

УДК 616.151.514-092-07-08

ГЕМОФИЛИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Зайдуллина А.В.¹, Сивакова Л.В.^{1,2}, Гуляева И.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, e-mail: zaidullina.al@yandex.ru

Гемофилия – это наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом факторов свертывающей системы крови, но в некоторых случаях может быть приобретенного характера. Наиболее распространена гемофилия А, связанная с дефицитом фактора VIII. Дефицит факторов свертывания VIII или IX приводит к нарушению «внутреннего» пути коагуляционного гемостаза, а значит и к нарушению образования тромбина. Степень тяжести заболевания обусловлена уровнем концентрации факторов свертывания в плазме крови. Для гемофилии характерен гематомный тип кровоточивости, что клинически проявляется формированием гемартрозов и гематом. Важным диагностическим критерием является удлинение АЧТВ; для уточнения диагноза проводится определение концентрации в сыворотке крови отдельных факторов свертывания. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с болезнью Виллебранда, поскольку фактор фон Виллебранда служит носителем для фактора VIII и отсутствие этого фактора будет сопровождаться низкой активностью фактора VIII. Основным принципом лечения – введение дефицитного фактора свертывания с целью повышения его концентрации в крови. Важная роль профилактической заместительной терапии заключается в предупреждении развития кровотечений и гемофилической артропатии. Осложнением заместительной терапии может быть появление антител (ингибитора) против факторов VIII или IX, которые специфически нейтрализуют прокоагулянтную активность факторов свертывания крови.

Ключевые слова: гемофилия, дефицит факторов свертывания крови, патология системы гемостаза, гемартрозы

HAEMOPHILIA: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, PRINCIPLES OF PATHOGENETIC THERAPY

Zaidullina A.V.¹, Sivakova L.V.^{1,2}, Gulyaeva I.L.¹

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm;

²Perm State National Research University, Perm, e-mail: zaidullina.al@yandex.ru

Haemophilia is a hereditary X-linked recessive disease caused by a deficiency of coagulation factors. Sometimes haemophilia can be acquired. The most common types is haemophilia A associated with a deficiency of factor VIII. Deficiencies of coagulation factors (factor VIII and factor IX) leads to violation of the internal pathway of coagulation hemostasis. Because of this, the formation of thrombin is disrupted. The severity of the disease is determined by the level of coagulation factors concentration in the blood. Haemophilia manifests in a hematoma type of bleeding, which is characterized by haemarthrosis and haematomas. An important diagnostic criterion is the lengthening of the APTT. Determination of individual coagulation factors in the blood serum helps to clarify the diagnosis. Differential diagnostics is carried out with von Willebrand disease, since von Willebrand factor serves as a carrier for factor VIII and the absence of this factor will be accompanied by a decline in the factor VIII activity. The main principle of treatment is the use of a deficient coagulation factor in order to increase its concentration in the blood. An important role of preventive replacement therapy is prevent the development of bleeding and hemophilic arthropathy. A complication of replacement therapy may be the appearance of antibodies (inhibitor) against factors VIII or IX, which specifically neutralize the procoagulant activity of blood clotting factors.

Keywords: haemophilia, deficiency of coagulation factors, pathology of the hemostasis system, haemarthrosis

Гемофилия относится к патологии системы гемостаза и является наследственным X-сцепленным рецессивным заболеванием, обусловленным дефицитом факторов свертывающей системы крови (гемофилия А связана с дефицитом фактора VIII; гемофилия В – с дефицитом фактора IX). Гены, кодирующие факторы VIII и IX, расположены на X-хромосоме. Однако гемофилия может быть и спорадическим заболеванием. В этом случае наследственность у пациента не прослеживается. Это объясняется тем, что образование мутаций представляет непрерывный процесс, и часть лиц мужского

пола, больных гемофилией, имеют вновь мутировавший ген фактора VIII или фактора IX или получили вновь мутировавший ген от матери [1, с.18]. В большинстве случаев данным заболеванием страдают лица мужского пола. Гемофилия у лиц женского пола возможна в том случае, если отец – больной гемофилией, а мать – носительница гена гемофилии.

Также гемофилия может быть приобретенного характера; в этом случае патогенез обусловлен выработкой аутоантител к фактору свертывания VIII. К факторам, представляющим к её развитию, можно отне-

сти аутоиммунные заболевания (например, системная красная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия), некоторые опухоли (хронический лимфолейкоз, эритромиелоз), сахарный диабет, бронхиальная астма, вирусные гепатиты и ряд других.

Цель исследования – изучить патогенез, диагностику и принципы патогенетической терапии гемофилии.

Материал и методы исследования

Материал и методы исследования: проанализированные различные научные литературные источники.

Результаты исследования и их обсуждение

Система гемостаза включает первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и коагуляционный – вторичный. Одной из главных задач системы гемостаза является защита от кровопотери – остановка кровотечения. При повреждении сосудистой стенки благодаря системе гемостаза осуществляется свертывание крови. Благодаря сосудисто-тромбоцитарному гемостазу, важную роль в осуществлении которого играют тромбоциты и эндотелий сосудов, образуется тромбоцитарный (белый) тромб. Тромбоцитарный тромб недостаточно прочен, его образования недостаточно для полной остановки кровотечения. Поэтому большое значение принадлежит также коагуляционному (вторичному) гемостазу.

Согласно «каскадной» модели свертывания крови, коагуляционный гемостаз включает «внешний» и «внутренний» пути активации тромбина. «Внешний» путь связан с поступлением в кровь тканевого тромбопластина. Внутренний механизм включает последовательную активацию факторов свертывания крови – XII, XI, IX, VIII, X. Таким образом, факторы VIIIa и IXa участвуют в активации фактора X, который играет важную роль в превращении протромбина в тромбин.

Фактор VIII – это гликопротеид, который вырабатывается в печени, селезенке, клетках эндотелия и лейкоцитах [2, с. 61]. Носителем для фактора VIII служит vWF – фактор фон Виллебранда. Благодаря связыванию этих факторов стабилизируется молекула фактора VIII и увеличивается время существования фактора VIII внутри сосуда. Фактор IX синтезируется в печени при участии витамина К.

При гемофилии страдает «внутренний» путь коагуляционного гемостаза. При дефиците факторов VIII или IX вследствие нарушения образования кровяного тромбопластина нарушается и образование тромбина

[3, с. 29]. В то же время тромбин выполняет много разнообразных функций, среди которых активация фибриногена и превращение его в фибрин; активация некоторых факторов свертывания (в частности V, VIII, XI); участие в отщеплении фактора VIII от белка-носителя фактора фон Виллебранда.

При этом большую роль играет концентрация факторов свертывания в плазме крови. Соответственно уровню дефицита VIII или IX факторов различают следующие степени тяжести гемофилии: тяжелая (менее 1 МЕ/дл), средней тяжести (1-5 МЕ/дл) и легкая (5-30 МЕ/дл). Чем меньше концентрация этих факторов в плазме крови, тем более будет выражен геморрагический синдром.

Геморрагический синдром протекает не одинаково при патологии сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза. Повреждение кожи или слизистых при дефектах сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза сразу приводит к выраженному кровотечению. Так называемая «ранняя кровоточивость» характерна для тромбоцитопений и тромбоцитопатий. При гемофилии страдает коагуляционное звено гемостаза. При повреждении образуется первичный тромбоцитарный тромб, поэтому кровотечение в течение нескольких минут останавливается. Характерные для коагулопатий, в том числе, гемофилии нарушения со стороны коагуляционного гемостаза приводят к тому, что тромбоцитарные тромбы не будут связаны нитями фибрина; в течение двух часов эти тромбы разрушаются и кровотечение начинается снова. Таким образом, для гемофилии характерна так называемая «поздняя кровоточивость».

В случае тяжелой формы гемофилии первые признаки заболевания появляются чаще в возрасте 9 месяцев, при легкой форме – в возрасте 22 мес. [1, с. 48]. Характерен гематомный тип кровоточивости. Легкая форма заболевания проявляется кровотечениями, как правило, только при значительных травмах или обширных оперативных вмешательствах [4, с. 100]. Характерны продолжительные кровотечения при экстракции зуба, возможны желудочно-кишечные и почечные кровотечения. При гемофилии, особенно при тяжелых формах, очень высокая вероятность развития внутренних кровотечений. Гематомный тип кровоточивости характерен не только для наследственно обусловленной, но и для приобретенной гемофилии.

Выраженный дефицит VIII фактора при наследственной гемофилии сопровождается развитием гемартрозов и обшир-

ных гематом. В основном поражаются крупные суставы – локтевые, коленные и голеностопные. При повторных кровоизлияниях в суставы и в отсутствие своевременной заместительной терапии изменения в суставах могут носить необратимый характер, возможно формирование контрактур. При этом капсула сустава становится утолщенной и изменяет цвет под влиянием гемосидерина, который после разрушения гемоглобина поглощается капсулярными фагоцитами, придавая капсуле сустава характерный шоколадный цвет [1, с.52]. Дальнейшие воспалительные процессы в пораженном суставе сопровождаются выраженными фиброзными изменениями суставной капсулы и окружающих мягких тканей. Со временем хрящ становится менее прочным и под действием активных протеолитических ферментов разрушается. Выраженная деформация сустава сопровождается мышечной атрофией. Таким образом, итогом рецидивирующих гемартрозов является формирование хронического постгеморрагического синовита и гемофилической артропатии [5, с. 506]. В дальнейшем формируется деформирующий артроз с выраженным болевым синдромом. На рентгенограмме у пациентов выявляют сужение суставной щели, уплотнение суставной капсулы, явления остеопороза и другие нарушения. В отличие от наследственной гемофилии А, при приобретенной гемофилии гемартрозы встречаются редко.

Одним из заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с гемофилией, является болезнь Виллебранда. Поскольку фактор фон Виллебранда служит носителем для фактора VIII, отсутствие фактора фон Виллебранда будет сопровождаться низкой активностью фактора VIII. Поэтому клинические проявления этих двух заболеваний могут быть сходными. И в том, и в другом случае могут быть рецидивирующие кровоизлияния в суставы. Но у пациентов с болезнью Виллебранда эти симптомы менее выражены, чем у больных гемофилией и сочетаются с кровотечениями по микроциркуляторному типу [6, с. 388]. При этом гемартрозы встречаются при болезни Виллебранда гораздо реже, чем при гемофилии. Кроме этого, при проведении дифференциальной диагностики важно учитывать, что болезнью Виллебранда достаточно часто страдают лица женского пола в отличие от гемофилии.

Обширные кровоизлияния при гемофилии в результате дефектов сдавливания могут приводить к поражению нервов с последующим парезом [1, с.51]. Наиболее опасным осложнением при гемофилии является вну-

тричерепная гематома, поэтому большую опасность при гемофилии представляют травмы головы. При гемофилии В клинические симптомы будут сходными, также характерны гематомы и гемартрозы, но встречаются они реже, чем при гемофилии А.

Гемофилию А и В очень сложно дифференцировать, ориентируясь только на клинику. Важное диагностическое значение принадлежит оценке состояния системы гемостаза с помощью гемостазиограммы. Так как механизмы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при гемофилии не нарушены, время кровотечения по Дьюку не изменено; количество тромбоцитов, как правило, в пределах нормы. При гемофилии удлинено время свертывания крови. Поскольку при гемофилии нарушается «внутренний» путь коагуляционного гемостаза, наблюдается удлинение АЧТВ (к удлинению АЧТВ приводит дефицит факторов свертывания «внутреннего» пути, в том числе факторов VIII и IX). Однако, удлинение АЧТВ может наблюдаться не только при гемофилии, но и при тяжелых формах болезни Виллебранда, а также на фоне гепаринотерапии, при наличии волчаночного антикоагулянта. Протромбиновое время используется для оценки «внешнего» пути свертывания второй фазы свертывания крови, поэтому при гемофилии этот показатель, как правило, находится в пределах нормы [7, с.248]. В дифференциально-диагностическом плане с болезнью Виллебранда важным является значительное увеличение времени кровотечения при этой патологии, а также происходит нарушение агрегации тромбоцитов с ристомицином, что не характерно для гемофилии А.

Для уточнения диагноза проводится определение концентрации в сыворотке крови отдельных факторов свертывания. При гемофилии А выявляется снижение концентрации фактора VIII, а при гемофилии В – фактора IX.

Важным методом диагностики, особенно пренатальной, является молекулярно-генетическое исследование. Методика выявления полиморфизма ДНК позволяет диагностировать нарушения генов факторов свертывания [8, с.213].

В случае приобретенной гемофилии А в гемостазиограмме также определяется удлинение АЧТВ и времени свертывания; показатели тромбинового и протромбинового времени, количество тромбоцитов сохраняются в пределах нормы. «Золотым стандартом» диагностики приобретенной гемофилии А следует считать снижение уровня фактора VIII и выявление его ингибитора [9, с. 75].

Основной принцип лечения гемофилии – заместительная терапия, то есть введение дефицитного фактора свертывания с целью повышения его концентрации в крови. Препараты для лечения гемофилии можно разделить на препараты, получаемые из плазмы доноров, и препараты, получаемые с помощью рекомбинантной ДНК-технологии [1, с.61]. Более распространены препараты, получаемые из плазмы доноров.

Заместительная терапия факторами свертывания крови может проводиться по требованию или с целью профилактики. В первом случае целью лечения является остановка кровотечения у больных гемофилией. Доза фактора свертывания, необходимая для лечения спонтанного кровотечения или для коррекции гемостаза при хирургическом вмешательстве, зависит от тяжести геморрагического синдрома [10, с.210]. Целью лечения профилактического является предупреждение кровотечений и развития гемофилической артропатии. Различают первичную и вторичную профилактику. Первичная профилактика начинается до появления признаков поражения суставов и их хронического воспаления. Вторичная профилактика проводится после развития повторных кровоизлияний в суставы.

Тяжелым осложнением заместительной терапии является появление антител (ингибитора) против факторов VIII или IX. Ингибитор – это поликлональное высокоаффинное IgG-антитело, которое специфически нейтрализует прокоагулянтную активность факторов свертывания крови [11, с.133]. К факторам риска появления ингибиторов относятся генетические факторы (семейный анамнез ингибитора, низкий уровень VIII фактора), а также возраст пациента (к группе наибольшего риска относятся дети раннего возраста), наличие инфекции или операции на момент первого введения фактора. В случае применения рекомбинантных препаратов фактора VIII имеется больший риск развития ингибиторной формы гемофилии А, поскольку рекомбинантные препараты обладают по сравнению с плазматическими гораздо более высокой аффинностью к фосфолипидам [1, с.87]. Активность ингибитора при наследственной гемофилии А находится в обратной корреляции с активностью фактора VIII, в то время как при приобретенной гемофилии А математической зависимости между активностью ингибитора и активностью фактора VIII нет.

Выводы. Таким образом, гемофилия – это наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом факторов свертывающей системы

крови; в некоторых случаях может быть приобретенного характера. При гемофилии нарушается «внутренний» путь коагуляционного гемостаза, что в конечном итоге приводит к нарушению образования тромбина. Степень тяжести заболевания зависит от степени снижения концентрации факторов свертывания в плазме крови. Вследствие нарушения коагуляционного гемостаза для гемофилии характерна «поздняя кровоточивость»; тип кровоточивости – гематомный. Важным диагностическим критерием является удлинение АЧТВ; для уточнения диагноза проводится определение концентрации в сыворотке крови отдельных факторов свертывания. Основным принципом лечения – заместительная терапия, которая проводится по требованию или с целью профилактики. Профилактическое введение дефицитного фактора свертывания крови направлено на предупреждение развития кровотечений и гемофилической артропатии, что значительно повышает качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 132 с.
2. Сусликова М.И., Губина М.И., Александров С.Г., Булнаева А.Ф. Избранные вопросы физиологии крови: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2021. 102 с.
3. Порядин Г.В. Патфизиология системы гемостаза: методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. М.: РГМУ, 2013. 38 с.
4. Леонова Е.В., Чантурья А.В., Висмонт Ф.И. Патфизиология системы крови: учебное пособие. Минск: БГМУ, 2009. 128 с.
5. Шпилевский И.Э., Волкова Л.И., Малюк Б.В. Профилактика и лечение гемофилической артропатии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17. № 5. С. 506-511. DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-506-511.
6. Давыдкин И.Л., Шукин Ю.В. Поликлиническая терапия: учебник, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 388 с.
7. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева Е.И., Самоделькин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Н. Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Перм. гос. ун-т, 2011. 267 с.
8. Сараева Н.О. Гематология: учебное пособие, 2-е изд., перераб. Иркутск: ИГМУ, 2015. 244 с.
9. Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Голубева М.Е. Описание случая приобретенной гемофилии. // Клиницист. 2019. Т. 13. № 3-4. С. 74-77. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-74-77.
10. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. 400 с.
11. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Современные подходы к лечению гемофилии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020. Т. 19. № 3. 131-138 с. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138.