

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
МЗ РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н, проф Таранушенко Т.Е.

Проверил: д.м.н., доцент Моргун А.В.

Реферат

На тему: Гемофилия

Выполнила:

Врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2020 г.

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология гемофилии
3. Этиология и патогенез
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Ведение детей с гемофилией
7. Препараты
8. Список литературы

1. Определение

Существование расстройства кровотечения у мужчин было признано со 2-го века нашей эры. Первоначально названный «геморрафией» в 1828 году Хопфом и Шонлейном, он был позже сокращен до гемофилии

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.

2. Эпидемиология

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 ШерешевскогоТернера и др.). У некоторых женщин, являющихся носительницами мутаций генов FVIII или FIX, также могут наблюдаться клинические проявления гемофилии.

Классификация

Классификация гемофилии по типам:

- снижение активности ф.VIII - гемофилия А;
- снижение активности ф.IX - гемофилия В;
- сочетанное снижение активности ф.VIII и ф.IX - сочетанная гемофилия.

Классификация основана на определении активности VIII или IX факторов свертывания крови в плазме пациента:

- тяжелая форма: активность факторов VIII или IX менее 1%;
- среднетяжелая форма - с активностью фактора VIII или IX 1 - 5%;
- легкая - более 5 и менее 50%.

Классификация гемофилии в зависимости от наличия и активности ингибитора:

- неосложнённая гемофилия (нет лабораторных признаков ингибитора или ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда (БЕ))
- ингибиторная гемофилия: о низко реагирующий - активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ, о высоко реагирующий - активность ингибитора хотя бы раз была выше 5 БЕ.

Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности FVIII и FIX (табл.1).

Таблица 1. Классификация гемофилии по степени тяжести

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

3. Этиология и патогенез

Наследование гемофилии

Гены факторов VIII и IX (F8 и F9 соответственно) оба расположены на теломерном конце X хромосомы, таким образом, гемофилия наследуется как X-связанное рецессивное состояние (рис.1). Дочери пораженных мужчин являются облигатными носителями, а сыновья-нормальными. Фенотип остается неизменным постоянным в пределах семьи, так что дочь человека с гемофилией средней тяжести можно успокоить тем, что она не передаст по наследству тяжелую форму этого состояния. Однако, половина всех случаев гемофилии возникает при отсутствии предшествующего семейного анамнеза и происходят они из-за новой мутации. Самый известный пример- королева Виктория, у которой был сын с гемофилией (Леопольд) и две дочери (Алиса и Беатрис), которые, как оказалось, были носители. В русскую императорскую семью заболевание попало через жену Николая II императрицу Александру Федоровну. Родителями немецкой аристократки был герцог Гесеннский и Рейнский Людвиг, а также герцогиня Алиса, дочь британской королевы Виктории. Через бабушку королеву Англии Александра Федоровна стала носительнице гемофилии. Судебно-генетическое исследование эксгумированных останков убитой русской царской семьи доказала, что они страдали тяжелой гемофилией В, гемофилия, поражающая женщин из-за наследования дефектного гена от обоих родителей (рис.1, поколение IV).

Есть также сообщения о случаях гемофилии у женщин с Синдром Тернера (ХО кариотип). Доля женщин, несущих ген гемофилии будет иметь уровни активности факторов ниже признанной лабораторной нормы. Эти женщины эффективно имеют слабую гемофилию и должны быть выявлены и предложена помощь, соизмеримая с их уровнем, как это было бы предложено мальчикам/мужчинам с эквивалентными уровнями факторов.

Остальные женщины-носительницы имеют нормальные лабораторные показатели диапазона активности фактора свертываемости в их плазме крови. Главное, что нормальная активность плазменного фактора не может быть использована в качестве маркера о том, является ли дочь матери-носителя сама

носителем. Для выяснения истинных причин всегда потребуется генетическое тестирование.

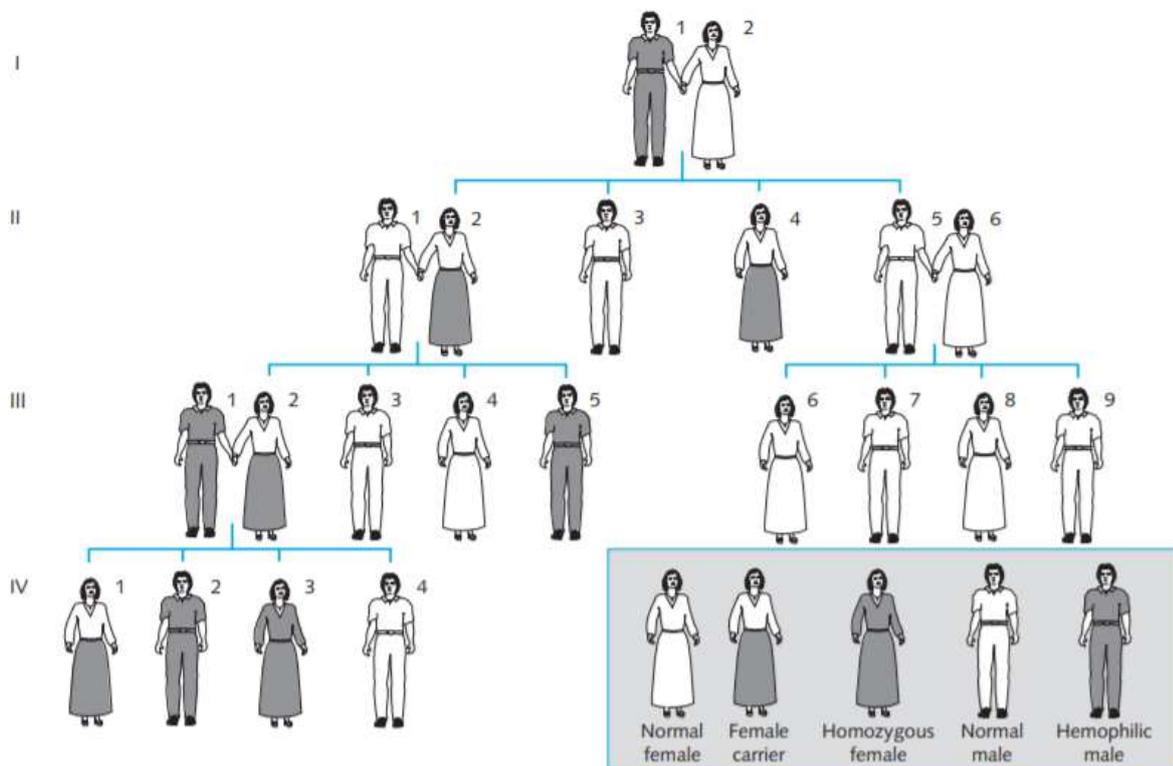


Рис.1 Наследственность гемофилии.

Молекулярная основа гемофилии А

Фактор VIII является важным кофактором для активации фактора X активированным фактором IX. Фактор VIII должен подвергаться протеолитическому расщеплению в двух различных местах под действием тромбина, прежде чем он станет физиологически активным. Он циркулирует в плазме крови в виде большого гликопротеина, нековалентно связанного с более крупным белком-фактором Виллебранда (VWF).

Ген фактора VIII (F8) был впервые клонирован в 1984 году. Он расположен на длинном плече X-хромосомы в точке Xq28. Ген фактора VIII состоит из 26 экзонов. Сообщение фактора VIII имеет размер почти 9 КБ и кодирует зрелый белок из 2332 аминокислот. Примерно половина всех случаев тяжелой гемофилии и все случаи легкой и умеренной гемофилии являются результатом гетерогенных мутаций, которые происходят по всему Гену F8. На

сегодняшний день наиболее распространенным генетическим дефектом, вызывающим тяжелую гемофилию, является инверсия в интроне 22, которая встречается у 45% людей с тяжелой гемофилией А во всех этнических группах. Механизм инверсии включает в себя ген неизвестной функции, обозначенный F8A. Две копии этого гена расположены вблизи кончика X-хромосомы, и есть еще одна копия внутри интрона 22 самого гена фактора VIII. Во время мейоза любая из двух теломерных копий может пересекаться с интронной копией, что приводит к разделению гена на две половины, обращенные в противоположные стороны. Кроссовер с дистальной копией встречается гораздо чаще, чем кроссовер с проксимальной копией, и составляет примерно 80% всех инверсий. В настоящее время известно, что инверсия почти всегда образуется во время мужского мейоза. Считается, что наличие большой области не гомологии между X и Y хромосомами во время мейотического спаривания может способствовать рассогласованию, а наличие второй X-хромосомы с комплементарной областью может выступать в качестве стабилизирующего фактора. Важным клиническим следствием этого наблюдения является то, что когда диагностируется явно новый и спонтанный случай гемофилии, в котором выявляется инверсия гена, вполне вероятно, что дефект возник в аллеле дедушки матери (во время сперматогенеза), и таким образом мать обычно может считаться носителем и подвергаться риску рождения другого пораженного ребенка мужского пола. Полученный усеченный белковый продукт предположительно нестабилен, что приводит к тяжелой гемофилии. Инверсия не обнаруживается у лиц с нетяжелыми формами гемофилии. Инверсия легко обнаруживается, и выявление этого дефекта как наиболее распространенной причины тяжелой гемофилии упростило как скрининг носителей, так и антенатальную диагностику гемофилии. Совсем недавно инверсии в интроне 1 гена F8 были идентифицированы как причина тяжелой гемофилии, и эта аномалия, по-видимому, ответственна примерно за 5% всех случаев тяжелой гемофилии А. Поскольку примерно половина всех случаев тяжелой гемофилии связана с

этими двумя инверсиями, обычно сначала отбирают образцы из новых случаев для этих двух аномалий.

Развитие молекулярной биологии позволило более быстро выявить дефекты гемофилии. Автоматизированные анализаторы последовательностей, позволяющие секвенировать весь ген F8, теперь стали более доступными. Там, где это невозможно, предыдущие методы все еще могут быть актуальны для выявления ограниченных участков аномальной ДНК у пациентов с гемофилией, которые затем могут быть нацелены на особое внимание. Эти методы включают амплификацию и обнаружение несоответствий (AMD), чувствительный к конформации гель-электрофорез (CSGE), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), анализ плавления с высоким разрешением (HRM) и пиросеквенирование.

Примерно 4% случаев гемофилии являются следствием делеций генов, которые были зарегистрированы по всему Гену и которые очень изменчивы по размеру. Как и при инверсии интрона 22, большинство делеций связано с тяжелым клиническим фенотипом. На сегодняшний день описано около 650 различных замен одного основания, из которых примерно 75% предсказывают однократное изменение аминокислоты из последовательности дикого типа (missense).

Знание индивидуальной мутации F8 имеет отношение к прогнозированию риска ингибиторов: чем тяжелее мутация и как следствие отсутствие переведенного белка, тем выше риск. Однако даже единичные аминокислотные различия миссенс мутаций все еще могут провоцировать аллоиммунный ответ, приводящий к клинически значимому образованию антител отторжения (ингибитора).

Молекулярная основа гемофилии В

Ген фактора IX (F9) также расположен на длинном плече X-хромосомы в полосе Xq27 и кодируется отрезком ДНК, содержащим восемь экзонов. Основная структура этого гена сходна по организации с белком С и факторами свертывания VII и X, и вполне вероятно, что все они возникли в далеком

прошлом из общего предкового гена путем дупликации. МРНК фактора IX кодирует зрелый белок из 415 аминокислот. Ген F9, клонированный в 1982 году, значительно меньше Гена F8. Первыми дефектами, выявленными при гемофилии В, были грубые делеции. Однако в настоящее время признано, что делеции генов составляют лишь приблизительно 3% всех случаев гемофилии В. Никакого эквивалента инверсии гена F8 при гемофилии В не встречалось, и теперь ясно, что точечные мутации составляют подавляющее большинство случаев гемофилии В; более 500 случаев были описаны в семьях по всему миру. В подавляющем большинстве случаев речь идет об одноосновных изменениях, которые были выявлены во всех доменах белка. Необычно высокая частота мутаций в CG-динуклеотидных участках при гемофилии В, вероятно, отражает высокое количество CG-динуклеотидов в критических участках гена F9. Экзон 8 является самым большим по длине-1,9 КБ, и половина всех мутаций обнаруживается именно в этом экзоне. Первоначальный случай болезни Кристмаса (названный в честь первого пациента, Стивена Кристмаса, описанного в 1952 году) был идентифицирован как мутация G → C в нуклеотиде 31170, приводящая к замене цистеина серином в экзоне 8. Мутации в промоторной области гена F9 (например, T → A при -20 и G → A при -6) встречаются относительно редко и составляют около 2% всех случаев. Однако они представляют особый интерес, поскольку могут дать начало уникальному фенотипу гемофилии В Лейдена, где уровень фактора IX значительно повышается после полового созревания, с потерей тенденции к кровотечению. Было показано, что большинство этих мутаций локализуется в областях, содержащих связывающие последовательности для обогащенных печенью транскрипционных факторов, которые предположительно находятся под влиянием андрогенных стероидов. Мутация усиления функции F9 R338L, F9 Padua (замена лейцина на аргинин в позиции 338), описанная в итальянской семье после случая ювенильной тромбофилии, парадоксально представляет особый интерес в стратегиях генной терапии тяжелой гемофилии В. Последовательность гена R338L используется в ранних

клинических испытаниях для увеличения обнаруживаемых уровней функции белка FIX до уровня, близкого к нормальному диапазону активности FIX после генной терапии *in vivo*.

4. Клинические проявления

Проявления ГА и ГВ идентичны.

Тяжёлая форма. Для больных тяжелой формой гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни. Относительно редко тенденция к кровотечениям может стать очевидной уже в неонатальном периоде (кефалогематомы, гематомы мягких тканей, возникающие после инъекций или вследствие тяжелых родов, кровотечение из пупочного канатика, послеоперационные кровотечения). Как правило, кожный гемосиндром и гематомы мягких тканей возникают впервые в возрасте до 6 месяцев. Позднее появляются кровоизлияния других локализаций: межмышечные гематомы, тяжелые посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в суставы. Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные и локтевые. Кроме этого, у детей с тяжелой гемофилией бывают кровоизлияния в подвздошно-поясничную мышцу, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения (особенно при наличии эрозий, язв, полипов, воспалительного процесса) и кровоизлияния в центральную нервную систему, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций.

Среднетяжелая форма гемофилии имеет сходные проявления. Первые признаки, как правило развиваются после года. Для детей с активностью факторов более 2% мало характерны кровоизлияния в суставы, забрюшинные гематомы, гематурия. Наиболее характерны посттравматические гематомы и длительные кровотечения, особенно при травмах слизистых оболочек.

Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни человека. Патологические кровотечения и кровоизлияния у пациентов с легкой формой гемофилии возникают вследствие значительных травм или

операций. Поражение опорно-двигательного аппарата у детей с легкой гемофилией встречается чрезвычайно редко. Диагноз легкой гемофилии часто ставится на основе семейного анамнеза. В остальных случаях в этом исследовании диагноз был поставлен после одного или нескольких эпизодов кровотечения в среднем возрасте 5,5 лет. Среди последних-настоящее кровотечение эпизодами были гематемез, кровотечение из мягких тканей или суставов, или длительное кровотечение после операции во рту или носу. Однако, время от времени пожилым людям будет поставлен диагноз легкая гемофилия в результате расследования, инициированного кровотечением, появляющимся после операции или удаления зуба. Кровотечение редко бывает спонтанным у пациентов с легкой степенью тяжести гемофилии, в основном были вызваны травмой. Тип кровотечения реже встречается в суставе, чем в мягких тканях.

5. Диагностика

Диагностика гемофилии начинается с выявления наличия геморрагического синдрома в анамнезе у пациента и членов семьи. 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. При сборе анамнеза заболевания 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. При проведении физикального осмотра рекомендуется обращать внимание на наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом, возможных при тяжелой и среднетяжелой форме гемофилии.

Высоковероятно 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 поражённого 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 [1, 5, 6].

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 спомощью 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 [6]. 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).

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/кровозлияния 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.

Генетическое тестирование должно проводиться у всех пациентов с гемофилией

генетическое тестирование может помочь предсказать клинический фенотип и оценить риск развития ингибитора фактора VIII

генетические тесты могут включать в себя:

- анализ мутаций для идентификации инверсии интрона 22 или интрона 1
- анализ последовательности 26 экзонов в гене F8
- анализ удаления/дублирования данных
- анализ связей

генетическое тестирование может также служить основой для генетического консультирования членов семьи из группы риска.

6. Ведение пациентов

Оптимизация профилактики кровотечений на протяжении всей жизни

В центре внимания поставщиков медицинских услуг, пациентов и членов их семей является возможность адаптировать уход для лиц с гемофилией в течение всей жизни. Уход требует знания о нарушении кровотечения и возрастных осложнениях, риске терапевтических вмешательств и оценки индивидуальных характеристик, которые способствуют получению результатов. Конечная цель состоит в том, чтобы жить нормальной жизнью без бремени кровотечения, для лиц с гемофилией и носителей. Для достижения персонализированного ухода необходим широкий спектр терапевтических возможностей. За последнее десятилетие были достигнуты значительные терапевтические преимущества в лечении гемофилии, которые включают разработку надежного набора концентратов факторов, новых гемостатических агентов и повышение уровня знаний и осведомленности о связанных с заболеванием исходах и факторах риска. Были достигнуты значительные успехи на пути к доступной генной терапии. Этот расширенный спектр терапевтических методов обеспечивает варианты разработки и осуществления планов ухода для каждого пациента на каждом этапе жизни, которые являются более гибкими по сравнению с предыдущими режимами ухода. Меняются парадигмы ведения больных гемофилией. Как сообщество, мы должны работать вместе, чтобы мудро использовать эти

ресурсы, учиться на результатах с помощью новых методов лечения и диагностических инструментов, чтобы гарантировать, что все пациенты могут добиться улучшения ухода и результатов независимо от состояния болезни или страны происхождения.

Женщины испытывают специфические проблемы с гемостазом, связанные с менструацией, беременностью и другими гинекологическими явлениями. Определение оптимального уровня гемостаза, необходимого для достижения подавления или предотвращения кровотечения, является сложным и зависит от уровня дефицита, возраста и пола. Добавление к этой сложности является сложным управлением пациентов с ингибиторами, в частности, в ГВ.

Возможность определения оптимального лечения гемофилии зависит от местной экономики и ресурсов с широким спектром основных заместительных методов лечения, доступных во всем мире; во многих областях по-прежнему наблюдается дефицит продукта даже для лечения по требованию. Существует настоятельная необходимость ликвидировать разрыв между развивающимися и развитыми странами.

В условиях, не связанных с ограничением ресурсов, существует возможность стремиться к жизни, позволяющей лицам с гемофилией реализовать свой полный потенциал. Появление более длительных инфузионных продуктов и инновационных агентов обеспечивает большое количество ресурсов для достижения этой цели; генная терапия может предложить лечение в течение нашей жизни. Разработка оптимальных рекомендаций по профилактике кровотечений требует экспертного использования доступных средств, интегрированных с быстрой диагностикой, обучением, хорошо осведомленным постоянным уходом и разработкой индивидуальных планов ухода, адаптированных к возрасту пациента, деятельности и личным потребностям.

Оптимальная профилактика кровотечений: определение оптимального уровня гемостаза для предотвращения кровотечений

Профилактика определяется как регулярная инфузия концентратов факторов свертывания крови для предотвращения кровотечений и является стандартом оказания медицинской помощи с 1990-х годов в развитых странах; поддержание уровня FVIII/FIX, выше 1% модифицирует тяжелый фенотип до умеренно дефицитного состояния. На частоту прорывных кровотечений при профилактике влияют целевые уровни факторов свертывания, вариации фармакокинетики, физической активности и состояния суставов.

Уровень FVIII/FIX, необходимый при тяжелой гемофилии для достижения оптимальной профилактики кровотечения, не является твердо установленным; один режим не подходит всем. Новые данные демонстрируют, что уровни 15% FVIII/FIX, или выше могут потребоваться для предотвращения субклинических кровотечений и влиять на исход суставов; каждое повышение уровня на 1% связано с уменьшением гемартроза на 18%. Однако даже интенсивные профилактические схемы не могут полностью предотвратить легкую артропатию голеностопного сустава, как показано в шведских и немецких пациентах, наблюдавшихся более 25 лет. Хотя целевые цифры выше 1% явно обеспечивают повышенную защиту от кровотечений, способность достичь их ограничивается периодом полувыведения инфузионного продукта, необходимостью повторного частого дозирования и связанным с этим увеличением затрат. В условиях ограниченных ресурсов чаще всего используется терапия по требованию или сниженная доза и/или частота профилактических схем.

Для оптимизации профилактики кровотечений необходимо всесторонне учитывать знания о жизненном этапе и сопутствующих общих кровотечениях, а также индивидуальные потребности.

Оптимальная профилактика кровотечений: соображения, основанные на этапах жизни

Дородовой период

В случае известных носителей планирование предшествует рождению потенциально пораженного ребенка.

Для сведения к минимуму неонатальных кровотечений крайне важное значение имеют дородовое консультирование носителей и просвещение медицинских работников. Консультация по перевозчикам в минимальной степени включает в себя оценку наследственности и риска для пострадавшего ребенка, тестирование для определения пола или диагноза, планирование безопасных родов, раннюю диагностику после родов и уход за потенциально пострадавшим ребенком. Женщинам, не знающим о своем статусе, но заведомо находящимся в группе риска, следует предлагать специальный факторный анализ и оптимальное генотипирование до зачатия с последующим генетическим консультированием. К сожалению, многие носительницы не знают о своем статусе во время их первой беременности (~91% в Соединенных Штатах; 31% в Нидерландах). Если имеется, предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) выявляет незатронутые эмбрионы, но имеет ограничения. Отбор проб ворсин хориона и амниоцентез могут быть предложены заинтересованным носителям; они должны быть выполнены в хорошо осведомленных центрах в связи с 1% -2% ассоциированным риском невынашивания беременности.

Если диагноз не установлен до родов, рекомендуется определение пола с помощью ультразвукового исследования и анализа пуповинной крови при рождении для младенцев мужского пола. Безопасные варианты родоразрешения включают в себя отсутствие инструментария и избегание скальп-электродов во время родов с учетом планового или низкопорогового кесарева сечения.

Рождение / период новорожденности

Оптимальный режим родов был обсужден и основан на риске кровотечения, а также предпочтениях пациента/акушера. Приблизительно 11% акушеров в американском исследовании предпочли кесарево сечение

(КС) над вагинальными родами у носителей. имеются противоречивые данные о риске внутри- и внечерепных кровотечений с режимом родоразрешения. Есть данные, которые подчеркивают важность избегания инструментария. УЗИ черепа следует проводить при тяжелой гемофилии, особенно при травматическом родоразрешении. В настоящее время отсутствуют данные о преимущественном применении концентрата фактора роста у пострадавших пациентов, однако его следует учитывать в сложных родах для профилактики; если ВЧК диагностируется, требуется агрессивная пролонгированная терапия. Профилактика витамином К необходима при рождении для предотвращения ранней и поздней геморрагической болезни новорожденного. Некоторые национальные рекомендации рекомендуют пероральный витамин К, в то время как другие страны используют осторожную внутримышечную инъекцию.

Помимо черепных кровотечений, общие потенциальные кровотечения в период новорожденности включают чрезмерные кровоподтеки, кровотечение с обрезанием и кровотечение с вмешательствами, включая инъекции. Артериальных проколов следует избегать. При тяжелом течении ГА/ГВ обрезание откладывается до тех пор, пока не будет обеспечен уход в центре лечения гемофилии (ЦЛГ). События неонатального кровотечения более общие в строгих недостаточных пациентах. Многие события можно избежать с помощью быстрой диагностики.

Оптимально в течение первого месяца жизни новые семьи с пострадавшими детьми проходят образовательную сессию с квалифицированным персоналом. Это учебное занятие рассматривает признаки и симптомы кровотечения, безопасное проведение вакцинации, общие меры безопасности для детей, включая использование автомобильных сидений, ремней безопасности, защиту детей на дому, знание того, когда следует обратиться за медицинской помощью, список номеров для контакта с командой ЦЛГ, ближайшее аварийное учреждение для ухода, если это необходимо, а также выбор и домашний запас заменяющего фактора продукта;

могут быть предоставлены антифибринолитики. Эта информация усиливается и расширяется на протяжении всей жизни.

Дети раннего возраста

Регулярные контакты с ЦЛГ поддерживаются для укрепления образования. Всесторонний ЦЛГ с экспертной и специальной междисциплинарной командой обеспечивает лучшие результаты и самую низкую смертность. Интервальные визиты каждые 3-6 месяцев в течение первого года являются полезными для предполагаемого консультирования и планирования начала заместительной терапии. Интервальные визиты продлеваются на основании плана ухода, возраста пациента и знаний родителей. Данные из универсальной системы сбора данных ЦЛГ США показали, что 81% из 547 младенцев перенесли кровотечения в первые 2 года жизни, включая мягкие ткани (56%), ротоглотку (41%) и незначительную травму головы (37%). Знание этих событий помогает образованию и планированию. Ротовое кровотечение из-за травмы часто встречается у малышей и может привести к значительной анемии, требующей срочной медицинской помощи. Оповещение семей о раннем распознавании всех случаев кровотечения и необходимости обращения к поставщикам медицинской помощи имеет важное значение.

По мере того, как дети становятся мобильными, увеличивается вероятность возникновения кровотечений, особенно мышечно-скелетных кровотечений. Средний возраст первого суставного кровотечения составляет 1,8 года. Оптимально, первичная профилактика начата в раннем детском возрасте при отсутствии документированного заболевания суставов, до второго клинически выраженного кровотечения из суставов и до 3 лет. В целом, здоровье суставов лучше всего поддерживать с помощью профилактики, начатой в возрасте 2 лет или ранее. Важность профилактики была убедительно продемонстрирована в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем МРТ суставов у мальчиков раннего возраста: за 4-летний период исследования у 7% пациентов на фоне

профилактики через день развилась артропатия против 45% на фоне интенсивного эпизодического лечения. Различные профилактические схемы были сообщены голландскими, шведскими и канадскими группами с различными дозами и интервалами для подавления кровотечений и ограничения развития заболеваний суставов с учетом экономических последствий. Хотя первичная профилактика является стандартом оказания медицинской помощи, рекомендованным ВОЗ и WFH, ряд исследований показал, что вторичная профилактика начинается после 2 или более кровотечений из суставов, но до начала заболевания суставов также эффективна для снижения частоты кровотечений и госпитализации, а также улучшения качества жизни. Определение достижимого оптимального уровня факторов для оптимального подавления кровотечений требует знания имеющихся в настоящее время продуктов, индивидуального ответа и фармакокинетики, способности назначать заместительную терапию и придерживаться режима, а также постоянного тщательного наблюдения, которое персонализирует уход на протяжении всех этапов жизни.

В рамках текущей последующей деятельности необходимо выявлять такие последствия, как разработка ингибиторов. Исследования CANAL и RODIN выявили более низкий риск ингибиторов в профилактической группе, поддерживающей раннее начало профилактики в течение 10 месяцев. Своевременное выявление ингибиторов имеет решающее значение для раннего вмешательства и подавления кровотечения.

Венозный доступ у детей раннего возраста является серьезной проблемой. Имплантация устройств центрального венозного доступа (ЦВД) позволяет осуществлять раннее начало и постоянное присоединение до тех пор, пока пациенты/лица, осуществляющие уход, не станут опытными в области периферического доступа. Устройства ЦВД помещаются под адекватным кровоостанавливающим покрытием, а родители обучаются доступу к устройству и уходу. Выборные процедуры, такие как обрезание, могут быть выполнены одновременно или после размещения устройства

ЦВД. Разработка ингибиторов была связана с “сигналами опасности”, которые могут включать хирургическое вмешательство и интенсивную заместительную терапию; необходим постоянный мониторинг во время процедур.

Руководящие принципы проведения плановой иммунизации: прививки должны быть выполнены с самой малой иглой, ограничиваемой не больше чем 2 внутримышечными впрысками в то же время на различных местах, используя лёд для предотвращения кровотечений. Вакцинация является иммунологическим триггером, но, как представляется, не увеличивает риск развития ингибитора в реестре PedNet.

Дети дошкольного и школьного возраста

Постоянная профилактика имеет решающее значение во всех возрастных группах для сохранения здоровья суставов и достижения нормального качества жизни.

Самостоятельное вливание

Самостоятельное вливание поощряется в раннем возрасте; к 6-7 годам дети часто способны освоить многие аспекты этого процесса. Самовливание и приверженность терапии улучшают исходы. Использование современных информационных технологий, включая приложения для смартфонов, общение посредством текстовых оповещений с родителями и детьми в качестве напоминаний о проведении инфузионной терапии, способствует укреплению приверженности и контролю за ее соблюдением. Регулярные контакты с пациентами / семьями посредством телефонных звонков и междисциплинарных комплексных клиник помогают решать проблемы, связанные с хроническим заболеванием на каждом этапе развития.

7. Новые Гемостатические препараты

За последние несколько лет технологические достижения привели к появлению продуктов с увеличенным периодом полураспада (EHL). Влияние на пролонгацию полувыведения FVIII менее выражено, чем влияние FIX,

которое более выражено и, следовательно, может привести к режимам дозирования до 1 раза в 2 недели.

Препараты с удлиненным периодом полураспада

ELOCTATE (FVIII) & ALPROLIX (FIX)

ADYNOVATE (FVIII) & REBINYN (FIX)

AFSTYLA (FVIII)

ИДЕЛЬВИОН (FIX)

Серьезным последствием введения фактора является образование ингибитора (~30% случаев при тяжелом течении ГА, ~5% при тяжелом течении ГВ). Развитию ингибитора способствуют различные выявленные факторы. Скорость развития ингибитора с рекомбинантными продуктами была спорной. В исследовании SIPPET сообщалось об усилении выработки ингибиторов с рекомбинантными по сравнению с продуктами, полученными из плазмы. Оперативное определение ингибитора и обсуждение дальнейших вариантов лечения, включая использование обходных агентов, иммунной толерантности или новых агентов, все это способствует продолжающемуся подавлению кровотечения.

Трансформационные продукты

Хотя замена дефицитного фактора остается в настоящее время основной опорой современного лечения, технологические достижения открывают путь к разработке продуктов преобразования. Первый такой агент, эмицизумаб, представляет собой новое биспецифическое антитело, заменяющее эффект FVIII. В настоящее время показано применять для еженедельного профилактики у пациентов ингибиторной ГА, оно исследуется в ГА без ингибитора еженедельно или каждые две недели или ежемесячно подкожно. Первоначальные отчеты демонстрируют превосходную эффективность для профилактики FVIII. Успех эмицизумаба в педиатрической популяции, особенно у ранее не леченных пациентов, может

быть трансформирующим и позволить раннему началу терапии эффективно подавлять кровотечения, в то время как предыдущие проблемы, связанные с венозным доступом, являются главным препятствием для обеспечения оптимальной терапии в этой популяции. Вопросы будут появляться по мере того, как применение этого агента для гемофилии без ингибиторов станет доступным, в том числе когда подвергать детей воздействию ФVIII, частота встречаемости ингибитора, если воздействие задерживается и т. д. Другие исследуемые продукты приведены в таблице.

Таблица 2. Новые биологические препараты в разработке для лечения гемофилии А и в

целевой продукт	Индикация	Комментарии
Эмицизумаб (биспецифическое антитело)	НА, НАI	Биспецифическое антитело, которое действует в качестве суррогата для FVIIIa. Одобрен для применения у больных ХА с ингибиторами ФНОα с однократной еженедельной подкожной дозой. Сообщалось об одной смерти и 5 случаях тромбоза.
Fitusiran (ингибитор антитромбина)	НА, НАI, НВ, НВI	Fitusiran, нацелен на выработку антитромбина. Исследования фазы 1/2 показали снижение уровня антитромбина с восстановлением пиковых уровней тромбина к нижнему концу нормального диапазона. АВР была снижена у всех испытуемых; однако смерть, наступившая в результате тромбоза церебрального

целевой продукт	Индикация	Комментарии
		<p>венозного синуса, вызвала приостановку исследования. Это удержание было снято, и ожидается, что исследование фазы 3 будет начато с использованием однократного ежемесячного режима дозирования</p>
<p>Ингибиторы TFPI (конкизумаб, BAY-1093887 & PF-06741086)</p>	<p>НА, НАI, HBI</p>	<p>TFPI оказывает свое действие путем связывания с TF/FVIIa, предотвращая активацию FX. TFPI также может непосредственно инактивировать FXa. Самый продвинутый ингибитор TFPI, конкизумаб, находится в фазе 2 клинических испытаний</p>
<p>Ингибиторы APC (KRX-a1AT)</p>	<p>-</p>	<p>APC (активированный протеин C) является естественным антикоагулянтом, который оказывает свое действие путем инактивации FVa, тем самым замедляя превращение протромбина в тромбин. Доклинические модели показали, что ингибиторы APC могут влиять на гемостаз, и планируется проведение исследования фазы 1</p>

целевой продукт	Индикация	Комментарии
rFVIIa	НАI, НВI	В настоящее время проводится клиническое исследование нескольких вариантов rFVIIa с повышенной потенцией и/или длительным периодом полувыведения. Наиболее продвинутый из них (eptacog beta) ожидает утверждения
Super FVa	-	Супер FVa является высокоактивным вариантом FVa, который, как было показано, устойчив к инактивации APC, что способствует усилению гемостаза

НА, гемофилия А; НАI, гемофилия А с ингибиторами; НВ, гемофилия В; НВI, гемофилия В с ингибиторами.

Генная терапия

Последние достижения в области генной терапии прокладывают путь к достижению излечения как в ГА, так и в ГВ. Генная терапия в ГВ подверглась более тщательному изучению из-за способности AAV capsid и фиксировать размер ДНК. Некоторые успешные протоколы генной терапии FIX включили вариант Padua (R338L), что привело к повышению уровня активности FIX. Хотя некоторые продукты показывали только переходные влияния, другие, как SPK-9001, демонстрируют устойчивые уровни FIX (медиана 30%) через 52 недели после применения, с большинством людей не имели кровотечений вообще. Для преодоления ограниченной емкости AAV конструкции FVIII используют BDD-FVIII; наиболее продвинутым является BMN-270 (valoctocogene oхарparvovec). Исследование фазы 1/2 показало

медиану уровней FVIII 90% у семи людей через 78 недель после введения; уровни FVIII были сильно изменчивы, с некоторыми переходными уровнями, приближающимися к 350%.

Генная терапия показала замечательные результаты, но все же некоторые вопросы остаются. Вектор терапии Sangamo использует ZFN и ген F9 для редактирования генома *in vivo* пристреливая локус гена альбумина который может обеспечить стабилизированное пожизненное выражение починки.

8. Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда у детей, 2015 г.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии, 2018 г.
3. Drew Provan, John G. Gribben «Molecular Hematology» Fourth edition, WILEY/ 2020
4. Gupta, S., & Shapiro, A. D. (2018). Optimizing bleed prevention throughout the lifespan: Womb to Tomb. *Haemophilia*, 24, 76–86. doi:10.1111/hae.13471
5. Mahlangu, J., Cerquiera, M., & Srivastava, A. (2018). Emerging therapies for haemophilia - Global perspective. *Haemophilia*, 24, 15–21. doi:10.1111/hae.13510
6. Thorat, T., Neumann, P. J., & Chambers, J. D. (2018). Hemophilia Burden of Disease: A Systematic Review of the Cost-Utility Literature for Hemophilia. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(7), 632–642. doi:10.18553/jmcp.2018.24.7.632
7. Konkle, B. A., Johnsen, J. M., Wheeler, M., Watson, C., Skinner, M., & Pierce, G. F. (2018). Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*, 24, 87–94. doi:10.1111/hae.13506
8. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., ... Llinas, A. (2012). Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 19(1), e1–e47. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x