторяя инъекции один-два раза с интервалом 8-12 часов, если необходимо. По возможности необходимо избегать продолжительного лечения. КПК крайне редко вызывает анамнестические реакции; уровень ингибиторов у пациентов, которых лечат КПК и АКСК уровень ингибиторов постоянно снижается. АКСК более дорогой препарат, чем КПК. АКСК используется для лечения тех пациентов, которые реагируют лучше именно на него, или в кризисных ситуациях, когда КПК не оказывает необходимого действия и требуется другой препарат.

Лечение вызывающих опасение кровоизлияний у пациентов с ингибиторами обычно проходит с большими трудностями и лучше всего делать это в крупных центрах гемофилии. Вероятность успешного контроля кровоизлияния с самого начала будет выше, если гемостатический уровень фактора VIII можно достичь концентратами фактора VIII человека или свиного фактора, а не КПК или АКСК. Высокому продуценту, у которого в настоящий момент достаточно низкий уровень ингибиторов можно давать большие дозы фактора VIII, которых будет достаточно для нейтрализации имеющихся ингибиторов и повышения уровня фактора VIII в плазме. При таком лечении требуется быстрое проведение анализа крови, чтобы наблюдать реакцию пациента на каждую введенную дозу препарата, пока не будет достигнут желаемый уровень фактора VIII в плазме. Некоторые врачи вводят в начале единовременно взрослому от 5000 до 10 000 единиц фактора VIII, а затем от 300 до 1000 ед/час и более, чтобы поддерживать уровень фактора VIII на желаемом уровне, или для поддержания гемостаза, который иногда устанавливается, даже если уровень фактора VIII в плазме не поднимается. Если прямое введение концентратов фактора VIII не помогает, что бывает при уровне ингибиторов выше 10 БЕ, то можно выполнить обменный плазмаферез для частичного уменьшения уровня циркулирующих у пациента антител. После этого проводится массивная инъекция фактора VIII.

Большинство ингибиторов лучше нейтрализуются свиным фактором VIII, чем фактором человека, таким образом, инъекция определенного количества свиного фактора VIII может оказать гораздо лучшее действие, чем то же количество фактора VIII человека.

Обычно свиной фактор выбирают для лечения серьезных кровоизлияний у высоких продуцентов.

Если уровень ингибиторов - 10-20 БЕ - слишком высокий для прямого введения любого фактора, а плазмаферез не рекомендуется (потому что уровень ингибиторов очень высокий или отсрочка лечения создает угрозу для жизни пациента), тогда вызывающие опасение кровотечения можно лечить КПК или АКСК в дозировке 75-15 ед/кг. Операцию высоким продуцентам можно проводить только для спасения жизни с введением свиного фактора VIII или фактора человека до тех пор, пока не будет достигнут гемостатический эффект. Далее используется КПК или АКСК. Есть опыт получения положительного результата с использованием в хирургии рекомбинантного фактора VIIa.

Избавление от ингибиторов очевидно требуется в высшей степени. Такие иммуноподавляющие препараты, как предизон или циклофосфамид, сами по себе оказывают слабое или никакого влияния на пациентов с гемофилией. (Тем, у кого гемофилии нет, но есть аутоиммунные ингибиторы эти препараты показаны.) Иммунная толерантность к фактору VIII у 75% пациентов с гемофилией и ингибиторами может быть повышена ежедневным введением от 50 до 300 ед/кг фактора VIII в течение нескольких месяцев. Меньшие дозы могут помочь низким продуцентам со слабо устойчивыми ингибиторами, которые возникли недавно, более высокие дозы нужны, если пациент - высокий продуцент с ингибиторами сильной устойчивости. Уровень ингибиторов достигает пика в течение одного или двух месяцев, а затем резко падает и, в конце концов, становится неопределяемым. Процесс может быть ускорен сопутствующим приемом иммуноподавляющих препаратов. Иммуная толерантность лучше поддерживать введением каждые несколько дней низких доз фактора VIII. Высокие продуценты, которые прошли процедуру индукции иммунной толерантности, показывают при анализе низкий уровень ингибиторов, а затем переходят в группу низких продуцентов.

Гемофилия В

Для первичной профилактики вводят 40 ед/кг дважды в неделю, чтобы поддержать уровень 1 ед/дл фактора IX. Чаше препарат вводится, если уже выявлены нарушения в суставе.

Уровень фактора IX, который необходим для остановки кровотечения почти такой же, как тот, которого стремятся достичь при недостаточности фактора VIII. Когда используется КПК, его неспецифичный тромбогенный эффект может способствовать восстановлению гемостаза. Начальное время полураспада вводимого фактора IX составляет четыре часа, а биологическое время полураспада - 26 часов. Если кровоизлияние происходит в опасной зоне, то уровень фактора IX в плазме лучше поддерживать в течение нескольких дней на уровне 20-30 ед/дл предпочтительно с помощью концентратов фактора. Необходимо избегать длительного лечения КПК большими дозами из-за опасности развития тромбоза.

При хирургическом вмешательстве уровень фактора IX в плазме поддерживается концентратами - более 50 ед/дл во время операции, и далее 40-50 ед/дл на весь период выздоровления. Уровень фактора IX необходимый для гемостаза после удаления зуба зависит от сложности процедуры и колеблется от 20 до 50 ед/дл. Предотвращение кровоизлияний. Для предотвращения кровоизлияний во время физической активности может потребоваться от 20 до 40 ед/дл, что зависит от физического состояния пациента. Так как биологическое время полураспада большое, пациенты с гемофилией В вводят концентраты фактора для профилактики один или два раза в неделю.

Если требуется увеличить фактор IX в плазме на одну ед/дл, то вводят одну единицу фактора на кг. Случайные передозировки концентрата фактора IX или КПК не опасны; количество фактора можно округлять до целого количества концентрата во флаконе. Очищенный концентрат фактора IX можно вводить с перерывами или непрерывно со специальным шприцем, чтобы не падала концентрация фактора.

Коагуляционный концентрат фактора IX используется для лечения пациентов, которым требуется операция или интенсивная терапия после обширных травм, у которых тяжелые поражения печени или печень еще не сформирована, а также у кого в анамнезе - тромбоз. Эти концентраты рекомендованы для повышения толерантности пациентов с ингибиторами к фактору IX. Для лечения с перерывами или профилактики некоторые пациенты, которые хорошо переносят КПК, могут предпочитать этот препарат, так как он дешевле, чем очищенные концентраты фактора IX.

Болезнь Виллебранда

При Типе 1 БВ, если уровень фактора Виллебранда снижен, но его функции, предположительно, не нарушены, показан DDAVP, так как он способствует освобождению ненарушенного фактора Виллебранда из хранилищ. Одним пациентам этот препарат помогает лучше, чем другим, поэтому через тридцать минут после инъекции следует определить уровень фактора VIII и сопутствующего фактора ристоцетина, чтобы убедиться, что препарат произвел соответствующий эффект. Если достаточный уровень фВ необходимо поддерживать в течение нескольких дней, как, например, для операции, то DDAVP можно вводить ежедневно или через день вместе с препаратами плазмы. DDAVP обычно достаточно для лечения большинства кровотечений при Типе 2А.

Если DDAVP не дает нужного результата или не рекомендуется, то следует вводить препараты, содержащие фВ, для лечения или профилактики. Пациенты с Типом 3 БВ имеют низкий уровень факторов VIII и фВ. После введения препарата, содержащего фактор Виллебранда, уровень фактора VIII может оставаться повышенным дольше, чем у пациента с гемофилией А после аналогичного лечения. Врач может ориентироваться на показатели ристоцетина или антигенов к фактору Виллебранда, определяя лечение, а также соблюдать те же дозы и схемы, как при лечении гемофилии А. Продолжительное

время кровотечения по Айви (Ivy), вероятно, невозможно будет откорректировать какой-либо терапией, хотя время кровотечения по Дьюку (Duke) откорректировать можно. Оперировать можно, если время кровотечения по Айви остается единственным нарушением после проведения лечения препаратами плазмы.

При Типе 1 и 2, если не используется DDAVP, показатели уровня фактора VIII в плазме и сопутствующего фактора ристоцетина не могут быть решающими при выборе лечения. Независимо от результатов лабораторных анализов пациентам с этим типом заболевания требуется дополнительное количество ненарушенного фВ. При кровоизлияниях пациенты должны получать концентраты богатые фактором Виллебранда или криопреципитат в дозировке около 10-20 ед/кг фактора VIII. Дозу можно повторять каждые 8-12 часов при сильных кровотечениях или во время операции. Дозировка в послеоперационный период еще не изучена. Некоторые врачи пользуются той же схемой, что и во время хирургического вмешательства при гемофилии А.

Антифибринолитические препараты (эпсилон-аминокапроновая кислота или транекземная кислота) помогают предотвращать образование тромбов при кровотечениях из носа и во рту или при меноррагии.

Дефицит других факторов свертываемости

Криопреципитат богат фибриногеном и может быть использован для лечения гипофибриногенемии. Состояние пациентов с недостаточностью фактора XIII может улучшаться, если им ввести один-два пакета свежзамороженной плазмы в месяц профилактически, так как фактор XIII имеет время полураспада в плазме шесть дней. Острые кровоизлияния у пациентов с недостаточностью протромбина или факторов V, VII, X, XI или XIII можно лечить свежзамороженной плазмой в том объеме, который переносит пациент. Если введенный препарат достигает того объема, который пациент не может переносить, или необходимо поднимать уровень недостающего фактора в больших количествах (сильное кровоизлияние или операция), то рекомендуется обменный плазмаферез. Иногда концентраты фактора VII и XI могут быть использованы по протоколу лечения.

ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Кровотечение при гемофилии идет медленно, но долго. При небольших порезах кровотечение можно остановить, если прижать поврежденное место на пять минут. Обширные разрезы и внутренние кровотечения необходимо лечить введением препаратов факторов свертываемости крови или, когда показано, DDAVP. Небольшие кровоизлияния в суставы или мягкие ткани можно остановить одной инъекцией, поднимая уровень фактора свертываемости в плазме до 15-30 ед/дл. При вызывающих опасение кровотечениях уровень необходимо поднять до 50 ед/дл. Если кровоизлияние произошло

в опасной зоне, и его не удалось остановить в условиях амбулатории, то показана госпитализация и поддержание минимального уровня фактора, по крайней мере, 30 ед/дл. Необходимо уменьшить до минимума отсрочку в лечении. Пациенты, участвующие в программе домашнего лечения могут ввести себе препарат сами, когда начинается вызывающее опасение кровотечение, а затем обратиться в отделение или клинику скорой помощи. Бригада машины скорой помощи должна доставить травмированного пациента с гемофилией в ближайшее отделение скорой помощи, где есть запас концентратов.

Центральная нервная система

Кровотечения в ЦНС являются основной причиной смерти от кровоизлияния при гемофилии. Рана, которая не опасна для здорового человека, например, удар о полку при резком подъеме со стула или падение на ягодицы и встряхивание позвоночного ствола могут вызвать у человека с гемофилией длительное кровотечение из небольших сосудов ЦНС. Медленно скапливающаяся кровь может вызвать симптомы только через несколько часов или дней. Многие пациенты с кровотечениями в ЦНС не могут даже вспомнить, когда поранились. Все пациенты с симптомами, указывающими на поражение спинного мозга, включая необычную головную боль и сонливое состояние, должны быть госпитализированы и пройти лечение под тщательным наблюдением соответствующим препаратом фактора свертываемости для поддержания нормального уровня этого фактора в плазме.

Рот, горло и нос

Кровотечение во рту из-за пореза или прикушенного языка часто длится долго. У маленького ребенка потеря крови может быть значительной и можно рекомендовать замещение эритроцитов. Образуется крупный рыхлый сгусток крови, который напоминает ягоду малины. Он мешает сращиванию краев раны. Когда вводится концентрат, сгусток можно стереть, чтобы края раны могли соединиться. Антифибринолитические препараты предотвращают образование сгустков во рту.

Кровотечения под языком, в области задней стенки горла и шеи очень опасны, так как пациент может захлебнуться. Повторное введение препарата необходимо проводить в больнице под наблюдением врачей. Кровоизлияния в этой области могут быть вызваны тонзиллитом, приступами кашля или местной анестезией при работе с зубами.

Носовые кровотечения обычно характерны для ФВБ. Можно применить препараты факторов свертываемости или DDAVP с лечение ЭАК. Не следует делать прижигание или вставлять тампоны, так как кровотечение после этих процедур может возобновиться. Если необходимы тампоны, то можно использовать марлю с мазью, чтобы ее можно было легко удалить.

Желудочно-кишечный тракт

При гемофилии кровотечения в ЖКТ бывают случайно. Когда это происходит первый раз, необходимо искать причину: язва, узлы, полип, геморрой и т.п. Если очевидная причина не выявлена, нет необходимости проводить исследование при каждом кровотечении в ЖКТ. Пациенты с гемофилией могут кровоточить из-за незначительных ранок, которые не всегда легко найти.

Гематурия

Гематурия характерна для пациентов с тяжелой формой гемофилии А или В. Сгустки крови могут препятствовать работе каналов почек или уретры (развивается временный гидронефроз). Гематурия часто продолжается, даже когда вводят концентраты. Показан постельный режим и введение концентратов два раза в день, чтобы достичь гемостаза. Антифибринолитические препараты типа Аmісаg и Сусloкаргоп противопоказаны, так как сгустки крови в каналах могут препятствовать восстановлению просветов.

Суставы

Кровоизлияния в суставы характерны для тяжелой формы гемофилии. Колени, локти, голеностопы, плечи и бедра, именно в таком порядке находятся суставы в отношении частоты их поражения (колени чаще всего). У пациента с легкой формой гемофилии, который случайно поранит сустав, далее будут происходить достаточно частые кровоизлияния в этой области. Первым симптомом кровоизлияния в сустав является ограниченность его подвижности и покалывание. Если пациенту сразу же вводят концентрат на этом этапе, то кровотечение уменьшается и болезненность проявляется минимально. Кровоизлияния необходимо лечить, как можно раньше. Не следует наблюдать, будет ли кровотечение продолжаться или нет. Если сустав теплый и припух, то необходимо немедленно начать интенсивное лечение. Если сустав напряжен, то аспирация может уменьшить болезненность и сократить период неподвижности. При вызывающих опасение кровоизлияниях в сустав концентрат вводится один или два раза в день, пока опухоль не рассосется (вернется нормальная амплитуда движения и подвижность).

При боли от острого кровоизлияния рекомендуются анальгетики наркотического ряда взрослым и некоторым детям.

При кровотечениях в колено или локоть для иммобилизации используется шина до тех пор, пока не спадет опухоль. У маленьких детей часто повторяются кровоизлияния в области голеностопного сустава, поэтому через 2-3 дня, после того как спадет опухоль от острого кровоизлияния, можно наложить специальную шину, которая позволяет ребенку активно двигаться, но защищает пораженный сустав, и оставить ее на 2-3 недели.

Кровоизлияние в БЕДРО опасно тем, что усиливает давление внутри сочленения сустава и может вызвать асептический некроз бедренной головки. Кровотечение в бедре необходимо отличать кровоизлияния в забрюшинной области. При таком кровоизлиянии подвижность бедра также ограничена, и оно болит. При кровоизлиянии в бедренное сочленение все движения сустава, как внутренние, так и внешние вращения, крайне болезненны. Пациент с таким поражением должен находиться в постели с растяжкой по методу Bick, и ему необходимо вводить достаточное количество концентрата для поддержания фактора на уровне 40 ед/дл.

Кровоизлияния в ПЛЕЧО всегда очень болезненны. Может помочь иммобилизация согнутой руки с поддерживающей повязкой.

После восстановления от острого гемартроза необходимо оценить подвижность сустава и силу мышцы, чтобы назначить физиотерапию для полного восстановления функций сустава. Сильные мышцы поддерживают сустав и снижают частоту кровоизлияний в них.

Бактериальная инфекция суставов редко бывает у пациентов с гемофилией, незараженных ВИЧ, но достаточно характерна для тех, кто поражен этим вирусом. Если предполагается, что в опухший болезненный сустав произошло кровотечение, но он быстро не восстанавливается после введения концентрата, то необходимо провести аспирацию и анализ содержимого.

Мышцы

Кровоизлияния в мышечные или мягкие ткани особенно опасны, если происходят в закрытых лакунах, таких как ладонная поверхность запястья, предплечье, глубокие ладонные лакуны, передняя и задняя большеберцовые лакуны. Лечение проводят концентратами и иммобилизуют пораженное место. В тяжелых случаях, особенно если лечение начато с задержкой, можно применять хирургическую декомпрессию. Аспирация не рекомендуется. Внутримышечные и подкожные кровоизлияния, если они не замкнуты в фасциальных границах, могут занимать различное пространство, особенно в квадрицепсах или в области подколенных сухожилий, вызывая заметное падение гематокрита.

При кровоизлияниях в забрюшинной области может быть неверно поставлен диагноз неопытным врачом. У пациента наблюдается согнутое бедро, боль при попытке разогнуть конечность, но боли нет, если бедро слегка поворачивать. В области бедренного кольца обычно отмечается максимальная болезненность и наполненность в нижнем отделе брюшной полости. Бедренный нерв часто прижат распухшей мышцей, т.к. проходит под паховыми связками: в результате, снижается чувствительность передней стенки бедра, подвижность коленного сустава и, в конечном итоге, потеря силы квадрицепса. Если симптомы противоречивы, то забрюшинную гематому можно определить ультразвуком или компьютерной томографией. Кровоизлияние в забрюшинной области, подколенных

сухожилий, квадрицепса или икроножной мышцы лечат концентратами, при этом показан постельный режим, пока не спадет опухоль и не восстановится амплитуда движения. Движения пораженной мышцы необходимо начинать осторожно, так как возможно возобновление кровотечения. Часто необходима продолжительная физиотерапия для восстановления силы мышцы.

Переломы

Переломы, которые выправляют закрытой репозицией и гипсом требуют лечение концентратами в течение 3-4 дней, пока не спадет опухоль. Если необходима открытая репозиция, то лечение такое же, как при хирургическом вмешательстве.

УХОД ЗА ЗУБАМИ

Необходимо поощрять регулярные визиты к зубному врачу. Удаление зубного налета или камня иногда вызывает небольшие выделения крови, но введения концентратов при этом не требуется. Работы ортодонта обычно выполняются так же, как и в обычных обстоятельствах. Основную проблему составляет выбор обезболивания при лечении кариеса. Местную инфильтрационную анестезию можно проводить без предварительного введения концентратов. Уровень фактора необходимо поднять до 30-50 ед/дл перед инъекцией анестезии, так как есть риск повреждения сосудов. Это может привести к образованию на щеке быстро растущей гематомы, которая может распространяться в область шеи и сдавливать трахею.

Для удаления зуба уровень фактора необходимо поднять до 20-50 ед/дл в зависимости от сложности процедуры. Пациентам с ФВБ перед удалением необходимо вводить препарат (например, DDAVP), даже если уровень фактора достаточно высокий. Антифибринолитические препараты пациент принимает (до тех пор, пока не введут КПК) в день удаления и в течение 10 дней после процедуры. Если в течение нескольких дней после удаления соблюдать строгую диету и принимать охлажденную жидкую пищу, то это предотвратит образование сгустков. В большинстве случаев зубы удаляют амбулаторно, и концентраты редко требуются после удаления. Многократное удаление зубов у пациентов с ингибиторами лучше проводить в условиях госпитализации.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Операции пациентам с гемофилией необходимо выполнять в условиях клиники, где есть лаборатория, условия которой позволяют определять уровень фактора свертываемости крови. Пациентов должен сопровождать гематолог, специализирующийся в области гемофилии. Операцию должен выполнять хирург, знающий особенности людей с гемофилией. В клинике должен быть необходимый запас соответствующих концентратов

фактора. Если у пациента кровь группы А, В или АВ, необходимо использовать концентраты средней степени очистки, затем можно использовать концентраты с низким содержанием аллоагглютинина. Необходимы и концентраты высокой степени очистки. Необходимо провести анализ крови, чтобы исключить наличие ингибиторов. За 60-90 минут до начала операции пациенту вводят необходимое количество концентрата, чтобы поднять уровень фактора выше 50 ед/дл, предпочтительно до 80-100 ед/дл. Уровень фактора в крови после операции необходимо определить специальным анализом. Уровень фактора свертываемости крови во время операции необходимо поддерживать выше 50 ед/дл и на уровне 30-40 ед/дл по крайней мере в течение 10 дней после нее. Уровень фактора необходимо проверять каждый день, пока он не стабилизируется, а затем каждые два дня. После операции требуется госпитализация не менее, чем на две недели для введения концентрата и проверки уровня фактора в крови. Иногда пациента можно выписать раньше, если он сам способен вводить себе препараты или кто-то из его родственников обучен делать это. Те пациенты, которым требуется интенсивная физиотерапия, нуждаются в длительном лечении концентратами и в более продолжительной госпитализации.

ХРОНИЧЕСКИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Патогенез

Кровотечения в суставах вызывает воспаление синовиальной оболочки. После повторяющихся кровоизлияний синовит становится хроническим, что ведет к разрастанию воспаленной синовиальной мембраны, кровотечения обычно повторяются, и образуется порочный круг. Хрящ и кость постепенно разрушаются, и развивается дегенеративный артрит, сопровождающийся болью, потерей подвижности и атрофией обслуживающих сустав мышц. Кровоизлияния в сустав в годы физического роста провоцирует чрезмерное образование наростов на окончаниях длинных костей, что ведет к искривлению конечностей и округлому увеличению костных окончаний. Кровоизлияния в мышцы ведут к их атрофии и контрактуре.

Хронический синовит

Хронический синовит с излиянием жидкости можно наблюдать у детей и взрослых обычно в области колена, которое опухает, становится вязким и нагревается, но не очень болезненным. Оно при этом не согнуто, как при остром гемартрозе. Показана профилактика концентратами в течение 2-4 недель и курс преднизона в течение 1-2 недель (примерно, 0,5 мг/кг/день). Во время лечения концентратами необходимо выполнять специальные упражнения для улучшения состояния мышц вокруг пораженного сустава. Соответствующие шины, закрепляемые на ночь, помогут избежать травмирования во время сна.

Если выше описанные мапы не помогают, и продолжаются кровотечения и излияние жидкости, можно провести синовэктомию. Самый простой способ уменьшить симптомы - радионуклеотидная синовэктомия: в сустав вводятся радиоизотопы с коротким периодом жизни с бета-излучением и низкой степенью проникновения в кровь. Эта процедура, проводимая амбулаторно, успешно применялась в лечении пациентов с ингибиторами, которым вводился КПК для гемостаза.

Если радионуклеотидная синовэктомия не рекомендуется (обычно, если синовиальная оболочка очень толстая), то проводят артроскопическую или открытую синовэктомию. Через день-два после процедуры начинают физиотерапию для восстановления подвижности сустава. Из-за остаточного синовия могут быть повторные кровоизлияния в оперированный сустав. Необходимо удалить излившуюся кровь.

Контрактура мышц

Контрактуры обычно развиваются в области локтя или колена. В области локтя подвижность ограничивает увеличенная головка сустава. Удаление этого нароста улучшает вращательное движение, что имеет важное функциональное значение, хотя сгибание и разгибание все еще может быть затруднено. У тех, кто может рано начать лечение, сейчас редко можно встретить контрактуру в области колена, но это встречается у тех, кто не может получить своевременного лечения. Контрактуру средней степени можно лечить цилиндрическими лангетами вокруг бедра и икры, чтобы поддерживать эту часть ноги в момент сгибания-разгибания. Постоянное давление, обеспеченное каждый день способствует распрямлению согнутого сустава. Контрактуры легкой степени, которые сегодня встречаются чаще всего, можно лечить наложением гипса и физиотерапией.

Дегенеративный артрит

Дегенеративный артрит тяжелой формы часто наблюдается у взрослых с тяжелой формой гемофилии. Пациентам часто помогает нестероидные противовоспалительные препараты. Они часто используют большие дозы анальгетиков.

Суставы необходимо оберегать от нагрузки. Пациентам рекомендуется снизить вес, чтобы ослабить давление на суставы, приобрести обувь особой конструкции, ослабляющую давление при ходьбе по твердым поверхностям. лучше всего подходят высокие ботинки со шнуровкой. Необходимо усиливать мышцы, поддерживающие пораженный сустав, чтобы укрепить его поддержку. Иногда используются внешние приспособления для поддержки суставов, однако их не рекомендуется использовать длительное время, чтобы не атрофировались мышцы.

Если кровотечения повторяются, ограничивая подвижность сустава из-за костных наростов, например, в области берцовой кости, а также есть другие внешние признаки повреждения суставов в результате артрита, то сустав можно почистить хирургическим путем. Если в плече, голеностопе или подтаранном суставе повторяется сильная боль, то может помочь остеосинтез. Если поражение суставов необратимо, то можно провести имплантацию плечевого, коленного или бедренного суставов (есть великолепные результаты).

Ложная опухоль - это геморрагическая киста в области соответствующей суставу кости. В случае ее образования иногда требуется хирургическое вмешательство или пересадка кости. Если откладывать операцию, то это приводит к разрушению сустава или его инфицированию. Ложные опухоли на кисти и стопе имеют тенденцию множиться, это часто можно остановить лучевой терапией.

Осложнения вирусными инфекциями

Большинство пациентов с гемофилией, которых лечили концентратами, были заражены ВИЧ до 1986 года. Инфицирование гепатитом В до сих пор создавало проблему, пока не была разработана вакцина против этого вируса. Гепатит С часто осложняет гемофилию, что создавало серьезную проблему, пока не были разработаны новейшие меры проверки донорской крови и очистки препаратов. Многие подростки и взрослые имеют хронический активный гепатит, но лишь у немногих разрушается печень. Неумеренное употребление алкоголя может ускорять этот процесс. Хронический гепатит у пациентов с гемофилией лечится так же, как и у других людей. Некоторых пациентов лечат альфаинтерфероном, и лишь у немногих развивается ремиссия. У некоторых была проведена трансплантация печени, что позволило улучшить нарушение свертываемости крови, так как трансплантируемая печень стала вырабатывать больше ненарушенного фактора свертываемости.

В 80-е годы СПИД был основной причиной смерти среди пациентов с гемофилией. Единственной особенностью проявления ВИЧ-инфекции у пациента с гемофилией является усиленная тенденция к развитию гнойного артрита, в остальном течение такое же, как и у других пациентов. Таким пациентам требуется больше медицинской и психологической поддержки, чем другим людям с гемофилией.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Есть перспектива развития генной терапии гемофилии А и В. Во всех современных экспериментах на животных используются ретровирусные и аденовирусные вектора для введения в клетки печени здорового гена. Еще не достигнуты долговременные стабильные результаты, но исследования продвигаются вперед.

Генная терапия не меняет генотип пациента или его способность передавать заболевание потомкам. Гемофилия является хорошим объектом для генной терапии, так как не требуется увеличения уровней фактора VIII и фактора IX до нормы, чтобы получить улучшенную клиническую картину, достаточно повысить его до среднего уровня. Уровни факторов VIII и IX не нуждаются в закрытой биорегуляции.

Разрушение суставов при гемофилии можно избежать только с помощью профилактики с самого раннего возраста (программа часто требует использование приспособления для доступа к вене, что имеет высокую степень инфицирования и других осложнений). Чтобы уменьшить количество кровоизлияний необходимо заниматься развитием мускулатуры у пациентов с гемофилией. Для большинства пациентов с гемофилией в ближайшем будущем необходимо соответствующее количество безопасного концентрата фактора, врачи, специализирующиеся по лечению данного заболевания и специализированные центры.