

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Красноярский государственный медицинский
Университет имени профессора В.Ф. Войно – Ясенецкого».

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: д.м.н., доцент Моргун А.В.

Реферат на тему:

Нарушения плазменного гемостаза.

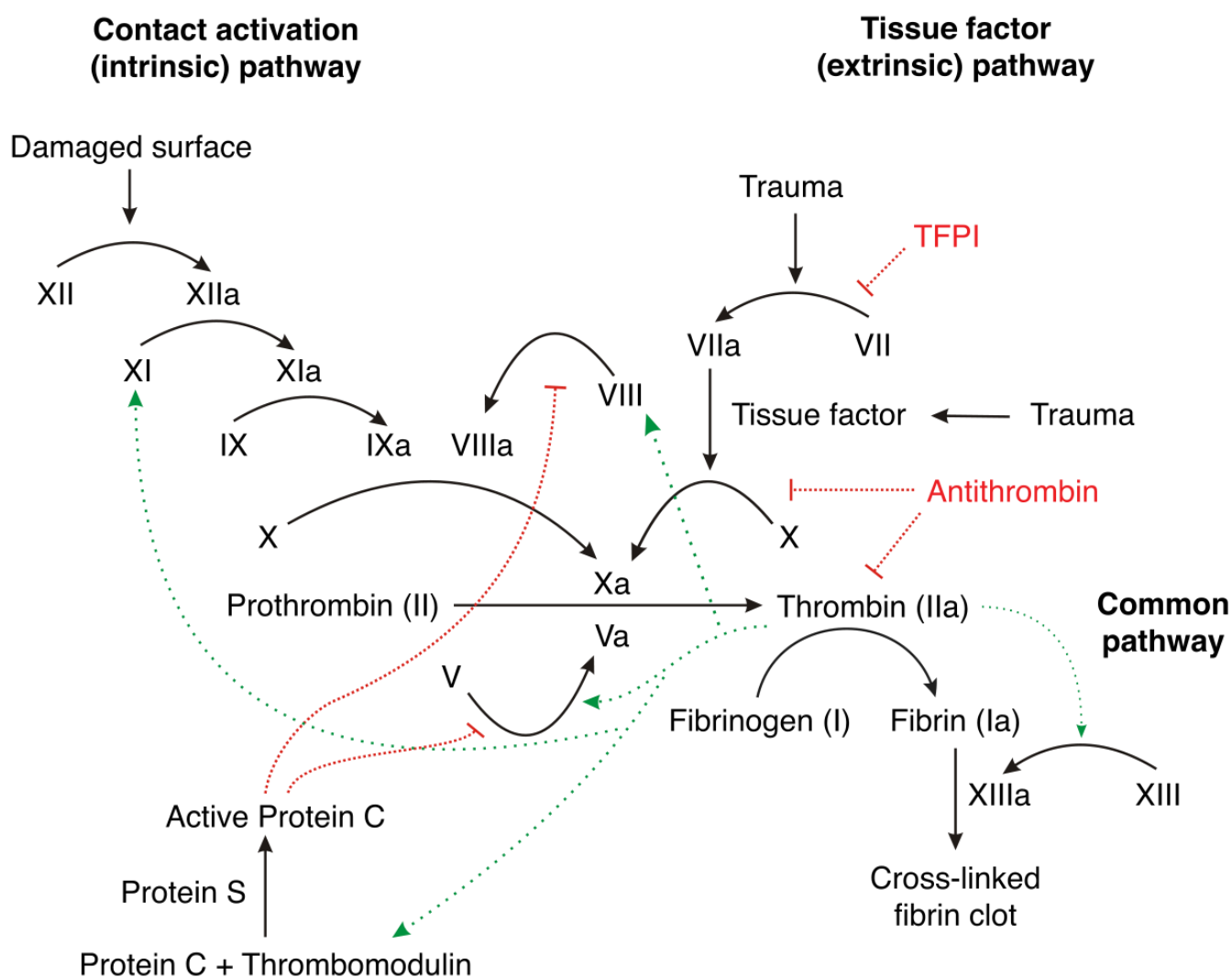
Выполнила: врач-ординатор

Братковская А.И.

Красноярск, 2020

Факторы плазменного гемостаза

- I. Фибриноген
- II. Протромбин
- III. Фактор свёртывания крови III (Тромбопластин)
- IV. Ионы Ca^{++}
- V. Фактор свёртывания крови V (Проакцелерин)
- VI. Фактор свёртывания крови VII (Проконвертин)
- VII. Фактор свёртывания крови VIII (Антигемофильный глобулин)
- VIII. Фактор свёртывания крови IX (фактор Кристмаса)
- IX. Фактор свёртывания крови X (фактор Стюарта — Прауэр)
- X. Фактор свёртывания крови XI (фактор Розенталя)
- XI. Фактор свёртывания крови XII (фактор Хагемана)
- XII. Трансглутаминаза (Фибрин-стабилизирующий фактор, фактор Лаки — Лоранда)



Наследственная афибриногенемия

Распространенность заболевания составляет 1:1 000 000. Частота развития заболевания увеличена в 8—10 раз в регионах, для которых характерны родственные браки (Иран, Южная Индия). АФГЕ имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Описано около 80 мутаций, приводящих к АФГЕ

Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена. К количественным относят гипофибриногенемию (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногенемию — АФГЕ (уровень фибриногена менее 0,1 г/л — следы). Качественные нарушения характеризуются изменением структуры молекулы фибриногена и называются дисфибриногенемией. Кроме того, выделяют гиподисфибриногенемию, при которой изменения структуры молекулы фибриногена сочетаются со снижением его содержания в плазме.

Функциональная роль фибриногена в организме многообразна. Он участвует в процессах коагуляции крови, являясь субстратом факторов свертывания крови II и XIII. Взаимодействие фибриногена с рецептором фибриногена на активированных тромбоцитах приводит к агрегации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного сгустка. Связываясь с тканевым активатором плазминогена и плазминогеном, он опосредует процессы фибринолиза, препятствуя тромбообразованию. Он также обеспечивает заживление ран, формируя основу для роста фибробластов и гистиоцитов; является белком острофазового ответа.

Клинические симптомы заболевания могут дебютировать как с момента рождения (кровотечения из пуповинного остатка у 85% больных), так и в более позднем возрасте.

Клинический фенотип заболевания представлен посттравматическими кровотечениями, кожным геморрагическим синдромом, плохим заживлением хирургических ран («зияние» ран), желудочно-кишечными кровотечениями, гемартрозами, спонтанными разрывами селезенки, кровоизлияниями в центральную нервную систему (что служит основной причиной смерти этих больных).

Акушерско-гинекологическими проявлениями АФГЕ являются менометроррагии/ меноррагии, спонтанные аборт (преимущественно в I триместре беременности), гемоперитонеум вследствие разрыва желтого тела/фолликула во время овуляции.

К наиболее парадоксальным клиническим проявлениям относятся случаи тромбозов при АФГЕ. Тромбозы могут быть как артериальные, так и венозные, и иметь различную локализацию. В литературе описаны синдром Бадда—Киари, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз подвздошной артерии, почечных артерий.

Диагностика

- Исключить приобретенный дефицит фибриногена (заболевание печени и ингибиторы фибриногена)
- Нормальные или слегка сниженные тромбоциты
- Удлинение времени свертывания в тестах АЧТВ, протромбин (ПТ) и тромбиновое время (ТВ)
- Нормализация АЧТВ, ПТ и ТВ в тестах со смешиванием плазмы пациента с нормальной плазмой доноров
- Определение концентрации фибриногена в различных иммунологических тестах

Основным принципом лечения больных АФГЕ является заместительная гемостатическая терапия концентратами фибриногена, криопреципитатом, свежезамороженной плазмой. Женщинам с целью регуляции менструального цикла назначаются эстроген-прогестагенные препараты.

Показаниями к заместительной гемостатической терапии служат спонтанный геморрагический синдром, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение, беременность.

Гемостатическая терапия может проводиться в профилактическом режиме или по требованию.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови II (гипопротромбинемия)

- геморрагическое заболевание, характеризующееся снижением активности протромбина в плазме, возникающим вследствие генетических дефектов, обуславливающих количественные (гипопротромбинемия) или качественные (диспротромбинемия) нарушения фактора свертывания крови II (FII).

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность в большинстве стран составляет 1:2 000 000.

FII — это гликопротеид, который образуется в печени в присутствии витамина К. Под влиянием активированного фактора свертывания X (FXa) в иницирующей фазе коагуляционного каскада и протромбиназного комплекса (фаза амплификации) протромбин превращается в тромбин. Тромбин, в свою очередь, активирует другие плазменные факторы свертывания и тромбоциты с конечным формированием фибринового сгустка. Кроме того, тромбин участвует в активации ингибиторов свертывания и в регуляции фибринолиза.

Дефицит FII обусловлен мутациями гена F2, кодирующего протромбин. Не существует прямой корреляции между генотипом F2 и фенотипом заболевания. Гемостатически достаточный уровень FII составляет около 40%. Период полувыведения FII — около 60 часов.

Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FII – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы.

Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами, кровотечениями во время и после хирургических вмешательств и тяжелыми менструальными кровотечениями, внутричерепными кровоизлияниями.

Менее характерны кровотечения из ЖКТ, гематурия, акушерские кровотечения и кровотечения из пупочной раны. У части пациентов регистрируются кровоизлияния в ЦНС.

При гипопротромбинемии с активностью FII < 10%, как правило, отмечаются более тяжелые кровотечения по сравнению с кровотечениями, возникающими при активности FII ≥ 10%. В последнем случае наиболее типичны легкие и умеренные кровотечения из слизистых оболочек. Пациенты с активностью FII менее 4% не описаны.

Для диспротромбинемии характерна слабая взаимосвязь между клиническим и лабораторным фенотипами заболевания. У гетерозиготных носителей дефицита FII в большинстве случаев определяется активность FII в пределах 40-75% с асимптомным течением заболевания.

Диагностика.

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние.
- снижение активности Ф. II свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению). Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (по Клауссу), время кровотечения (ВК) стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов. Для дефицита FII характерно увеличение АЧТВ и ПВ при сохранении других вышеуказанных показателей в пределах нормальных значений, либо в сочетании с удлинением ВК.

Второй этап. Выполняется тест коррекции, определение активности факторов II, V, VII, IX, X, VIII, тест на волчаночный антикоагулянт. При удлинении ВК – анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда. Диагноз считается установленным при выявлении изолированного снижения активности FII, отрицательном ингибиторе FII, положительном тесте коррекции (коррекция происходит), отсутствии признаков волчаночного антикоагулянта. Наличие признаков специфического или неспецифического ингибитора, отрицательный тест коррекции требуют проведения дополнительных исследований для исключения или подтверждения дефицита FII: (генетический анализ, неоднократное повторное обследование, семейное обследование, анализ антифосфолипидных антител).

Следует иметь ввиду возможность наличия приобретенного дефицита FII при антифосфолипидном синдроме с выработкой антител к протромбину и другим белкам в крови, который отличается от наследственного дефицита FII по клиническому течению и присутствию антифосфолипидных антител, при болезнях печени и желчевыводящих путей, при дефиците витамина К, а также при приеме антагонистов витамина К.

Специфическая заместительная терапия. Заместительная терапия при дефиците FII должна проводиться неактивированными препаратами, содержащими этот фактор. Строго рекомендуется использование плазматических очищенных вирусинактивированных концентратов протромбинового комплекса (КПК) (Уровень доказательности I). КПК вводятся внутривенно. Используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 препарата, содержащих FII: КПК, содержащий факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и КПК, содержащий факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации.

Использование СЗП возможно в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой. Активность препаратов, обычно, указывается по активности содержащегося в них фактора свертывания крови IX (FIX). Поэтому, необходимо отдельно уточнять содержание FII, которое указывается в инструкции. Как правило, КПК содержат приблизительно равное количество FIX и FII. При расчете дозы и схемы заместительной терапии необходимо учитывать, что введение 1 МЕ FII на 1 кг массы тела пациента повышает активность FII, в среднем, на 2% (восстановление активности FII – тест восстановления = 2). Период полувыведения FII составляет около 60 часов. Таким образом, стандартная терапевтическая доза КПК 20-30 МЕ/кг массы тела пациента (здесь и далее расчет по FIX) повышает активность плазменного FII до 40-60%. У пациентов с активным кровотечением этот показатель может быть меньше. При тяжелых кровотечениях или больших хирургических вмешательствах у пациентов с дефицитом FII КПК назначается в стартовой насыщающей дозе 20 - 60 МЕ/кг массы тела пациента с последующими повторными инфузиями препарата в дозе 10 - 30 МЕ/кг массы тела пациента с интервалами в 24 - 48 часов для достижения и поддержания активности FII > 20%.

С целью предотвращения развития геморрагического синдрома при наличии персонального или семейного анамнеза тяжелого клинического фенотипа предшествующих кровотечений или при снижении активности FII < 1% рекомендуется проведение профилактического лечения с введением КПК в дозе 20 - 40 МЕ/кг массы тела пациента с интервалом в 5 - 7 дней с целью достижения активности FII ≥ 10%. В случае недоступности КПК возможно использование карантинизированной СЗП в дозе 15-25 мл/кг массы тела пациента, повышающей плазменную активность FII до 30-40%. Для купирования легких кровотечений или в случае проведения малого хирургического

вмешательства возможно назначение транексамовой кислоты в дозе 15-20 мг/кг массы тела пациента или 1 г х 4 раза в сутки. Сведений о возможном возникновении аллоантител к FII не имеется.

Особенности течения заболевания у детей.

Манифестацией дефицита FII у детей могут быть пупочные кровотечения или кровоизлияния в ЦНС. Важно помнить, что у детей в первом полугодии жизни нормальная активность FII составляет 26–70%. Взрослых значений активность FII достигает к 6 месячному возрасту. Необходимо проведение неоднократных повторных обследований пациента после достижения 6- месячного возраста. Поэтому, точно установить диагноз дефицита FII можно у детей старше 1 года. В любом случае, при диагностике удлинения ПВ у детей в этом возрасте показано назначение препаратов витамина К.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови VII (гипопротромбинемия)

-геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора свертывания крови VII (FVII) в плазме.

Аутосомно-рецессивное заболевание. Средняя распространенность в большинстве стран составляет 1 : 300 000 - 500 000 населения.

Физиологическая роль FVII заключается в инициации процесса свертывания крови в зоне повреждения сосудистой стенки. В комплексе с тканевым фактором, FVIIa активирует FX и FIX, участвующие в генерации тромбина.

Период полувыведения FVII составляет 4 – 6 часов. Достаточный гемостатический уровень – не менее 10%. При тяжелых травмах, клинически значимое кровотечение может развиваться при уровне FVII более 20%

Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FVII – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, в том числе из слизистых ЖКТ, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами и тяжелыми менструальными кровотечениями. Кровоизлияния в ЦНС регистрируются у 3-10% пациентов с дефицитом FVII. Приблизительно в 60% случаев течение заболевания асимптомное, и поводом для идентификации диагноза является случайное обнаружение увеличения ПВ.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны при активности FVII $\leq$ 1%. У пациентов с активностью FVII > 1% отмечаются, как правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек или асимптомное течение заболевания. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FVII > 20%, указывая, таким образом, на отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания.

У гетерозиготных носителей дефицита FVII в большинстве случаев определяется активность FVII в пределах 40-60% с асимптомным течением заболевания.

Диагностика.

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние.
- снижение активности FVII свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению). Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает определение АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), ВК стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов. Для дефицита FVII характерно увеличение ПВ при нормальных значениях АЧТВ, ПВ, ТВ и фибриногена. ВК может быть нормальное или удлинено, количество тромбоцитов – в пределах нормы.

Второй этап. Выполняется для верификации наличия дефицита FVII при обнаружении протромбинированного ПВ. Выполняется тест коррекции и определение активности FVII. При удлинении ВК – проводится анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

При любом удлинении ПВ должны быть исключены все виды приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь обусловленные тяжелой патологией печени, механической желтухой, токсическим действием антикоагулянтов непрямого действия, эндогенным К гиповитаминозом. Изолированный приобретенный дефицит FVII, как правило, обусловлен иммунными нарушениями, может наблюдаться при системном амилоидозе и нефротическом синдроме.

Специфическая заместительная терапия.

Для купирования или предупреждения кровотечений при дефиците FVII могут использоваться следующие препараты: плазматический концентрат FVII (неактивированный), эптакон альфа (активированный) – рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) и КПК, содержащие FVII. Имеются сведения о возможном появлении аллоантител к FVII при проведении заместительной терапии

Особенности течения заболевания у детей.

У новорожденных с дефицитом FVII существует опасность возникновения спонтанных кровоизлияний в ЦНС или пупочных кровотечений. Другие проявления геморрагического синдрома нехарактерны. Физиологическая активность FVII при рождении составляет 28-104% и достигает нормальных значений к 6-месячному возрасту. Поэтому, окончательный диагноз устанавливается в возрасте после 6 – 12 месяцев.

Наследственный дефицит фактора свертывания крови X

– геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного количественного или качественного дефекта FX, приводящего к снижению активности FX в плазме.

Средняя распространенность спорадических форм заболевания составляет 1 пациент : 1 000 000 населения.

Физиологическая роль: активация FX происходит в иницирующей фазе свертывания крови при участии комплекса тканевой фактор - FVIIa и в фазе амплификации с теназным комплексом. Активированный FX (FXa) и его кофактор, фактор свертывания крови V (FV), входят в состав протромбиназного комплекса, который активирует протромбин.

Период полувыведения FX составляет 30 - 50 часов. Достаточный гемостатический уровень: кровотечения не наблюдаются у лиц с активностью FX >39%. Следует помнить, что изолированное приобретенное снижение активности FX может наблюдаться у пациентов с амилоидозом.

Клинические проявления.

Основное проявление дефицита FX – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Геморрагический синдром наиболее часто представлен кровотечениями из слизистых оболочек, в том числе из слизистых ЖКТ, гематомами мягких тканей различных локализаций, гемартрозами и тяжелыми менструальными кровотечениями. Кровоизлияния в ЦНС отмечаются у 20% пациентов с дефицитом FX.

Тяжелые кровотечения наиболее характерны для пациентов с активностью FX $\leq 10\%$. У пациентов с активностью FX > 10% отмечаются, как правило, умеренные и легкие кровотечения из слизистых оболочек, кровотечения после хирургических вмешательств или асимптомное течение заболевания. Тем не менее, в ряде случаев регистрируются тяжелые проявления геморрагического синдрома у лиц с активностью FX 0 - 39%, указывая, таким образом, на отсутствие прямой корреляции между клиническим и лабораторным фенотипом заболевания. Кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из слизистых ЖКТ, гемартрозы отмечаются у пациентов с активностью FX $\leq 2\%$.

У гетерозиготных носителей дефицита FX в большинстве случаев активность FX составляет около 50%, и проявлений заболевания нет

Критерии диагноза:

- отсутствие данных за приобретенное геморрагическое состояние;
- снижение активности FX свертывания крови ниже 50%.

Диагностика начинается с выявления клиники геморрагического состояния, либо (при отсутствии признаков избыточной кровоточивости) с выявления изменений при скрининговом обследовании (например, при подготовке к хирургическому лечению). Коагулологическое обследование проводится поэтапно:

Первый этап. Коагулологический скрининг при подозрении на геморрагические состояния включает АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрацию фибриногена (по Клауссу), ВК стандартизованным методом (например, по Айви или с применением анализаторов PFA-100, PFA-200) и подсчет количества тромбоцитов. Для дефицита FX характерно сочетанное увеличение ПВ и АЧТВ при нормальных значениях ПВ, ТВ и фибриногена. ВК может быть нормальное или удлинено, количество тромбоцитов – в пределах нормы.

Второй этап. Выполняется тест коррекции и определение активности факторов II, V, X, IX, VIII. При удлинении ВК – проводится анализ функции тромбоцитов и активности фактора Виллебранда.

Приобретенный дефицит FX может встречаться в 9 - 14% случаев при системном амилоидозе, после тяжелых инфекций, у онкологических больных.

Специфическая заместительная терапия.

В основе лечения пациентов с дефицитом FX лежит специфическая заместительная терапия КПК (Уровень доказательности III). В настоящее время в РФ зарегистрированы 2 КПК: Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) и факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации. Сведений о возможном возникновении изоантител к FX не имеется.

Особенности течения заболевания у детей.

У новорожденных с дефицитом FX могут возникать кровоизлияния в ЦНС или пупочные кровотечения. Физиологическая активность FX при рождении составляет 12-68% и повышается к 6-месячному возрасту.

Поэтому, верификация диагноза дефицита FX у новорожденных требует обязательного сравнения полученных результатов лабораторного исследования с референсными интервалами допустимых в неонатальном периоде значений и повторного обследования пациента после достижения 6 месячного возраста.

При выявлении у детей первого полугодия сниженной активности FX показано назначение препаратов витамина К.

Гемофилия

— наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (FVIII) — гемофилия А, или фактора свертывания крови IX (FIX) — гемофилия В.

Гемофилия передается по X-сцепленному рецессивному пути наследования. Примерно у 70% больных имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30-35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания.

Распространенность гемофилии по населению в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А (ГА) встречается чаще, чем гемофилия В (ГВ) и составляет 80—85% общего числа случаев. Подавляющее большинство больных гемофилией — мужчины. Известны единичные случаи гемофилии у женщин при наследовании гена одновременно от отца (больного гемофилией) и от матери (носителя гена), либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой хромосоме неактивен (болезнь Шерешевского-Тернера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут наблюдаться клинические проявления гемофилии.

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX

Форма	Активность FVIII/FIX (норма 50-150%)	Клинические проявления
Тяжелая	< 1%	Дебют заболевания в раннем детском возрасте: Рецидивирующий геморрагический синдром Преимущественно гематомного типа (преимущественно спонтанные кровотечения)
Средней тяжести	1-5%	
Легкая	>5%	Кровотечения возникают после травм или при проведении инвазивных вмешательств

Клинические проявления гемофилии

Виды кровотечений/кровоизлияний	Частота, %
Типичные	
Гемартрозы крупных суставов	70-90
Гематомы (кровоизлияния в мышцы/мягкие ткани)	20-40
Кровотечения из слизистых (носовые, десневые, луночковые)	10
Гематурии	5-10
Жизнеугрожающие	
В ЦНС В ЖКТ В области шеи/горла Забрюшинные гематомы	5

Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни с начала активного периода у ребенка (гематомы мягких тканей, посттравматические кровотечения из слизистых, гемартрозы). Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные.

Гемофилия средней тяжести имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило, развиваются после года. У пациентов с активностью факторов более 2% реже возникают кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурии. Наиболее типичны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни. Геморрагический синдром обычно возникает вследствие значительных травм или при хирургическом лечении. Поражение опорно-двигательного аппарата встречается чрезвычайно редко.

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза пациента рекомендуется выяснять наличие проявлений геморрагического синдрома: жалоб на легко появляющиеся экхимозы и гематомы в раннем детстве; возникновение спонтанных кровотечений (особенно в суставы, мышцы и мягкие ткани); длительных кровотечений после травм или хирургического вмешательства.

Данные семейного анамнеза примерно у 2/3 больных содержат указания на геморрагические проявления у близких родственников по материнской линии (у мужчин, реже у женщин). Данные персонального анамнеза могут содержать информацию о геморрагических проявлениях у пациента.

Также необходимо обращать внимание на наличие геморрагических проявлений в неонатальном периоде в виде кефалогематом, внутричерепных кровоизлияний, кровоточивости и длительном заживлении пупочной ранки; у грудных детей – экхимозов, не связанных со значимой травмой, гематом мягких тканей после незначительных ушибов или спонтанных. У некоторых детей кровотечения могут отсутствовать на первом году жизни до тех пор, пока ребенок не начнет ходить.

Важно обращать внимание на несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, на рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), «спонтанные геморрагические проявления».

При легкой форме гемофилии кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства. Сбор жалоб и анамнеза позволит определить объем обследования пациента.

Физикальный осмотр

Рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом, возможных при тяжёлой и среднетяжелой форме гемофилии.

Высокововероятно выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне пораженного сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия).

Лабораторная диагностика

Рекомендуется проведение поэтапного лабораторного коагулологического исследования с целью верификации диагноза и исключения приобретенных дефицитов FVIII/FIX, а также исключения дефицита других факторов свертывания крови.

В качестве **первого этапа** рекомендуется проводить коагулологический скрининг, в ходе которого определяется следующее:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- протромбиновое время (ПВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- концентрацию фибриногена (по Клауссу);
- время кровотечения стандартизованным методом (например, по Айви, или с помощью анализаторов функции тромбоцитов PFA-100 и PFA-200);
- подсчет количества тромбоцитов по Фонио.

Для гемофилии характерно увеличение АЧТВ, удлинение времени свертывания крови при сохранении других показателей в пределах нормальных значений. Необходимо иметь ввиду, что при проведении скрининга у пациентов с легкой формой гемофилии возможны нормальные значения АЧТВ.

Второй этап диагностики рекомендуется выполнять при выявлении изолированного удлинения АЧТВ, либо при отсутствии изменений в ходе скрининга у пациентов с клиническими признаками легкой формы гемофилии. На данном этапе определяют:

- активность факторов плазменного гемостаза — FVIII, FIX,
- фактора фон Виллебранда (vWF),
- факторов свертывания крови XI и XII.

При выявленном снижении активности FVIII или FIX **третьим этапом** диагностики рекомендуется выполнять определение специфического ингибитора к сниженному фактору. При снижении активности нескольких факторов свертывания крови и/или удлинении фосфолипид-зависимых тестов (АЧТВ с чувствительными реактивами) проводится определение неспецифического ингибитора (волчаночного антикоагулянта).

Для исключения приобретенных дефицитов FVIII, FIX рекомендуется молекулярногенетическая диагностика нарушений FVIII, FIX.

У части больных могут проводиться интегральные тесты оценки гемостаза: исследование свойств сгустка крови (тромбодинамика), тромбоэластография, тест генерации тромбина. Проведение интегральных тестов целесообразно, если нет возможности провести полноценную трехэтапную коагулологическую оценку, а также в некоторых случаях для контроля за проводимой терапией.

Критерии диагноза гемофилии (при наличии геморрагического синдрома в анамнезе больного или семейном анамнезе): отсутствие приобретенных коагулопатий; снижение активности FVIII/FIX ниже 50%; наличие мутаций генов FVIII или FIX. Диагноз устанавливается при наличии как минимум двух из трех критериев.

Инструментальная диагностика

- позволяет визуализировать кровотечения/кровотечения различных локализаций, а также выявить осложнения, развившиеся вследствие геморрагических проявлений.

По показаниям проводятся следующие обследования:

- эзофагогастродуоденоскопия;
- ультразвуковое исследование сустава;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- ультразвуковое исследование мочевыводящих путей;
- ультразвуковое исследование забрюшинного пространства;
- магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей;
- магнитно-резонансная томография головного мозга;
- рентгенография сустава;
- компьютерная томография органов грудной клетки;
- компьютерная томография головного мозга.

Для подтверждения наличия геморрагических проявлений (или их последствий) также рекомендуется проведение консультации специалистов. По показаниям возможны консультации:

- травматолога-ортопеда
- хирурга
- уролога
- невролога
- оториноларинголога
- стоматолога

Лечение

Основным принципом лечения гемофилии является специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания.

Необходимо использовать очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII, концентрат FIX, концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда, антиингибиторный коагулянтный комплекс [АИКК]) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (Октоког альфа, Мороктоког альфа, Нонаког альфа, Эптаког альфа (активированный), Симоктоког альфа, Туроктоког альфа).

В настоящее время нет оснований для предпочтения друг другу плазматических (содержащих или не содержащих фактор фон Виллебранда) или рекомбинантных факторов свертывания. Поскольку частая смена торговых наименований препаратов FVIII и FIX может привести к повышению риска появления ингибитора, желательно создать условия для длительного (на протяжении многих лет) применения пациентом одного типа препаратов по МНН.

Концентраты факторов свертывания крови вводятся внутривенно. Чаще всего используется болюсная инфузия со скоростью, рекомендованной производителем. В редких случаях возможно применение непрерывной инфузии при наличии подобного опыта у лечащего врача.

Современная терапия гемофилии базируется на принципе «домашнего лечения».

Обязательными условиями для проведения «домашнего лечения» являются:

- наличие у пациента гемостатических препаратов (препарат находится там же, где пациент),
- решение о применении гемостатического препарата принимает пациент или его родственники в соответствии с рекомендациями гематолога,
- пациент и/или его родственники обучены правилам хранения и использования препаратов.

Использование неочищенных препаратов – компонентов крови (свежезамороженной плазмы или криопреципитата) – рекомендовано только в исключительных случаях и не должно являться постоянной практикой.

Существует два вида специфической терапии – лечение по факту возникновения кровотечений (по требованию) и профилактическая терапия.

Профилактика и диспансерное наблюдение

При наличии показаний (рецидивирующие кровоизлияния в суставы, другие угрожающие кровотечения, предстоящее инвазивное лечение и др.) пациентам со среднетяжелой и легкой формами рекомендована профилактическая терапия концентратами FVIII или FIX, а также препаратами «шунтирующего действия» - основа ведения пациентов с тяжелой формой гемофилии.

Профилактическое лечение проводится на дому пациентом или его родственниками. Ключевыми показателями улучшения состояния и качества жизни больных с гемофилией являются предотвращение развития геморрагического синдрома, регресс или остановка прогрессирования костно-суставных, мышечных дегенеративных изменений и отсутствие спонтанных кровоизлияний.

Всех пациентов с гемофилией рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре. У пациентов или врачей, к которым они обращаются, круглосуточно должна быть возможность контакта с гематологом, имеющим опыт лечения больных с нарушениями гемостаза.

Ведение и лечение пациентов с гемофилией проводится группой специалистов различного профиля, включающей гематолога, педиатра, ортопеда, стоматолога, физиотерапевта, врача ЛФК, психолога, имеющих опыт работы с больными гемофилией.

Осмотр пациентов гематологом, ортопедом и стоматологом должен проводиться не менее двух раз в год; остальными специалистами — по необходимости.

Целесообразно проведение 1 раз в год диспансеризации в специализированном центре, если центр располагает достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с гемофилией включает: оценку наличия нежелательных явлений при проведении заместительной терапии: появление ингибитора к фактору свертывания крови, индивидуальная непереносимость препарата, вирусная контаминация; оценку изменения психологического или социального статуса пациента; оценку состояния периферической венозной системы; лечение осложнений гемофилии: коррекция дефицита железа, ингибиторов; выявление и лечение сопутствующих заболеваний, особенно заболеваний зубов, полости рта, ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др.

Вакцинация

Пациенты с гемофилией могут быть вакцинированы. Особенно важно проведение вакцинации от гепатита В. При вакцинации предпочтение отдается оральному или подкожному введению препарата по сравнению с внутримышечным или внутрикожным. Если для данной вакцины доступен только внутримышечный путь введения, то необходима заместительная терапия факторами свертывания крови для предотвращения развития гематомы. В этом случае заместительную терапию проводят накануне вакцинации. В день вакцинации введение препарата не рекомендуется. Нельзя проводить вакцинацию во время кровотечения

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ V:

Наследственный дефицит FV относится к редким коагулопатиям, распространенность заболевания составляет 1 : 1 000 000 населения. Однако в регионах, где распространены близкородственные браки, частота заболевания возрастает до 1:70 000 населения. Редкие наследственные коагулопатии составляют около 10 % всех наследственных дефицитов факторов свертывания крови.

Клинические проявления

Спектр клинических проявлений дефицита FV разнообразен и по источнику кровотечения, и по его интенсивности. Превалирующими являются носовые, десневые, посттравматические, послеоперационные кровотечения, гематомы, экхимозы. Гемартрозы — нечастое клиническое проявление дефицита FV, в отличие от наследственного дефицита FVIII. Жизнеугрожающими состояниями при дефиците FV являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС).

Согласно Американскому регистру редких наследственных коагулопатий, спектр клинических проявлений следующий:

44 % всех эпизодов кровоизлияний — кожный геморрагический синдром, носовые кровотечения и кровоточивость десен,

23 % — кровоизлияния в суставы и мышцы,

19 % — мочеполовые кровотечения,

6 % — ЖКК,

8 % — кровоизлияния в ЦНС.

Лабораторная диагностика

Характерными лабораторными признаками наследственного дефицита FV являются снижение протромбина по Квику или сочетанные изменения: снижение протромбина по Квику и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Диагноз достоверен в случае изолированного снижения активности FV менее 70 % и при отсутствии ингибитора к FV. В зависимости от активности FV в плазме выделяют тяжелую форму дефицита FV (FV менее 1 %), среднюю (FV 1—5 %), легкую (FV более 5 %). Легкие формы дефицита FV могут сопровождаться изменениями только протромбина по Квику, АЧТВ при этом остается в пределах нормальных значений.

Лечение.

Гемостатическая терапия больным с наследственным дефицитом FV назначается с целью лечения геморрагического синдрома (спонтанного или вследствие травмы), периоперационной подготовки, ведения беременности и родоразрешения, регуляции менструальных кровопотерь.

Заместительной специфической терапии в настоящее время не существует. Гемостатическая терапия может осуществляться несколькими препаратами.

Свежезамороженная плазма (СЗП) является доступным средством, содержащим FV. Дозировка варьирует в пределах 5—20 мл/кг массы тела больного, интервал введения — каждые 12—24 ч в зависимости от интенсивности геморрагического синдрома и индивидуального ответа.

Недостатками использования СЗП являются возможности перегрузки объемом, риски инфицирования, появления ингибитора к FV, развития аллергической реакции.

Использование рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (эптаког альфа активированного) является применением по неутвержденным показаниям (off-label), и подбор дозы препарата представляет собой определенную трудность. Преимущества использования эптаког альфа (активированного) — это отсутствие риска инфицирования и перегрузки объемом.

Ингибиторы фибринолиза могут быть использованы как в виде пероральной формы, так и внутривенно и позволяют больным проводить гемостатическую терапию в домашних условиях при малоинтенсивном геморрагическом синдроме (при носовых, десневых кровотечениях, меноррагиях). Меноррагии являются основной проблемой у женщин с дефицитом FV и требуют совместного наблюдения с гинекологом. Неэффективность терапии ингибиторами фибринолиза является поводом для решения вопроса о назначении гормональных препаратов.

Описаны случаи эффективного использования концентрата тромбоцитов у больных с дефицитом FV и тяжелыми кровотечениями, которые не отвечали на трансфузии СЗП.

Литература:

1. Яковлева Е.В., Коняшина Н.И., Горгидзе Л.А., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Полеводова О.А., Спирин М.В., Галстян Г.М., Зозуля Н.И. Наследственный дефицит фактора свертывания крови V: клинические наблюдения. Гематология и трансфузиология. 2019
2. Overview of Hemostasis. By Joel L. Moake , MD, Baylor College of Medicine. Mar 2020
3. Наследственная афибриногенемия: обзор литературы и клинические наблюдения. Е.В. Яковлева, В.Л. Сурин, Д. С. Селиванова, А.М. Сергеева, М.В. Гончарова, Е.Ю. Демидова, Н.П. Соболева, С.А. Махиня, А.В. Деженкова, Е.А. Лихачева, Н.И. Зозуля. 2016
4. НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕДКИХ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ: НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ II, VII, X. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018)
5. НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОФИЛИИ. Рекомендации утверждены на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018)