

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия»

"Утверждено"

на заседании кафедры
внутренней медицины №1

Заведующий кафедрой

Профессор Скрыпник И.Н.

Протокол № 2 от 15.09.2016 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ

<i>Учебная дисциплина</i>	Внутренняя медицина
<i>Модуль</i>	Основы внутренней медицины
<i>Содержательный модуль</i>	Основы диагностики, лечения и профилактики болезней крови и кроветворных органов
<i>Тема занятия</i>	Гемофилии и тромбоцитопеническая пурпура
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Подготовки иностранных студентов

Полтава 2016 г.

Тема: «гемофилии и тромбоцитопеническая пурпура»

I. Актуальность проблемы

Склонность к избыточным кровотечениям может быть обусловлена наследственным дефектом в любом белке свертывающей системы крови. В литературе описаны случаи врожденных наследственных дефектов и даже полного отсутствия факторов свертывания. Тромбоцитопеническая пурпура- распространенное заболевание из группы геморрагических диатезов. Частота выявления новых случаев тромбоцитопенической пурпуры составляет от 10 до 125 в 1 млн населения в год. Заболевание, как правило, манифестирует в детском возрасте. К 10-летнему возрасту заболевание встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек, а после 10 лет и в взрослых- в 2-3 раза чаще у лиц женского пола.

Гемофилия относится к коагулопатиям с непосредственным нарушением гемостаза, для которых характерна изолированная непостоянство одного какого фактора свертывания крови. По частоте гемофилия А составляет 70-80%, а гемофилия В 6-13%. Дефицит этих двух факторов свертывания приходится 96 - 98% всех наследственных коагулопатиях. От 0,3 до 1,5% составляет дефицит факторов: VII - проконвертина, XI - плазменного предшественника тромбопластина, X - фактора Стюарта - Прауэра. Частота гемофилии в разных странах колеблется от 6,6 до 18 на 100 000 жителей мужского пола. Почти все дети с гемофилией в возрасте 3-х лет имеют клинически значимые проявления гемофилии, через 10 лет - по меньшей гемартрозы и другие, проявления, почти в 100% ведут к инвалидизации. Еще одной проблемой является то, что по данным на 2005 год, при гемотрансфузиях до 80% пациентов в разных странах инфицируются гемотрансмиссивных инфекциями.

II. Учебные цели.

А) Студент должен знать:

1. Общую физиологию системы свертывания крови.
2. Основы патогенеза, клинические проявления тромбоцитопений.
3. Лабораторно-инструментальные критерии диагностики заболевания.
4. Методология постановки диагноза.
5. Принципы терапии заболевания.
6. Дифференциальная диагностика тромбоцитопении.
7. Оказание неотложной помощи при возможных осложнениях тромбоцитопении.

Б) Студент должен уметь:

1. Оценивать данные объективного обследования больного.
2. Интерпретировать данные лабораторных исследований.
3. Проводить дифференциальную диагностику.
4. Сформулировать диагноз.
5. Назначить индивидуализированное лечение больным тромбоцитопения.
6. Уметь оказывать неотложную помощь при остром тромбозе.

Базовый уровень подготовки:

№п/п	Названия предыдущих дисциплин	полученные навыки
1.	физиология	Знать факторы свертывания крови и последовательность фаз свертывания крови
2.	Патологическая физиология	Иметь представление о расстройствах в системе свертывания крови и фибринолиза
3.	рентгенология	Знать рентгенологические изменения суставов при гемартрозах
4.	пропедевтическая терапия	Демонстрировать навыки и умения по обследованию пациентов с заболеваниями крови (сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни,

		объективное обследование кожи, мягких тканей, желудочно-кишечного тракта, суставов и т.д.)
--	--	--

Задания для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

Перечень основных терминов, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

термин	Определение
гемофилия	наследственное заболевание, обусловленное дефицитом или молекулярными аномалиями одного из прокоагулянтов, участвующих в свертывании крови за "внутренним механизмом" (патология I фазы свертывания)
коагулопатии	кровоточивость обусловлена расстройствами в системе свертывания крови и фибринолиза
криопреципитат	белковый препарат изогенная плазмы крови человека,

Теоретические вопросы к занятию:

1. Что такое коагулопатии?
2. В форм коагулопатиях относится гемофилия?
3. Этиологические и патогенетические механизмы различных форм гемофилии?
4. Какие основные клинические проявления гемофилии?
5. Какие особенности поражения кожи, м "тканей и суставов при гемофилии?
6. Какие лабораторные методы диагностики гемофилии?
7. Как проводят дифференциацию гемофилий?
8. Какие основные препараты для лечения гемофилии?
9. Какие осложнения лечения гемофилий?

Практические задания, которые выполняются на занятии:

1. Обследование больных тематического профиля с выявлением возможных симптомов гемофилии с помощью сбора жалоб, анамнеза, объективного обследования (закрепление предварительно изученных практических навыков). Обобщение полученных симптомов.
2. Провести дифференциальную диагностику гемофилии с другими геморрагическим диатезом.
3. Трактовать полученные данные ОАК, исследования времени свертывания крови по Ли-Уайту (Lee-White), Протромбиновое время (ПВ), коагулограмму
4. Обобщить все полученные результаты объективного и дополнительного обследования больного и высказать мнение о нозологической принадлежности собранных данных.

III. Содержание темы:

Геморрагический синдром характеризуется повышенной кровоточивостью, склонностью к повторным кровотечениям и кровоизлияниям, самопроизвольным или после незначительного травмирования.

Этиологические факторы геморрагических диатезов очень разнообразны. Геморрагические диатезы можно разделить на первичные, обусловленные первичным дефектом гемостаза, и вторичные (симптоматические), развивающихся на фоне другого заболевания.

Первым шагом в дифференциальной диагностике геморрагического диатеза (предварительный диагноз) является определение типа кровоточивости. При этом учитываются изменения кожи, подкожной клетчатки, мышц, суставов, наличие кровотечений из внутренних органов и их особенности.

Выделение типа кровоточивости возможно на основании тщательного опроса больного, когда учитываются все эпизоды геморрагии и объективного исследования больного.

Различают следующие типы кровоточивости:

- гематомный;
- петехиально-пятнистый (синцевый)
- смешанный (синцево-гематомный)
- васкулитно-пурпурный;
- ангиоматозный.

Гематомный тип. Для гематомного типа кровоточивости характерны следующие признаки:

- массивные, глубокие, напряженные и болезненные кровоизлияния в большие суставы, мышцы, под апоневрозы и фасции, в подкожную и за глаза-усердную клетчатку;
- профузное спонтанные посттравматические или послеоперационные кровотечения, в том числе из внутренних органов (желудочно-кишечные, почечные), возникающих нередко сразу после операции или травмы.

Конечно гематомный тип кровоточивости наблюдается при:

- гемофилии А и В;
- дефиците фактора свертывания XI;
- наличие антител к факторам свертывания VIII-IX.

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости характеризуется:

- поверхностными кровоизлияниями в кожу. Обычно эти участки кровоизлияний не напряжены, безболезненны, а не сдавливают и не разрушают окружающие ткани;
- синяками на коже, по размерам больше петехий, но также не напряжены и безболезненны;
- петехии и синяки возникают спонтанно или при малейшей травматизации (пальпация, измерение артериального давления);
- дешевыми, носовыми и маточными кровотечениями.

Петехиально-пятнистый тип кровоточивости возникает при:

- тромбоцитопениях иммунного и неиммунного генеза
- тромбоцитопатия;
- дефиците факторов свертывания VII, X, V, II, I.

Синячково-гематомный тип кровоточивости характеризуется:

- петехиальными высыпаниями и кровоподтеками, как и при петехиально-но-синцевому типу, возникающих ранее гематом;
- наличием немногочисленных (обычно больших размеров) гематом в подкожной и забрюшинной клетчатке;
- отсутствием кровоизлияний в суставы.

Синячково-гематомный тип кровоточивости наблюдается при:

- болезни Виллебранда;
- дефиците факторов свертывания VII, XIII;
- передозировке антикоагулянтов;
- передозировке активаторов фибринолиза,
- ДВС-синдроме.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости характеризуется:

- геморрагическими высыпаниями на коже, чаще всего асимметричные, элементы сыпи строго ограничены, слегка приподнятые над кожей. Появлению геморрагических высыпаний нередко предшествуют зудящие высыпания в виде пузырей или пузырьков, затем пропитываются кровью. Геморрагические элементы могут сливаться, эпидермис над ними некротизируется с образованием корочки. После исчезновения сыпи остаются очаги питаентации кожи;

кровотечениями из органов пищеварительного тракта, почек.

Васкулитно-пурпурный тип кровоточивости развивается при:

- геморрагическом васкулите;
- геморрагических лихорадках.

Ангиоматозный тип кровоточивости характеризуется:

- длительными и повторяющимися кровотечениями одной, реже - двух локализаций (например, носовые и легочные)
- отсутствием спонтанных и посттравматических кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку.

Ангиоматозный тип кровоточивости развивается при:

- болезни Рандю - Ослера;
- семейном ангиоматозе;
- телеангиэктазиях.

Тромбоцитопении представляют собой гетерогенную группу нарушений, при которых снижение содержания тромбоцитов в периферической крови может быть вызвано различными механизмами: нарушением функции костного мозга, а также обусловлено токсическим действием на костномозговое кроветворения цитостатической или лучевой терапии, интоксикации эндогенного и экзогенного характеров.

Тромбоцитопении при инфекционных заболеваниях.

Вирусные инфекции являются наиболее частыми причинами развития умеренной тромбоцитопении. Описанные тромбоцитопении после:

- эпидемического паротита;
- ветряной оспы;
- кори;
- краснухи;
- цитомегаловирусной инфекции;
- парвовирусной инфекции.

Выраженная тромбоцитопения иногда развивается при инфекционном мононуклеозе (один случай на 2000 больных). Вирусные инфекции, иммунизация вызывают развитие тромбоцитопении вследствие сдерживающее влияния на костный мозг.

У детей может наблюдаться снижение количества тромбоцитов после вакцинации живой коревой вакциной, при этом количество мегакариоцитов в костном мозге снижается.

Бактериальные, грибковые, риккетсиозные и протозойные инфекции сопровождаются развитием умеренной тромбоцитопении. Риккетсиозные инфекции наряду с тромбоцитопенией сопровождаются диффузным поражением эндотелия.

Алкоголь. У больных алкоголизмом тромбоцитопения обычно возникает в результате цирроза печени, сопутствующей спленомегалии или дефицита фолиевой кислоты. Тромбоцитопения может развиваться и при отсутствии этих факторов.

Прием алкоголя в течение 5-10 дней может привести к три-валлои тромбоцитопении с уменьшением числа мегакариоцитов в костном мозге. После прекращения приема алкоголя количество тромбоцитов возвращается к нормативных величин в течение 5-20 дней.

Лекарственные препараты. Тромбоцитопения может быть обусловлена токсическим воздействием на костный мозг некоторых препаратов (цитотоксические агенты) или специфическим их влиянием на образование тромбоцитов. Может возникать после употребления хинидина, солей золота, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, каптоприл, гепарин, салициловой кислоты и др.

Неполноценное питание. У 20% больных мегалобластной анемией может наблюдаться умеренная тромбоцитопения вследствие дефицита витамина В12. Чаще снижение содержания тромбоцитов развивается при одновременном дефиците фолиевой кислоты. Дефицит железа также может приводить к умеренной тромбоцитопении.

Тромбоцитопения при неполноценном питании возникает вследствие неэффективного тромбоцитопоезу.

Нормализация питания, а также терапия препаратами железа приводит к нормализации количества тромбоцитов.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), синонимы: аутоиммунная тромбоцитопения, первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа - это заболевание, как правило, возникает в результате иммунного конфликта, направленного на антигены тромбоцитов или мегакариоцитов, и характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 150 тыс. / л при отсутствии других отклонений при подсчете форменных элементов крови, нормальным или повышенным числом мегакариоцитов в костном мозге, отсутствием у пациентов клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызвать тромбоцитопению (например, СКВ, ВИЧ-инфекция, лейкоз, миелодисплазии, α - γ -глобулинемия, врожденные и наследственные тромбоцитопении, лечение некоторыми препаратами), а также различной степени выраженности геморрагическим синдромом.

История. Симптомы ИТП известны еще со времен Гиппократов, но только в 1735 году Верльгоф выделил ИТП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как "болезнь пятнистых геморрагий" у молодых женщин. Верльгоф также описал случаи спонтанного и полного выздоровления. А почти через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркуляции.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром ранее рассматривались как различные заболевания, а в настоящее время считаются проявлениями одного патологического процесса.

Классификация.

По характеру течения выделяют следующие формы ИТП:

А. Острые (продолжающиеся менее 6 месяцев);

В. Хронические:

- С редкими рецидивами;

- С частыми рецидивами;

- Непрерывно рецидивирующее течение.

По периоду болезни выделяют:

А. Обострение (криз)

В. Клиническую ремиссию (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении)

С. Клинико-гематологической ремиссии.

Этиология и патогенез

У взрослых в большинстве случаев заболевание носит спорадический характер и неясной этиологии. В некоторых случаях отягощенный семейный анамнез. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура развивается после ревматических заболеваний, аутоиммунных васкулитов, аллергических реакций, трансплантации органов. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура может развиваться вследствие диффузного повреждения эндотелия или диссеминированного тромбообразования, обусловленных различными этиологическими причинами.

Поскольку общеизвестно, что ИТП - заболевание приобретенное, генетических исследований проводится мало. Однако известно, что при этом заболевании иммунный ответ генетически детерминирован. По данным некоторых авторов, в развитии ИТП определенную роль играет наследственная предрасположенность, передаваемая по аутосомно-доминантному типу, качественная неполноценность тромбоцитов.

Клинико-лабораторные особенности

Среди больных преобладают женщины молодого возраста. Классическая пентада клинико-лабораторных признаков:

- поражение почек
- лихорадка
- тромбоцитопения

- микроангиопатической гемолитической анемии
- неврологические нарушения.

Диагноз - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура / гемолитико-уремический синдром возможен при наличии двух основных признаков:

- микроангиопатической гемолитической анемии
- тромбоцитопении.

У 50% больных сообщения микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении сопровождается неврологическими нарушениями и поражением почек.

Общими симптомами для данного синдрома являются: усталость, быстрая утомляемость (30-35% больных). Боли в животе обычно появляются у небольшого числа больных. Неврологические изменения наблюдают в большинстве (90%) больных: головные боли, спутанность сознания, гемипарез и гемиплегии, дисфагия, диплопия, судороги, иногда кома.

Геморрагические симптомы появляются у 90-95% пациентов. Характерные петехиальные высыпания, носовые кровотечения, кровотечения из органов пищеварительного тракта, меноррагии. Также наблюдаются кровохарканье, в тяжелых случаях - субарахноидальные и интрамиокардиальные кровоизлияния.

Кровь: анемия, выраженная тромбоцитопения, фрагментация эритроцитов. Количество лейкоцитов в периферической крови и в костном мозге нормальная или незначительно повышена.

Активность ЛДГ прямо пропорциональна степени гемолиза. Определяют повышение содержания в плазме свободного гемоглобина и неконъюгированного билирубина. У половины больных определяют увеличение уровня креатинина сыворотки крови и мочевины.

В анализе мочи - микрогематурия, цилиндрурия и протеинурия. Специфическим проявлением заболевания является тромбоцитарно-гигантские тромбы, которые заполняют просвет артериол и капилляров, что оказываются в биоптатах участков кожи в местах кровоизлияний или десен. Выраженных признаков воспаления в стенках тромбированных сосудов не определяется. В биоптатах почек выявляют тромбоцитарные и фибриновые тромбы, которые могут приводить к окклюзии просвета гломерулярных капилляров. Подобные нарушения могут наблюдаться при преэклампсии (эклампсии), злокачественной гипертензии, склеродермии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с рядом заболеваний и синдромов:

- основным отличием синдрома Эванса является наличие положительной пробы Кумбса;
- при тромботической тромбоцитопенической пурпуре в отличие от ДВС-синдрома нет существенных изменений показателей коагуляционного гемостаза;
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру следует дифференцировать с бактериальным эндокардитом, тяжелые формы которого могут дебютировать лихорадкой, неврологическими симптомами, анемией и тромбоцитопенией;
- системная красная волчанка может проявляться изменениями со стороны центральной нервной системы и пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым этапом лечения является заменяемые трансфузии свежезамороженной плазмы и плазмаферез. Ежедневные заменимые переливания плазмы (40-80 мл / кг массы тела) проводят до исчезновения неврологических симптомов и нормализации содержания тромбоцитов и уровня ЛДГ. Как правило, состояние пациентов улучшается через 1-2 недели после начала заменяемых переливаний плазмы и плазмафереза, исчезновение симптомов заболевания обычно наступает через 3-4 недели. После нормализации содержания тромбоцитов и сохранения физиологических показателей активности ЛДГ сыворотки в течение 3-5 суток рекомендовано проведение поддерживающих трансфузий (300-400 мл плазмы 1 раз в 10-14 дней). При стабильном состоянии пациента в течение нескольких месяцев трансфузионную терапию прекращают.

Клинические симптомы тромботической тромбоцитопенической пурпуры могут восстановиться через некоторое время после прекращения заменяемых переливаний плазмы. В таких случаях рекомендуется повторение курса заменяемых трансфузий плазмы и плазмафереза.

Глюкокортикоиды: преднизолон в дозе 1-2 мг / кг в сутки внутрь часто используют одновременно с заменяемыми переливами плазмы.

Антитромбоцитарные препараты (аспирин, дипиридамол, тиклид): применение антитромбоцитарных препаратов при тромботической тромбоцитопенической пурпуре возможно в качестве дополнительных к заменимым переливаниям плазмы лечебных мероприятий при отсутствии выраженных геморрагических проявлений.

Спленэктомия: при неэффективности заменяемых переливаний плазмы и плазмафереза, росте частоты рецидивов заболевания показана спленэктомия (в предоперационном периоде рекомендуется проводить курс высокодозной терапии ГКС).

Другие методы лечения: для лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры применяют винкристин (по 2 мг в течение 4-х дней с четырехкратным повторением курса), другие лекарственные препараты, обладающие иммунодепрессивным действием - азатиоприн, циклофосфан.

Терапевтический эффект имеет иммуноглобулин для внутривенного введения. При массивных, угрожающих жизни больного кровотечениях возможно применение тромбоцитарного концентрата.

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

При тяжелых формах заболевания смерть наступает в течение месяца после появления первых признаков тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Применение плазмафереза повышает выживаемость больных до 90%. В 20-25% случаев развиваются поздние рецидивы. Проведение поддерживающего лечения не влияет на частоту появления рецидивов заболевания.

Гемофилия - наследственное заболевание обусловлено дефицитом или молекулярными аномалиями одного из прокоагулянтов, участвующих в свертывании крови за "внутренним механизмом" (патология I фазы свертывания). Выделяют:

1. Гемофилию А - дефицит фактора VIII (87 - 94% случаев всех гемофилий)
2. Гемофилию В - дефицит фактора IX (6 -13% пациентов)
3. Гемофилию С - дефицит фактора XI (1-2% больных).

В соответствии с современными стандартами в гематологии гемофилии разделяют относительно дефицита фактора на три формы тяжести:

1. тяжелая форма заболевания - уровень фактора $\leq 1\%$;
2. форма средней тяжести - уровень фактора 1 -5%;
3. легкая форма заболевания - уровень фактора 5 - 15%.

Этиология наиболее распространенной формой гемофилии является гемофилия А, которая рецессивно наследуется и сцепленный с X хромосомой. В связи с чем данная нозология оказывается только у мужчин, женщины являются кондукторами (носителями) патологической X хромосомы, болезнь проявляется через поколения с вероятностью 50% у потомков мужского пола. Но следует заметить, что по последним данным выявлено, что примерно у 1/3 пациентов гемофилия развилась в результате мутации гена. Это свидетельствует о постоянном обновлении популяции больных гемофилией А и не абсолютно - доказательный семейный анамнез.

Клиника: гемофилия А, как и другие гемофилии проявляется Гематомный типу кровоточивости в виде спонтанных кровоизлияний в суставы и мягкие ткани (тяжелая и средней тяжести форма заболевания). Кровоточивость проявляется в раннем детском возрасте, редко даже при перерезания пуповины, чаще при мелкой травматизации возникают кровотечения и кровоизлияния. Синяки и петехии не характерны для больных гемофилией.

Характерным проявлением гемофилии являются кровоизлияния в суставы (гемартрозы): чаще всего коленные, реже - локтевые, берцовые, тазобедренные, плечевые, возникающие при

незначительной травматизации. Гемартроз характеризуются острой болью, увеличением в объеме сустава, кожа над ним гиперемирована. Движения в суставе ограничены или отсутствуют, пальпация резко болезненна. При отсутствии адекватного лечения гемартрозы приводят к развитию артропатией с деформацией суставов, формированием анкилоза. Именно поражения суставов является основной причиной инвалидизации больных гемофилией.

Кроме этого у больных гемофилией возникают гематомы - подкожные, между мышечные, межфасциальным, как следствие травмы так и спонтанно. Клиническим признаком развития гематомы является боль в месте поражения, отек кожи над гематомой, может пальпаторно определяться опухолевидное образование, флюктуация. При дальнейшем развитии гематомы кровь пропитывает кожу с образованием синяков, с классической цветной эволюцией от синего до желто-зеленого. Может возникнуть сдавление нервов, мышц, сосудов с соответствующей симптоматикой. Особенно опасны гематомы шеи (сдавление дыхательных путей), ретробульбарная гематома (поражение зрительного нерва). Также тяжелыми в плане прогноза является развитие ретроперитонеальных и перитонеальных гематом (картина опухоли брюшной полости, острого живота).

Клинически при гемартрозах и при гематомах могут быть общие симптомы интоксикации: повышение температуры тела, появление общей слабости, озноб. В анализе крови обнаруживают ускоренное СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, может развиваться анемия.

К сожалению, нередко у больных гемофилией возникают ятрогенные проявления кровоточивости: после экстракции зубов, внутримышечных инъекций, и тем более при обширных хирургических операциях. Здесь важно помнить об особенностях геморрагических проявлений при гемофилии: кровотечение может возникнуть через некоторое (минуты, часы, сутки) промежуток времени после травмы. Это связано с активацией сначала у пациента собственного фактора, затем быстро исчерпывается.

В 14-30% больных гемофилией возникают почечные кровотечения из макрогематурией, дизурией. При проведении гемостатических мероприятий может присоединяться почечная колика связана с тромбированием мочевыводящих путей

Реже возникают у больных кровотечения из ЖКТ, чаще они связаны с болезнями пищеварительного тракта у пациента (язвенная болезнь, геморрой, синдром Маллори - Вейса) или приемом НПВС (например аспирина).

Лабораторные показатели: в общем анализе крови на фоне геморрагических проявлений фиксируются анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, количество тромбоцитов в пределах нормы или повышена. В периоде ремиссии общий анализ крови без патологических признаков. Проба Кончаловского - Румпеля - Леёде негативная, длительность кровотечения по Дьюком, индекс ретракции сгустка в пределах нормы. Существенные нарушения обнаруживают в коагуляционном гемостазе: удлиненное время свертывания крови, удлинение времени рекальцификации плазмы, гепаринов времени, удлиненное активированное парциальное тромбопластиновое время. Протромбиновое время и фибриноген при гемофилии остаются нормальными.

Диагноз: при установлении диагноза важную роль уделяют анамнеза, как семейного, так и наличия кровоточивости течение жизни и ее характера.

Объективно у больного обнаруживаются признаки Гематомный типа кровоточивости, признаки поражения суставов (артропатии, анкилоз), в лабораторных показателях проявления коагулопатии.

Для дифференциации гемофилий используют коррекционные пробы с добавлением чистых факторов или очищенной от определенного фактора плазмы. При этом определяется и степень тяжести гемофилии, то есть уровень фактора в%. Так, при гемофилии А добавление в кровь больного плазмы здорового человека суточной давности не влияет на гемостаз, поскольку VIII фактор является лабильным и быстро разрушается (время полураспада в сосудистом русле 8-12 часов).

Стационарное лечение больных осуществляется в хирургических, специализированных ортопедических отделениях гематологических центров и многопрофильных больниц, а также в

профильных отделениях лечебных учреждений и учреждений в зависимости от вида клинических проявлений гемофилии.

Неотложная госпитализация больных с кровоизлияниями в жизненно важные органы: травмы головы, кровоизлияния в головной и спинной мозг, травмы в области спины, шеи, желудочно-кишечные кровотечения, забрюшинные гематомы, массивная гематурия острая хирургическая патология: острый аппендицит, перфоративная язва, перитонит, разрыв селезенки и т.д. осуществляется в профильные отделения лечебных учреждений и учреждений, которые имеют возможность консультации гематолога, проведения заместительной терапии и комплекса необходимых обследований.

Инструментальные методы обследования проводятся при обеспечении уровня факторов свертывания крови VIII или IX больного не ниже 50%.

Стационарное плановое лечение включает реконструктивно-восстановительные операции, ортопедическую и хирургическую реабилитацию больных с рецидивирующими гемартрозами и тяжелой артропатией, лечения ингибиторной формой гемофилии.

Оперативное лечение суставов

Клиническая картина при гемофилии характеризуется Гематомный типу кровоточивости - возникновением гематом и кровотечений. Наиболее тяжелым и специфическим симптомом геморрагических проявлений гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы - гемартрозы. Они проявляются у больных с наследственной коагулопатией тем скорее, чем тяжелее форма гемофилии. Острый гемартроз сопровождается болевым синдромом обусловленным увеличением внутрисуставного давления. Пораженный сустав увеличен в размерах, кожа над ним гиперемирована, с положительным симптомом флюктуации и ограничением движений в нем. Ранняя заместительная терапия и систематическое профилактическое введение концентратов препаратов факторов свертывания VIII (IX) позволяет предотвратить прогрессирование гемофилических артропатий и сохранить функцию опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Однако несвоевременность и неадекватность проведения заместительной терапии неизбежно приводит к прогрессированию гемофилических артропатий. Раннее возникновение гемартрозов и формирования у больных гемофилией синовии - острых, рецидивирующих и хронически-прогрессирующих, приводит к устойчивому поражению суставных поверхностей и периартикулярных тканей, деструкции хрящей, деформирующего остеоартроза и остеопороза.

В ходе патологического процесса при гемофилического артропатии выделяют следующие формы:

1. Острый гемартроз (первичный, рецидивирующий).
2. постгеморрагических синовии:
 - Острый;
 - Подострый;
 - Хронический (экссудативная и адгезивная форма);
 - Ревматоидный синдром.
3. деформирующий остеоартроз.
4. Анкилоз (фиброзный, костный).

Показаниями для проведения синовектомии (открытой или артроскопической) у больных гемофилией является наличие хронического синовии с частотой гемартрозов от 4-5 в год до 2-3 в месяц. В случае возникновения хронического синовии боли в суставе могут отсутствовать, в связи с разрушением суставной капсулы, однако сустав постоянно увеличен в размерах и постепенно теряет свою функцию. При прогрессировании патологического процесса происходит фиброзное перерождение синовиальной оболочки и постепенно формируется деформирующий остеоартроз. Частота гемартрозов уменьшается, наступает разрушение хрящевой ткани, деструкция суставных поверхностей и осевая деформация конечности. На этом этапе больным показано проведение плановых реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств (артропластика, корректирующая остеотомия и другие). В обездвиженных суставах экссудат отсутствует, кровоизлияния в виде отдельных фиброзных

кист, происходит сужение суставной щели и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей. Это приводит к уменьшению объема движений в суставе и развития устойчивых изгибно-разгибательных контрактур и осевой деформации. На современном уровне при данной стадии гемофилической артропатии больным показано эндопротезирование суставов. При поздних стадиях геморрагически-деструктивного остеоартроза суставная щель резко сужена, сустав деформирован, опорная функция чаще потеряна, движения в суставе исключительно «хитальни», постепенно формируется костный анкилоз. Ортопедическая помощь сводится к артрорезированию пораженного сустава.

Высокоспециализированная хирургическая помощь больным гемофилией должна проводиться в гемофилических центрах со специально подготовленными кадрами, современной аппаратурой и достаточным запасом антигемофильного препаратов. У больных гемофилией все оперативные вмешательства делятся на плановые и ургентных. Все хирургические операции в зависимости от объема кровопотери и степени риска можно разделить на малые, средние и большие. По своему характеру они могут быть разделены на 3 типа:

Реконструктивно-восстановительные (синовэктомия (открытая или артроскопическая), артропластика, остеосинтез, корректирующая остеотомия, эндопротезирование суставов и т.д.);

- Общехирургические (хирургия брюшной полости, гнойная хирургия, экстирпация псевдоопухоли, лапароскопическая хирургия, ампутации и т.д.);

- Стоматологические.

Объемные оперативные вмешательства у больных гемофилией следует проводить под общим обезболиванием (эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией легких) на фоне соответствующей заместительной терапии концентрированными факторами свертывания крови VIII (IX) и полноценной предоперационной подготовки.

Ориентировочное количество антигемофильного препаратов при оперативных вмешательствах

№ пп	оперативные вмешательства	Вид коагулопатии	Необходимая доза фактора (МО)
1	объемные Средние	Гемофилия А	80 000 – 100 000
		Гемофилия В	60 000 - 72 000
2	малые	Гемофилия А	40 000 – 50 000
		Гемофилия В	30 000 - 36 000
3	оперативные вмешательства объемные	Гемофилия А	20 000 – 30 000
		Гемофилия В	12 000 - 18 000
4	Средние	Гемофилия А	10 000 – 12 000
		Гемофилия В	6 000 - 9 000

Гемостатическая терапия назначается больному гемофилией после установления диагноза и при геморрагических проявлениях (за исключением профилактического лечения). Основным принципом лечения больных гемофилией является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии препаратами факторов свертывания крови VIII или IX (плазматические и рекомбинантные), которые для увеличения концентраций в плазме крови до уровня, который обеспечит эффективный гемостаз.

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии А:

при тяжелой форме:

$$X = M \square L \square 0,5$$

при средней и легкой форме:

$$X = M \square (L - P) \square 0,5$$

Формула расчета разовой дозы препарата для гемофилии В:

при тяжелой форме:

$$X = M \square L \square 1,2$$

при средней и легкой форме:

$$X = M \square (L - P) \square 1,2$$

Где X - доза фактора свертывания крови для однократного введения (МО);

M - масса тела больного, кг;

L - процент желаемого необходимого уровня фактора в плазме крови пациента;

P - исходный уровень фактора плазмы крови у больного до введения препарата.

При этом надо учитывать, что 1 МЕ фактора VIII, введенного на 1 кг массы пациента повышает содержание фактора VIII на 1,5-2,0%, а 1 МЕ фактора IX - повышает содержание фактора IX на 0,8%.

При легкой форме гемофилии А эффективно применение десмопрессина преимущественно в виде внутривенных, подкожных инъекций и интраназального спрея.

Использование криопреципитата крайне ограничено из-за незначительной концентрации фактора VIII в препарате, что не дает возможности достичь необходимого уровня гемостаза, ненадежной вирусной инактивации и возможных посттрансфузионных реакции и возможно только в условиях трансфузиологического кабинета медицинского учреждения. Криопреципитат не должен использоваться для профилактического и домашнего лечения.

Домашнее лечение: больные с тяжелой и умеренной с ингибиторной формой гемофилии после обучения и инструктажа у врача - гематолога учатся распознавать ранние признаки кровотечения и вводят необходимое количество концентратов факторов свертывания крови или антиингибиторный препараты для остановки кровотечения в домашних условиях, которая уже началась. Может проводиться как профилактическое лечение, так и терапия по факту возникновения кровотечения.

Домашнее лечение является наиболее эффективным, так как значительно сокращается промежуток времени между возникновением кровоизлияния и началом его лечения, для больного гемофилией играет решающую роль. Домашнее лечение позволяет сократить как продолжительность лечения, так и количество введенного антигемофильного препарата. Его проведение значительно улучшает качество жизни больных.

Профилактическое лечение заключается во внутривенном введении концентратов факторов свертывания крови для предупреждения кровотечений и кровоизлияний. Цель профилактики: перевести тяжелую форму гемофилии в умеренную, достигнув минимального уровня дефицитного фактора > 2,0%, а в некоторых случаях и в легкую -> 5,0%, что позволяет предупредить развитие гемофилической артропатии, уменьшить частоту обострений и риск развития тяжелых осложнений.

Виды профилактики: первичная, вторичная.

Первичная профилактика - длительное лечение, которое применяется у больных с тяжелой формой гемофилии А и В. Она может начинаться в возрасте от 1 до 2 лет до проявлений клинических симптомов заболевания (первичная профилактика, детерминирована возрасту) или независимо от возраста больного, имеющие не более одного кровоизлияние в сустав (первичная профилактика, детерминирована первой кровотечением).

При вторичной профилактике длительное лечение проводится в тех случаях, когда не соблюдаются условия первичной профилактики.

Обеспечение гемостаза при ингибиторной формой гемофилии проводится антиингибиторный препаратами (одним из указанных), независимо от титра ингибитора:

- Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (антиингибиторный коагулянтный комплекс).

- Ептаког альфа активированный

Одновременное применение указанных препаратов недопустимо из-за вероятности развития тромботических осложнений. Разрешается применение факторов свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации не ранее, чем через 4 часа после введения ептаког-альфа активированный. Назначение ептаког-альфа активированный возможно лишь через 48 часов после применения факторов свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации.

Лечебная программа

Основным принципом лечения больных гемофилией является заместительная терапия, для чего используют: фактор свертывания крови VIII или фактор свертывания IX. Формула для расчета количества препарата представлена в разделе 1.

При гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии, малых хирургических вмешательствах уровень фактора свертывания должен быть повышен до 40-50%, при обширных забрюшинных гематомах, желудочно-кишечных кровотечениях, инвазивных хирургических вмешательствах (в том числе стоматологических) - до 60-80%, при кровоизлияниях в головной и спинной мозг - до 80-100%

При гемартрозах, носовых кровотечениях, небольших поверхностных гематомах, гематурии фактор свертывания крови VIII вводится в течение первых двух суток каждые 12:00, фактор свертывания IX - каждые 18 часов. Позже факторы свертывания крови VIII и IX вводят каждые 24 ч до прекращения кровотечения и исчезновения болей. При хирургических малоинвазивных и стоматологических вмешательствах (удаление от 1 до 3 зубов) факторы свертывания вводят за 30 мин до манипуляции каждые 12 ч (при гемофилии А) и каждые 18 часов (при гемофилии В) в течение послеоперационного периода до полного заживления раны.

При подозрении на забрюшинную гематому при гемофилии А введение фактора свертывания крови VIII проводится каждые 8 ч, при гемофилии В - фактора свертывания крови IX каждые 18 ч в течение 3-х дней. Позже - поддерживающая терапия в течение 14 дней фактором свертывания крови VIII или IX каждые 24 ч.

При наличии обширных гематом с признаками сжатия окружающих тканей, в том числе забрюшинных, длительной гематурии коррекция гемостаза при гемофилии А проводится путем введения фактора свертывания крови VIII каждые 8 ч, при гемофилии В - фактора свертывания крови IX каждые 18 часов (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть ниже, чем 60%) до полной остановки кровотечения, позже - поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 24 ч фактором свертывания VIII или IX.

Неотложная медицинская помощь при желудочно-кишечном кровотечении (ЖКК) должна начинаться немедленно препаратами факторов свертывания VIII или IX с последующей госпитализацией больного. Поддержание гемостаза при гемофилии А проводится путем введения фактора свертывания крови VIII каждые 8 ч, при гемофилии В каждые 18 ч путем введения фактора IX (уровень фактора перед повторной инъекцией не должен быть меньше, чем 80%) до полной остановки кровотечения, позже - поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 24 ч фактором свертывания VIII или IX.

Неотложная медицинская помощь при подозрении на кровоизлияние в головной и спинной мозг должна начинаться немедленно препаратами факторов свертывания VIII или IX с последующей госпитализацией больного. Поддержание гемостаза при гемофилии А проводится путем введения фактора свертывания крови VIII каждые 8 ч, при гемофилии В каждые 18 ч путем введения фактора IX (уровень фактора перед повторной инъекцией не должна быть меньше 100%) до полной остановки кровотечения, позже - поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 24 ч фактором свертывания VIII или IX.

Данные введения при кровоизлиянии в мозг препарата эптакон альфа (активированный) вместо введения факторов свертывания крови VIII или IX в дозе 90-120 мкг / кг массы тела свидетельствуют об эффективности. При необходимости дозу можно повторить через 2 часа.

При всех состояниях, угрожающих жизни пациента, гемостатическая терапия должна начинаться в амбулаторных условиях и продолжаться в стационаре.

При гемостатической терапии кровотечений с угрозой для жизни надо обратить внимание, на то, что уровень факторов VIII или IX у больного на фоне лечения не должен превышать 150%.

Наиболее тяжелым осложнением гемофилии является поражение опорно-двигательного аппарата. При частых гемартрозах постепенно развивается поражение хрящевой ткани, которое приводит к возникновению деформирующего артроза со стойкой утратой функции. Такие больные подлежат дорогостоящего оперативному вмешательству - эндопротезирование сустава.

При применении препарата натриевой соли гиалуроновой кислоты в виде внутрисуставных инъекций восстанавливается смазывающая и амортизирующая действие синовиальной жидкости, а также ликвидируется суставная трение, которое вызывает боль. При проведении курса лечения натриевой соли гиалуроновой кислоты у больных гемофилией увеличивается функциональная активность суставов и улучшаются процессы метаболизма в хрящевой ткани.

Во время хирургических вмешательств и в первые 2 суток после операции поддержка гемостаза осуществляется путем обеспечения уровня фактора VIII или IX составляет 100-120%, а позже 60% до заживления раны.

Использованная литература.

1. Передерий В.Г. Основы внутренней медицины: учебник: в 3-х т. - Том 1 / В.Г.Передерий, С.М.Ткач. - Винница: Новая книга, 2009. - 636 с.

2. Середюк Н.М. Внутренняя медицина: учебник / Н.М.Середюк; под ред. Е.М.Нейка. - М.: Медицина, 2009. - 1102 с.

Дополнительная литература:

1. Гематология и трансфузиология / под ред. проф. Гайдуковой С.Н. - М.: ИПЦ "Три точки", 2001.-725 с.

Методическую разработку составила

асс. Лыманец Т.В.