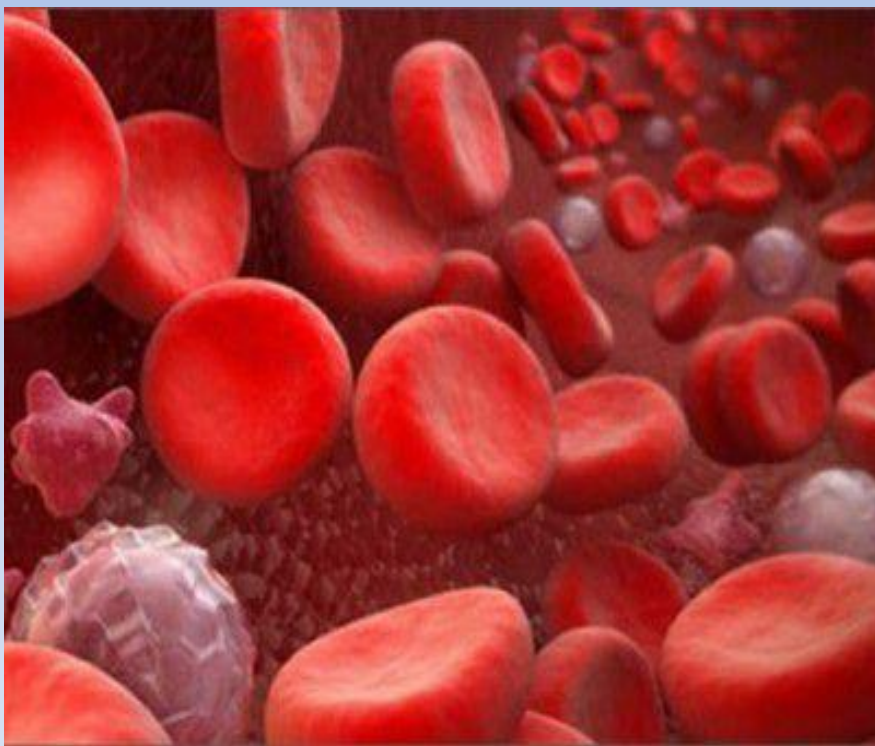




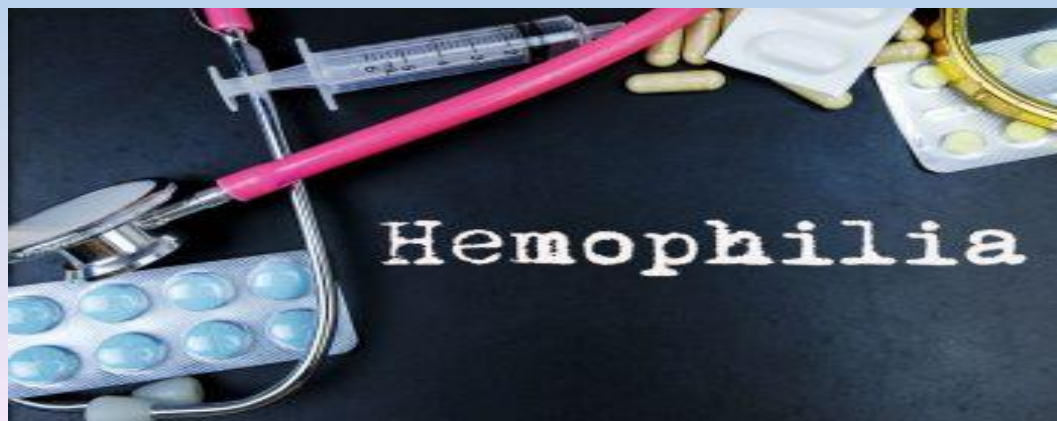
# ГЕМОФИЛИЯ



# ВВЕДЕНИЕ

Изучение гемофилии - драматическая страница медицины. Известная с начала первого тысячелетия нашей эры, гемофилия является одним из часто встречающихся наследственных нарушений свертывания крови. По мере развития медицины изменялись и возможности лечения гемофилии - от полной неспособности помочь больному до эффективной заместительной терапии современными препаратами.

В XX в. на примере гемофилии великолепно продемонстрированы возможности научной и практической медицины: болезнь перестала быть загадочной, а зачастую и смертельной и представляет собой полностью расшифрованное с помощью генетических и молекулярно-биологических исследований состояние, для которого сегодня существует простое, рациональное и эффективное лечение.



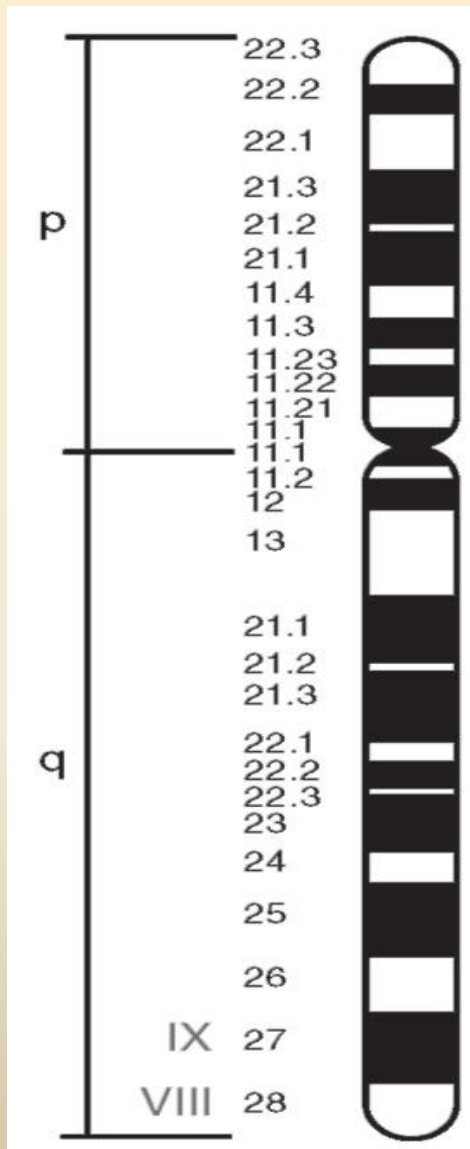
# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гемофилия (*haemophilia*; греч. *haima* - кровь + *philia* - склонность) - наследственное заболевание, преимущественно лиц мужского пола, в основе которого лежит нарушение первой фазы свертывания крови, обусловленное дефицитом FVIII или FIX и проявляющееся частыми, длительными кровотечениями и гемартрозами.

Заболевание, вызванное дефицитом FVIII (антигемофильного глобулина или фактора - АГФ), называют гемофилией А (классической).

Заболевание, вызванное дефицитом FIX (фактора Кристмаса), - гемофилией В. Недостаточность FXI, которую некоторые авторы называют гемофилией С, и недостаточность FV, называемую парагемофилией, не являются истинной гемофилией.

# НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ



Гены, кодирующие FVIII и FIX, локализуются в дистальной части q-плеча X-хромосомы.

Как видно на карте X-хромосомы, гены располагаются очень близко. Для FVIII это область, условно называемая Xq28, а для FIX - это участок Xq27.

# НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Таким образом, выработку факторов свертывания крови контролируют разные гены. Не исключено, что у одного человека могут быть затронуты оба гена, тогда он будет иметь обе формы гемофилии одновременно - так называемую **конкомитированную гемофилию**, часто сопровождающуюся нарушением цветового зрения. Такие случаи весьма редки, но тем не менее описаны.



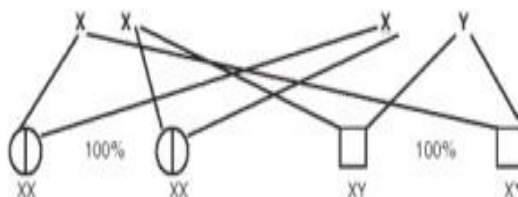
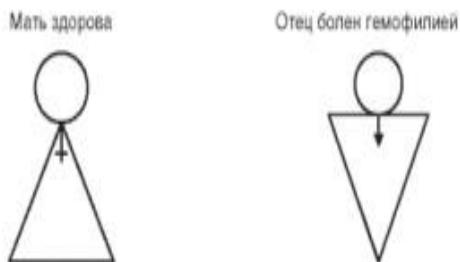
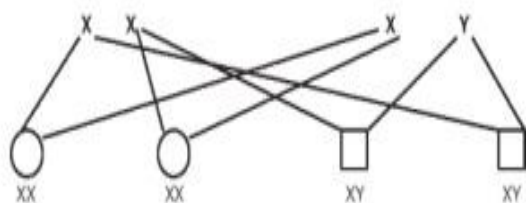
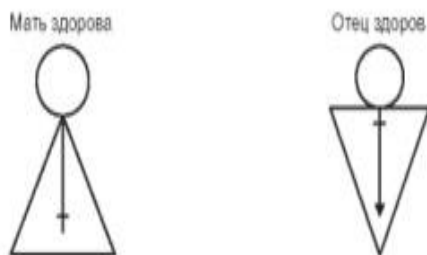
# НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Ген FVIII - один из самых крупных генов человека, состоит из 26 экзонов и 25 интронов и имеет размер 186 000 пар нуклеотидов.

Ген FIX состоит из 8 экзонов и 7 интронов и имеет размер 34 000 п.н. Вследствие большого размера существует большая вероятность спонтанного мутирования гена FVIII, что приводит к дефекту или полному отсутствию FVIII (гемофилия А). Таким образом, гемофилия А является генетически детерминированным заболеванием человека.

Поскольку гены FVIII и FIX расположены на X-хромосоме, а патологические факторы являются рецессивным признаком, то и гемофилия А, и гемофилия В - рецессивные заболевания, сцепленные с полом. Таким образом, гемофилия передается по наследству, т.е. это наследственное заболевание. Однако образование мутаций в популяции - непрерывный процесс, и часть лиц мужского пола, больных гемофилией, имеют вновь мутировавший ген FVIII или FIX или получили вновь мутировавший ген от матери. У таких пациентов заболевание не прослеживается в генеалогическом древе и является спорадическим.

# НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ



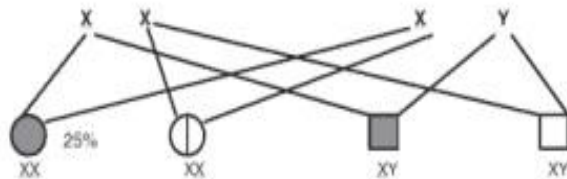
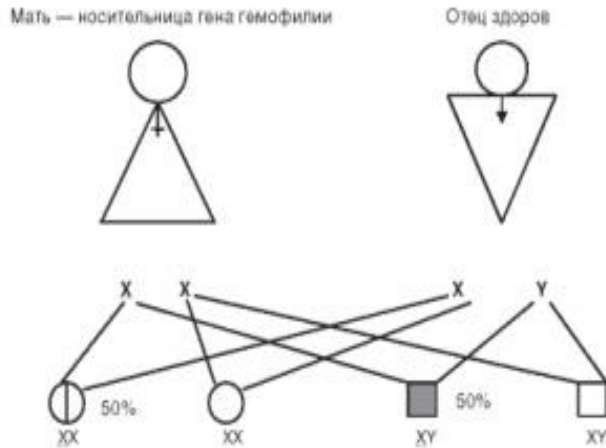
У женщин имеются две половые хромосомы XX. У мужчин имеется хромосомный набор XY. В случаях рождения девочек одна X-хромосома наследуется от матери, а другая - от отца. В случаях рождения мальчиков Y-хромосома наследуется от отца, а одна из X-хромосом - от матери (см. рис. 2, а).

Мужчина, больной гемофилией, имеет одну anomальную X-хромосому и одну неповрежденную Y-хромосому.

Если мужчина, больной гемофилией, и здоровая женщина с двумя нормальными X-хромосомами заведут детей (см. рис. 2, б), то все их дочери будут носительницами (кондукторами) гемофилии потому, что они унаследовали одну anomальную X-хромосому от отца и одну здоровую X-хромосому от матери. Сыновья, унаследовав одну Y-хромосому от отца и здоровую X-хромосому от матери, будут здоровы и, соответственно, не передадут болезнь последующему поколению, потому что не являются носителями патологического признака. Таким образом, сыновья мужчины, больного гемофилией, будут со 100% вероятностью здоровыми, а дочери - со 100% вероятностью носительницами гемофилии. Женщины-носительницы, как правило, не имеют симптомов кровоточивости, хотя, по некоторым данным, активность FVIII у таких женщин может быть снижена до 30-25%.

# НАСЛЕДОВАНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Если женщина - носительница гена гемофилии, у которой одна X-хромосома здоровая, а другая аномальная, имеет детей от здорового мужа (см. рис. 2, в), то ее сыновья могут быть с равной долей вероятности здоровыми (50%) или больными (50%) гемофилией, а ее дочери также с равной долей вероятности здоровыми (50%) или носительницами (50%) гемофилии.



■● Больные      □○ Здоровые      ⊖ Носитель гена

X — аномальная хромосома

В очень редких случаях при браке женщины - носительницы гена гемофилии и мужчины, больного гемофилией (см. рис. 2, г), существует 25% вероятность рождения девочки, больной гемофилией.



# Схема наследования гемофилии

отец болен мать здорова

отец здоров мать носитель



$X^h Y$

$XX$

$XY$

$X^h X$

$X^h X$

$X^h X$

$XY$

$XY$

$X^h Y$

$XY$

$X^h X$

$XX$



дочь носитель  
(100%)

сын здоров  
(100%)



сын болен  
(50%)

дочь носитель  
(50%)

Семьи, в которых гемофилией страдает только один человек (так называемые спорадические или изолированные случаи), представляют особую проблему. Спорадический случай гемофилии может быть результатом:

- передачи гена гемофилии через асимптоматических женщин, у которых ген остался необнаруженным;
- новой мутации у матери, из-за чего она стала носительницей;
- новой мутации у больного гемофилией (то есть истинной мутации *de novo*).

Значительные колебания активности FVIII или FIX как среди носительниц, так и среди здоровых женщин обычно не позволяют однозначно установить статус носительства на основании одних только лабораторных данных.

Более точный метод выявления носительства гемофилии - определение генотипа.

**Генетический диагноз гемофилии должен быть основан на прямой идентификации мутации в генах FVIII или FIX (прямой анализ гена).**

# КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

Общепризнанной международной классификации гемофилии не существует. ВОЗ предложила разделение гемофилии по степени тяжести в зависимости от активности фактора, начала первых геморрагических проявлений, их вида и выраженности.

Выделяют три степени тяжести гемофилии в зависимости от активности FVIII или FIX в плазме больного. Активность факторов в плазме (FVIII:C или FIX:C) определяют в МЕ, при этом 1 МЕ соответствует активности фактора в 1 мл нормальной плазмы.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

Степень тяжести гемофилии	Концентрация FVIII/FIX в плазме крови, МЕ/дл	Клинические проявления
Тяжелая	<1	Выраженный кожный геморрагический синдром по гематомному типу. Кровоизлияния в мягкие ткани, мышцы. Рецидивирующие гемартрозы с поражением нескольких суставов. Тяжелые кровотечения из слизистых оболочек. Почечные кровотечения. Тяжелые послеоперационные кровотечения.
Средней тяжести (умеренная)	1-5	Кожный геморрагический синдром по гематомному типу. Кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы после значительной травмы. Рецидивирующие гемартрозы с поражением 1-2 (реже больше) суставов. Кровотечения из слизистых оболочек. Тяжелые послеоперационные кровотечения.
Легкая	5-30	Длительные кровотечения после травм и хирургических операций. Другие геморрагические проявления бывают редко.

**Кроме указанной выше классификации,  
в практике используют еще несколько  
рабочих группировок.**

### **Группировка гемофилии:**

**I. Наследственная.**

**II. Приобретенная.**

### **Группировка гемофилии по типу**

**Гемофилия А - снижение активности FVIII.**

**Гемофилия В - снижение активности FIX.**

**Сочетанная гемофилия А и В - снижение активности FVIII и FIX.**

# ПАТОГЕНЕЗ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Кровоточивость может быть обусловлена дефектом любого компонента нормального (физиологического) механизма гемостаза.

**Дефекты сосудов** наследственного характера представляют собой структурную патологию сосудистой стенки (например, аномалию коллагена). Приобретенные дефекты сосудов встречаются в клинической практике чаще наследственных и называются сосудистыми пурпурами.

**Дефекты тромбоцитов** - это изменение их количества (тромбоцитопения - снижение количества тромбоцитов менее 100,0) или качества (тромбоцитопатия). Приобретенные нарушения тромбоцитов наблюдаются значительно чаще, чем врожденные.

**Дефекты свертывания крови** могут быть наследственными или приобретенными. Последние встречаются значительно чаще. Нарушения свертывания крови возникают:

- при абсолютной недостаточности синтеза одного из факторов свертывания крови;
- пониженном синтезе фактора (или факторов) свертывания крови;
- образовании аномальной молекулы фактора свертывания крови;
- повышенном разрушении факторов свертывания крови при патологическом состоянии активации свертывания крови (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) с последующим быстрым клиренсом;
- нарушении активности фактора (факторов) свертывания крови за счет приобретенных циркулирующих ингибиторов (антител).

**Фибринолитические дефекты** характеризуются избыточной фибринолитической активностью, которая приводит к тяжелому геморрагическому диатезу.

# Почему при гемофилии кровотечение не останавливается?

Нормальный процесс свертывания у здорового человека

Факторы

Нарушенный каскад свертывания при гемофилии

Фактор VIII  
или IX

При гемофилии в крови очень мало или отсутствует фактор свертывания крови VIII или IX

Факторы свертывания крови, как домино, активируют друг друга.

Если одного из факторов мало или нет – сгусток не образуется

# ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

Средний возраст, в котором отмечаются первые проявления гемофилии, при тяжелой форме гемофилии составляет 9 мес, при среднетяжелой и легкой формам - 22 мес. Первыми симптомами чаще всего бывают кровотечения из мягких тканей (41%), кровотечения в связи с пункцией, инъекцией или хирургической операцией (16%) и кровотечения из ротовой полости (11%) (*Ljung R. et al., 1990*). Кровоизлияния в мышцы и суставы, столь характерные для гемофилии, первыми проявлениями болезни, как правило, не являются.

Клиническая практика показывает, что, чем легче степень гемофилии, тем позднее появляется выраженный геморрагический синдром, хотя случайные порезы и травмы вызывают сильные кровотечения даже при легких формах заболевания.

**Кровотечение после удаления зуба может угрожать жизни.**



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Гемартрозы



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Мышечные гематомы



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Гематурия



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Кровотечения из слизистых оболочек. Кровотечения из ротовой полости.  
Десневые кровотечения.



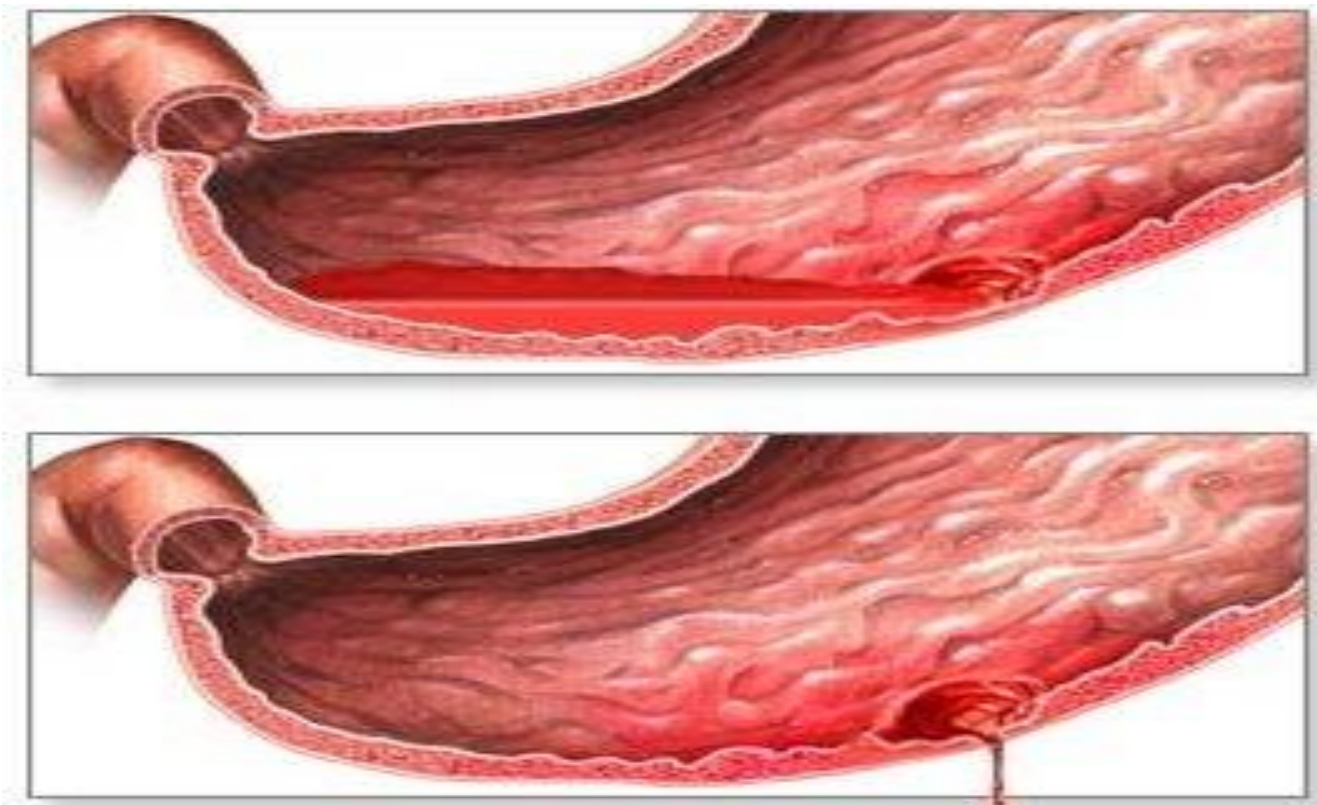
# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Носовые кровотечения



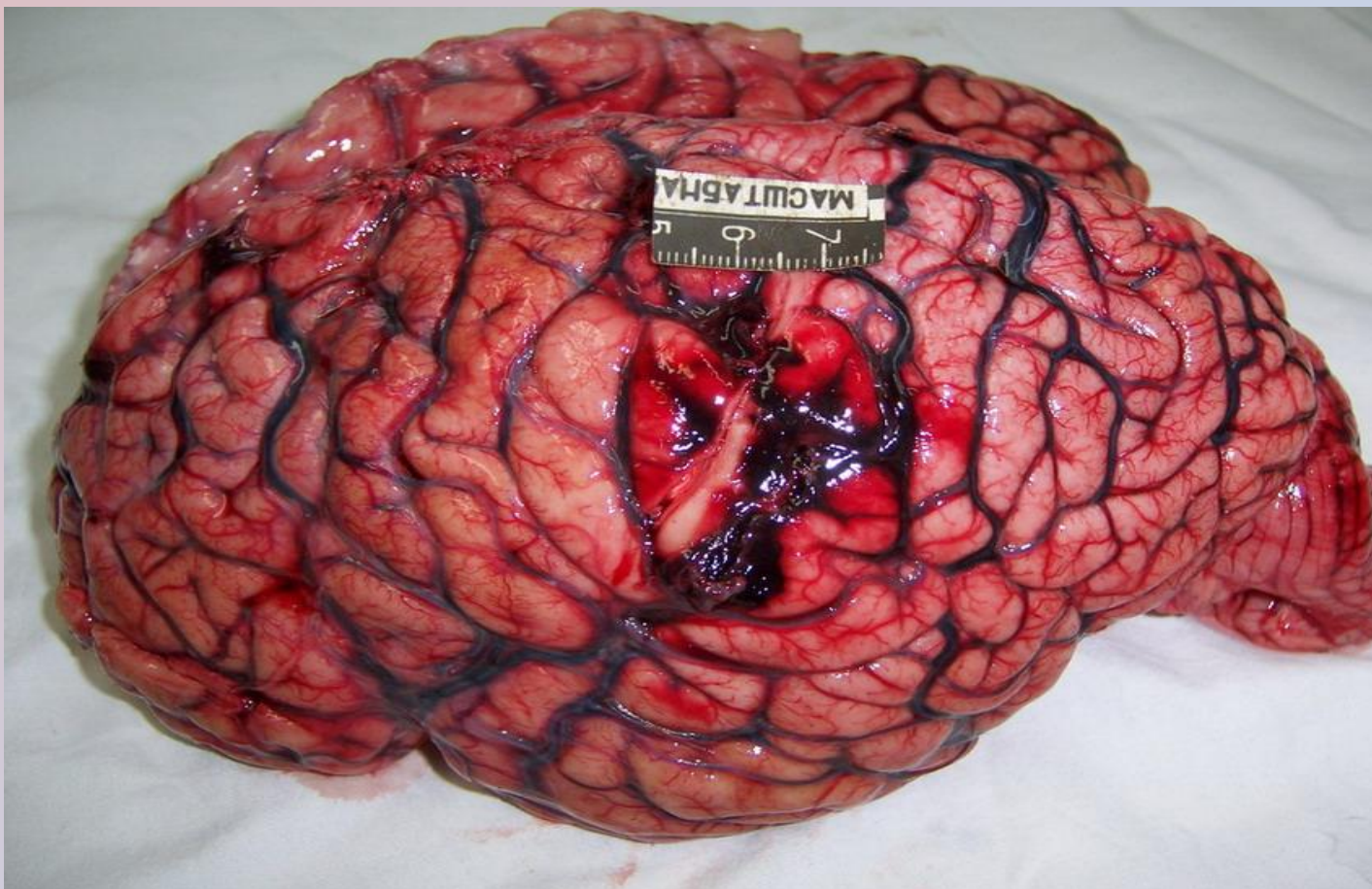
# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Желудочно-кишечные кровотечения. Кровоизлияния  
высокого риска.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Внутричерепные кровоизлияния



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

## Кровоизлияния, вызывающие поражение периферических нервов

- Кровоизлияния в *musculus iliopsoas* с поражением бедренного нерва.
- Кровоизлияния в ягодицы с поражением седалищного нерва.
- Кровоизлияния в икроножную мышцу с поражением большеберцового нерва.
- Кровоизлияние в переднюю поверхность ног с поражением промежностного нерва.
- Кровоизлияния в сгибательные мышцы предплечья с поражением срединного или локтевого нерва.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Иногда при легкой форме гемофилии болезнь диагностируется поздно и обнаруживается только в связи с травмой или операцией, в результате которых у этих больных возникают серьезные проблемы в виде массивных кровотечений.

У больных с тяжелой формой гемофилии после самой ничтожной травмы, а иногда даже и без видимой причины начинаются обильные и обширные кровоизлияния в мягкие ткани и мышцы, которые могут быть очень болезненными. Помимо потери крови, эти кровоизлияния в ткани могут вызывать такие серьезные дефекты сдавливания, как поражение нервов с последующим парезом и даже образование так называемых псевдоопухолей, представляющих наполненные кровью кисты.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Легчайшее повреждение, например небольшой порез, способно вызвать не поддающееся контролю кровотечение, которое может длиться неделями. До применения современных методов лечения многие дети, больные гемофилией, умирали от кровотечения, вызванного нечаянным прикусом языка или губ.

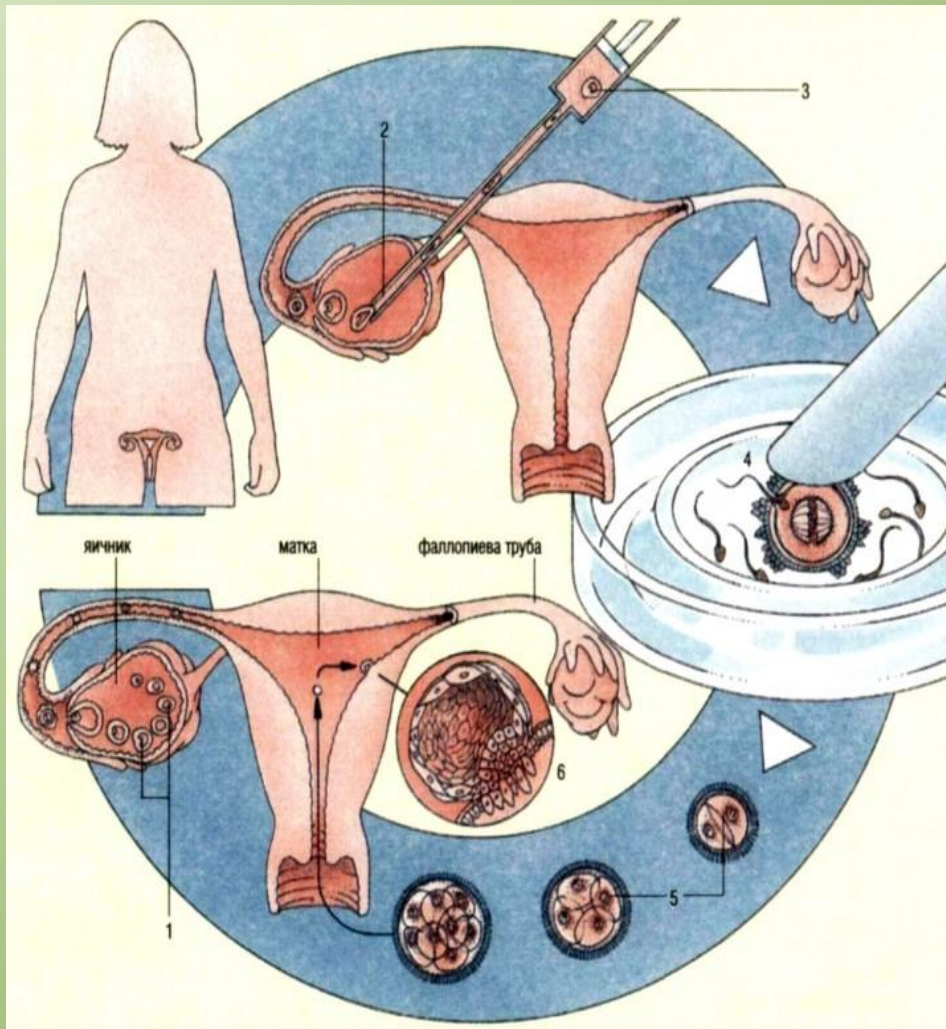
Любая хирургическая операция, даже такая малая, как экстракция зуба, предпринятая без предварительного лечения, приводит к возникновению кровотечения и может закончиться летально. Внутричерепное кровоизлияние - самая частая причина смерти при гемофилии, поэтому при травме головы, даже незначительной, профилактическую заместительную терапию следует начать как можно раньше.

# АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Современные технологии, включая применение ДНК-технологий, открыли новые возможности для планирования семьи. В семьях с гемофилией в анамнезе стало возможным точно определить женщин - носительниц гена гемофилии. Таким женщинам или женщинам, подозрительным на носительство гена гемофилии, можно провести пренатальную диагностику.

С помощью методов непрямого и прямого анализа генов в настоящее время в большинстве случаев возможно провести антенатальную диагностику в I триместре беременности. Для анализа ДНК материал забирают с помощью биопсии хориона на 10-12-й неделе беременности или путем амниоцентеза после 15-й недели беременности. Преимущество этого метода - ранний диагноз. Важно предоставить будущим родителям информацию (по возможности до зачатия), оценить риск передачи мутации ребенку, картировать мутацию или тип ПДРФ и выбрать оптимальный метод диагностики.

# ДОИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА



При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) возможно безопасное для дальнейшего развития плода изъятие одной клетки из каждого 8-клеточного эмбриона для диагностики пола плода и наличия патологических генов, в том числе и генов гемофилии. В матку затем помещают неповрежденный эмбрион.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Андреев Ю.Н. Актуальные проблемы хирургического лечения опорно-двигательной системы у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. - 2001. - № 46(3). - С. 65-74.

Андреев Ю.Н., Зоренко В.Ю., Пасоян К.А. и др. Артроскопическая синовэктомия и дебридмент коленного сустава у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. - 2002. - № 47(3). - С. 5-8.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1988. - 528 с.

Гемоктин. Фактор VIII человека - естественная стабилизация за счет фактора Виллебранда: Монография по препарату. - М.: Биотест. - 24 с.

Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. - М.: Триада, 2005. - 227 с.

Жулев Ю.А. Информационная справка. - 2008. - 6 с.

*СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!*

