

Гемофилия: клинический пример и современные подходы к лечению

✎ В.А. Люсов, В.Н. Соболева, Е.О. Таратухин,
Ю.М. Машукова, В.С. Обруч, Е.В. Манякина

Кафедра госпитальной терапии № 1 Лечебного факультета РГМУ

В 2005 г. Всемирная федерация гемофилии опубликовала отчет о популяционном исследовании, включившем 98 стран на всех континентах и 88% всего населения Земли. Было выявлено 131 264 больных гемофилией типов А и В; 45 001 человек с болезнью фон Виллебранда, людей с другими нарушениями свертываемости крови — 16 735. Таким образом, в мире насчитывается более 193 тыс. больных с нарушениями свертываемости крови.

Гемофилия — это наследственное заболевание, проявляющееся недостаточностью факторов свертывания крови VIII (гемофилия типа А) или IX (гемофилия типа В). Наследование данного признака сцеплено с X-хромосомой. Женщины являются носительницами патологического гена, а заболевают гемофилией в основном мужчины. Заболевание женщины возможно, если оба ее родителя имеют в составе X-хромосомы патологический ген. У больного мужчины все сыновья будут здоровы, а все дочери — носителями. У женщины-носителя и здорового отца риск рождения как больного сына, так и дочери-носителя составляет 50%.

Гемофилию вызывают не только наследуемые генетические аномалии, но и спонтанные мутации. Если заболевание появляется в семье, не имеющей анамнеза гемофилии, такой вариант называют спорадическим. Частота встречаемости спорадических случаев гемофилии может достигать 1/3 всех случаев заболевания.

Гены, ответственные за заболевание гемофилией типа А и В, расположены в

X-хромосоме. Ген фактора VIII насчитывает около 186 тыс. пар нуклеотидов. Дефекты данного гена могут быть различными: дупликации, делеции, сдвиг рамки считывания, включение новых оснований; более чем в половине случаев происходит инверсия последовательности нуклеотидов. Ген фактора IX содержит около 34 тыс. пар нуклеотидов. Заболеваемость гемофилией типа В ниже в 3–5 раз по сравнению с гемофилией типа А.

Клиническая картина

Главным и, по сути, единственным клиническим признаком гемофилии является склонность к кровотечениям. У лиц с тяжелой формой заболевания часты спонтанные кровотечения, а тесты свертываемости крови всегда выявляют патологию. При средне-тяжелой форме болезни кровотечения возможны спонтанно и после незначительных травм, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) всегда увеличено. Легкая форма проявляется склонностью к кровоточивости после травм и операций, спонтанных кровотечений не бывает, тесты свертываемости крови могут быть в пределах нормы. При легкой форме заболевания диагноз часто впервые устанавливается уже в зрелом возрасте.

Наиболее часто спонтанные и травматические кровоизлияния проявляются **гемартрозами** (70–80% случаев), часто образуются подкожные гематомы (10–20%). Гемартрозы — самая распространенная проблема

у больных гемофилией с раннего детства, они приводят к развитию хронических синовитов, артропатий и контрактур. При тяжелом и среднетяжелом течении гемофилии, когда гемартрозы возникают часто и в большом объеме, синовиальная оболочка не в состоянии реабсорбировать всю кровь из полости сустава и гипертрофируется. В результате нарушается функция сустава, снижается его подвижность и развивается хронический синовит. Наиболее часто гемартрозы возникают в коленных (45% случаев), локтевых (30%) и голеностопных (10%) суставах. Плечевые и тазобедренные суставы поражаются значительно реже (2–3%).

Выделяют острую и подострую формы гемартрозов. Важно правильно диагностировать их, поскольку подострый гемартроз обычно развивается на фоне уже измененной синовиальной оболочки, тогда как острое кровотечение происходит в интактном суставе.

Острый гемартроз возникает в течение нескольких часов. Появляется боль и жжение в конечности, она становится горячей на ощупь, снижается амплитуда движений. Чаще всего конечность фиксируется в вынужденном полусогнутом положении. После адекватного лечебного вмешательства (введения концентрата фактора свертывания) болезненность быстро уменьшается. Степень нарушения движений всегда коррелирует с количеством крови, находящейся в полости сустава.

Подострый гемартроз обычно развивается после 3–4 эпизодов кровотечения в анамнезе и сохраняется, несмотря на гемостатическую терапию. Болезненность выражена слабее и обусловлена в большей степени гипертрофией синовиальной оболочки, нежели кровью. Если подострый гемартроз персистирует в течение нескольких месяцев, развивается гемофилическая артропатия: боль в суставе сохраняется и в покое, значительно нарушается подвижность конечности, что чревато гипотрофией мышц соответствующей области.

В остальном клиническая картина гемофилии обусловлена частой рецидивирующей кровопотерей и анемией. Как и для популяции в целом, главные причины смерти пациентов с гемофилией — онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Однако у больных гемофилией причинами смерти гораздо чаще становятся травматические кровоизлияния в полость черепа, а также инфекция ВИЧ и вирусом гепатита С, связанные с необходимостью частых гемотрансфузий.

Описание случая

Больной С., 20 лет, поступил в терапевтическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова 13 февраля 2007 г. с жалобами на выраженную слабость, плохую переносимость физической нагрузки, сердцебиение и одышку.

Anamnesis morbi. В феврале 2004 г. пациенту был поставлен диагноз язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной желудочно-кишечным кровотечением тяжелой степени, постгеморрагической анемией. Дебют заболевания сопровождался рвотой типа “кофейной гущи” и меленой. Проводилась противоанемическая и противоязвенная терапия. При поступлении в стационар уровень гемоглобина в крови составлял 60 г/л, при выписке — 97 г/л. Затем по поводу язвенной болезни не обследовался и не лечился.

Настоящее ухудшение с начала осени 2006 г., когда впервые отметил черное окрашивание стула, рвоты и тошноты не было. Периодически возникали ночные боли в эпигастриальной области. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно вводил концентрат VIII фактора свертывания (октанат) по 2–3 тыс. ед. в сутки. Постепенно нарастали слабость, одышка, уменьшилась толерантность к физической нагрузке, стало беспокоить сердцебиение. При незначительной нагрузке частота сердечных сокращений (ЧСС) достигала 110–120 в

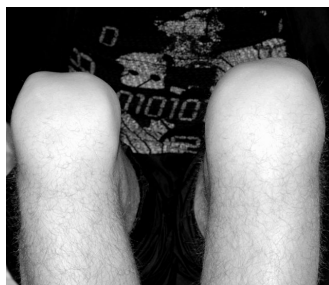


Рис. 1. Данные осмотра: левый коленный сустав увеличен в объеме, сгибательная контрактура.



Рис. 2. Рентгенография левого коленного сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях.

1 мин, быстро наступало утомление. 13 февраля 2007 г. в связи с отсутствием улучшения самочувствия вызвал “скорую помощь” и был госпитализирован. За несколько дней до госпитализации отметил прекращение мелены, нормальную окраску стула.

Anamnesis vitae. Наследственность больного отягощена: гемофилия была у прадеда по материнской линии, старший брат пациента страдает гемофилией тяжелого течения (частые гемартрозы, кровоизлияния в мягкие ткани).

В возрасте одного года у С. возникло кровотечение из десны после травмы детской игрушкой, продолжавшееся 5 сут. Ле-

чение проводилось трансфузиями антигемофильной плазмы и криопреципитата. С учетом отягощенной наследственности установлен диагноз гемофилии типа А, был дан отвод от любых внутримышечных инъекций.

В дальнейшем наблюдались травматические гемартрозы коленных и локтевых суставов, гематомы мягких тканей (ягодичной области, подвздошной области). В 9-летнем возрасте проводились склерозирующая рентгенотерапия и лечение криопреципитатом по поводу гемартроза правого коленного сустава. В возрасте 16 лет пациент получил травму левого коленного сустава с развитием массивного гемартроза и формированием сгибательной контрактуры (175°). В 2003 г. по этому поводу проводились пункции сустава под прикрытием криопреципитата с введением в полость сустава рифампицина. В 2006 г. аналогичное лечение проводилось по поводу частых (до 3–4 раз в месяц) гемартрозов правого локтевого сустава и хронического синовита.

Следует отметить практически постоянную постгеморрагическую анемию у пациента: в течение всех госпитализаций начиная с 1987 г. уровень гемоглобина крови не поднимается выше 100–110 г/л и лишь в 2003–2005 годах достигает 122 г/л, а весной 2006 г. — 152 г/л.

Состояние при поступлении средней тяжести. Кожа бледная, тургор сохранен, видимые слизистые оболочки умеренной влажности, бледноваты, язык не обложен. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Ногти изменены по типу “часовых стекол”. Левый коленный сустав несколько увеличен в объеме. Амплитуда движений в коленных суставах снижена симметрично до 90° – 100° , движения безболезненны (рис. 1, 2). Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, безболезненна при пальпации. Частота дыхания 14 в 1 мин. Перкуторный звук ясный, легочный, границы легких

не изменены. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена, верхушечный толчок в V межреберье по срединно-ключичной линии, нормальной силы и площади. Границы относительной тупости сердца перкуторно в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 106 в 1 мин, пульс 106 ударов в 1 мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень не увеличена. Область желчного пузыря при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания отрицательный. Стул и мочеиспускание в норме. Моча соломенно-желтого цвета, прозрачная. Кал оформленный, обычной окраски, без включений крови.

Клинический анализ крови (14.02): гемоглобин 54 г/л, эритроциты $2,84 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,57, гематокрит 18%, лейкоциты $3,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $349 \times 10^9/л$, эозинофилы 2%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 60%, базофилы 1%, лимфоциты 32%, моноциты 3%, СОЭ 12 мм/ч. Средний объем эритроцита 63 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 19 пг, анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия.

Общий анализ мочи: цвет соломенный, прозрачность неполная, плотность 1022, реакция нейтральная, белок, глюкоза, кетоновые тела — отсутствуют, эпителий — единичные клетки в поле зрения, лейкоциты — 0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: общий белок 74,6 г/л, мочевины 4,8 ммоль/л, глюкоза 5,5 ммоль/л, железо 8,2 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 16,2 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 22,5 ЕД/л. Реакция Вассермана отрицательная, антитела к ВИЧ, к вирусу гепатита С, австралийский антиген не обнаружены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 105 в 1 мин, нормальное положение оси сердца, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, перегрузка (гипертрофия) левого желудочка.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) от 13.02: хроническая язва двенадцатиперстной кишки без признаков кровотечения (глубина язвы 0,6 см, края ровные, дно покрыто фибрином), деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, бульбит, поверхностный гастрит, недостаточность кардии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: правосторонний нефроптоз, кальцинаты в селезенке.

Консультация гематолога: гемофилия типа А средней тяжести.

Диагноз. Основной: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение. Осложнения: состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, постгеморрагическая гипохромная анемия. Сопутствующий: гемофилия типа А средней степени тяжести.

Проводилось **лечение:** переливание эритроцитарной массы и внутривенное введение 800 ЕД криопреципитата в соответствии с группой крови, витамин К, противоязвенная терапия (ингибиторы протонного насоса, препараты висмута, антациды), препараты железа.

На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось. Уменьшилась бледность кожи и слизистых оболочек. При повторной ЭГДС от 26.02 — рубцевание язвы, признаков кровотечения нет. После начала приема препаратов железа в крови повысился уровень ретикулоцитов до 21%.

При выписке состояние удовлетворительное, жалоб нет. В клиническом анализе крови гемоглобин 78 г/л, эритроциты $3,99 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,58, гематокрит 18%, лейкоциты $7,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $226 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 63%, лимфоциты 31%, моноциты 5%, СОЭ 8 мм/ч. Средний

объем эритроцита 71,9 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 19,5 пг.

Больной был выписан под наблюдение гематолога и гастроэнтеролога с рекомендациями соблюдать диету, принимать препараты железа.

Обсуждение

В данном клиническом примере следует обратить внимание не только на частоту и специфичность геморрагических осложнений, но и на методы лечения больного. Большинство манипуляций по поводу гемартрозов проводилось под прикрытием криопреципитата, профилактика рецидива желудочно-кишечного кровотечения осуществлялась криопреципитатом. Применялись также аминокaproновая кислота и витамин К.

Дифференциальная диагностика гемофилии обычно проводится с другими расстройствами свертываемости крови. Возможно также развитие приобретенной гемофилии, обусловленной образованием антител к собственным факторам свертывания.

Лечение гемофилии складывается из купирования геморрагического синдрома и лечения его осложнений, а также сопутствующих состояний, осложняемых основным заболеванием. Для лечения гемофилии используют постоянное введение недостающего фактора свертывания. С учетом фармакокинетики препарата его необходимо вводить дважды в сутки, однако на практике введение чаще всего осуществляют лишь при кровотечении. Субстанции, содержащие фактор свертывания, по возрастанию его концентрации располагаются в следующем порядке: цельная кровь, плазма, криопреципитат, концентраты фактора свертывания.

Довольно часто в нетяжелых случаях гемофилии А и почти во всех случаях болезни фон Виллебранда вместо препаратов фактора свертывания применяется десмо-

прессин — синтетическое производное антидиуретического гормона. Он способен стимулировать выделение собственного фактора свертывания у лиц с частично сохраненной синтетической функцией. Механизм действия десмопрессина до конца не выяснен. Он укорачивает АЧТВ и время кровотечения, улучшает адгезию тромбоцитов к стенке сосуда, однако не влияет на функциональные свойства и способность к агрегации самих тромбоцитов. Следует помнить, что десмопрессин неэффективен при дефиците фактора Кристмаса (гемофилии В) и при тяжелом течении гемофилии А. Кроме того, при частом применении десмопрессина (чаще 1 раза в 2–3 дня) возможно развитие тахифилаксии, что ведет к повышению потребности в препарате.

Другими средствами для уменьшения кровоточивости у пациентов с гемофилией служат транексамовая и ε-аминокапроновая кислоты. Транексамовая кислота — ингибитор превращения плазминогена в плазмин — служит для укрепления формирующегося тромба. Принимается перорально в суточной дозе 3–4 г. Необходима коррекция дозы при почечной недостаточности.

Собственно недостающие факторы свертывания вводятся в организм пациента в виде криопреципитата либо концентрата фактора свертывания. В соответствии с рекомендациями Всемирной федерации гемофилии криопреципитат (и тем более плазма) применяется только при недоступности концентрата фактора свертывания.

Наиболее предпочтительным для лечения кровотечений при гемофилии является применение концентратов факторов свертывания. Их изготавливают из препаратов донорской крови, а также генно-инженерным способом. Препараты факторов свертывания подразделяют по чистоте, т.е. удельному содержанию активного вещества, которое измеряется в единицах на 1 мг белка. Препараты средней степени очистки содержат 10–100 ЕД/мг и создаются традиционными способами из препаратов кро-

ви. Высокоочищенные препараты содержат 100–1000 ЕД/мл и изготавливаются путем ионообменной хроматографии. Сверхвысокоочищенные препараты имеют концентрацию >1000 ЕД/мл и изготавливаются рекомбинантным способом или из препаратов крови путем аффинной хроматографии. Рекомбинантные препараты безопасны с эпидемиологической точки зрения.

При лечении гемофилии типа А следует помнить следующее. Каждая единица фактора свертывания на 1 кг массы тела при внутривенном введении повышает его уровень в крови примерно на 2%. Время полужизни фактора VIII – 8–12 ч. При подборе дозы необходимо руководствоваться тяжестью и локализацией кровотечения, а также исходным уровнем фактора у пациента; для адекватного подбора дозы существуют специальные формулы и таблицы. При небольшом кровотечении уровень фактора необходимо поднять до 20–30%, при интенсивном – до 50–70%, при подготовке к полостным операциям – до 100%.

Терапия гемофилии типа В производится фактором IX.

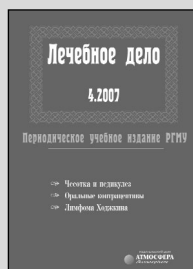
Главным **осложнением терапии** препаратами, повышающими свертываемость крови, являются инфекции – передача реципиенту ВИЧ, вирусов гепатитов, парвовируса В19, прионового агента болезни Крейтцфельда–Якоба и других инфекций.

В настоящее время активно идут исследования в области этиотропного лечения гемофилии – генно-инженерного внедрения в клетки больного гемофилией генов,

кодирующих факторы свертывания. Как минимум три группы исследователей ведут разработки с использованием ретровирусов, аденовирусов и плазмидных методов внедрения генов.

Рекомендуемая литература

- Chuah M.K.L., Collen D., Vandendriessche T. Preclinical and clinical gene therapy for hemophilia // Haemophilia. 2004. V. 10. P. 119–125.
- Evatt B. Creutzfeldt–Jakob disease and haemophilia: assessment of risk // Haemophilia. 2000. V. 6. Suppl. 1. P. 94–99.
- Giangrande P. Acquired hemophilia // Treatment of Hemophilia Monograph Series. № 38. Montreal, 2005.
- Gilbert M.S. Skeletal and muscular complications of hemophilia // Treatment of Hemophilia Monograph Series. № 6. Montreal, 1997.
- Kasper C.K. Hereditary plasma clotting disorders and their management // Treatment of Hemophilia Monograph Series. № 4. Montreal, 2004.
- Lillicrap D., Thompson A.R. Gene therapy for the hemophilias // Treatment of Hemophilia Monograph Series. № 18. Montreal, 2004.
- Mannucci P.M. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years // Blood. 1997. V. 90. P. 2515–2521.
- Report on the World Federation of Hemophilia Global Survey, 2005 // www.wfh.org
- Rodriguez-Merchan E.C. Articular bleeding (hemarthrosis) in hemophilia // Treatment of Hemophilia Monograph Series. № 23. Montreal, 2003.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.