

ТОВАРИСТВО ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ

ГЕМОФІЛІЯ ТА ГЕМОСТАЗ

Пробний випуск

Київ
2005

Телефон редакції:
(044) 482-23-40

Під редакцією д-ра мед. наук М. Суховія

Відповідальний редактор
Літературний редактор

В. СЕМЕНЯКА
І. АРІБЖАНОВА

ЗМІСТ

Лекції

М. Суховій

Гемофілія: сучасний погляд на проблему 2

Літературні огляди

В. Семеняка

Методи дослідження згортання крові як лабораторні моделі реакцій
коагуляційного гемостазу 7

На допомогу лікареві-практику

Є. Авер'янов

Психологічний портрет хворих на гемофілію 11

Сторінка хворого на гемофілію

Як виконується ін'єкція препарату фактору VIII або IX? 14

ЛЕКЦІЇ

*Михайло Суховій*Відділення хірургічної гематології та гемостазіології,
Інститут гематології та трансфузіології ІГТ АМН України, Київ

ГЕМОФІЛІЯ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Гемофілія – спадкове захворювання, наповнене легендами і таємницями. Більшість з них наукою розгадані, але спосіб зцілення від цієї недуги не знайдено. Марновірний страх перед кровотечею в пацієнтів, їхніх батьків і близьких, а також лікарів, не обізнаних з цією проблемою, зберігається дотепер.

Ще в стародавності на Сході були відомі родини, у яких хлопчики з раннього віку страждали підвищеною кровоточивістю. Перша письмова згадка про гемофілію як небезпеку кровотечі після процедури обрізання зустрічається в іудейській літературі приблизно 100 року н.е. 1100 роком датується перший опис лікування гемофілії. Арабський лікар Альбукасіс рекомендував лікувати зовнішні кровотечі припіканням. У 1828 році німецький учений Шонлайн дав цій хворобі назву “геморафілія”, що означає “**схильність до кровотечі**”. Перше успішне переливання крові з метою гемостазу в післяопераційному періоді було зроблено в 1840 році англійським лікарем Семюелем Лейном.

Наукове дослідження гемофілії почалося з другої половини XIX ст., коли була виявлена ферментативна природа згортання крові. Першим указав на істинну причину захворювання в 1861 р. професор Дерптського університету (нині м. Тарту в Естонії) Олександр Олександрович Шмідт, що створив ферментативну теорію сімейної кровоточивості. У наш час відома основна причина кровотечі при гемофілії – це порушення здатності крові до нормального згортання через уроджений дефіцит одного з протеїнів, що беруть участь в утворенні протромбінази – факторів VIII або IX.

У першій половині XX ст. А. Павловський встановив, що кров одного хворого гемофілією іноді можна нормалізувати інфузією крові від іншого хворого гемофілією. У такий спосіб з'ясувалося, що існують два типи гемофілії. Один із них – класична гемофілія – був названий “гемофілією А”. Цей тип викликаний дефіцитом активності фактора VIII системи згортання крові хворого. Інший тип одержав назву “гемофілія В”. Він зумовлений недостатністю фактора IX, відомого також як фактор Крістмаса (за іменем хворого, у якого вперше було виявлено цей вид гемофілії). Гемофілії А і В подібні за типом спадковості і клінічними проявами, але на сучасному етапі розвитку медицини їх лікування розрізняється.

Поширеність гемофілії в більшості країн становить 13-18 на 100 000 осіб чоловічої статі, в Україні – 12. Співвідношення між гемофілією типів А і В приблизно однакове в усіх регіонах світу – 4:1.

Гемофілії властиві три основних ознаки:

- 1) **спадковий характер** передачі захворювання через матір до сина (рецесивно, зчеплено зі статевою X-хромосою);
- 2) **схильність до підвищеної кровоточивості**, що виявляється при народженні або в перші роки життя;
- 3) **крововиливи**, які вражають великі суглоби, кістки і м'які тканини, що часто призводить до інвалідизації.

Спадковий характер гемофілії описав Дж. К. Отто в першій половині XIX ст. Хвороба передається по материнській лінії до сина, а дочка, у переважній більшості випадків, може бути тільки “носієм” цього захворювання. Жіноча гемофілія виникає лише в тому випадку, коли мати є носієм гена, а батько страждає гемофілією. Зважаючи на низьку частоту захворювання такі випадки є досить рідкісними.

Гемофілія зумовлена аномальністю гена, який розміщений у X-хромосомі і відповідає за синтез факторів VIII і IX. При цьому гемофілія передається рецесивно, тобто захворювання не виявляється, якщо поряд з патологічним геном присутній також і нормальний ген. Виникає своєрідне генетичне “підстрахування”. Чоловік, хворий на гемофілію, має аномальну X-хромосому і нормальну Y-хромосому. Коли він одружується зі здоровою жінкою, що має дві нормальні X-хромосоми, то всі дочки цієї пари будуть носіями гемофілії, тому що вони успадкували одну аномальну X-хромосому від батька й одну здорову X-хромосому від матері. Якщо ж сини цієї пари успадкують одну Y-хромосому від батька і здорову X-хромосому від матері, то будуть здорові, і на цьому переривається ланцюг успадкування гемофілії. Таким чином,

сини чоловіків, хворих гемофілією, у 100 % випадків не є гемофіліками. Якщо у жінки-носія гена гемофілії чоловік здоровий, то їхні діти чоловічої статі в 50 % випадків можуть успадкувати гемофілію, а дочки в 50 % випадків можуть бути “переносниками” у наступне покоління.

Яскравим прикладом успадкування гемофілії є родовідне древо британської, іспанської королівських і російської царської родини. Останній спадкоємець Російського престолу царевич Олексій страждав гемофілією типу А, що передалася йому по материнській лінії від британської королеви Вікторії. Тому гемофілію іноді називають “королівською” або “царською” хворобою.

Змінити структуру аномального гена, відповідального за розвиток гемофілії, змінити не можна, однак дослідження в цьому напрямку ведуться. Експерименти проводяться із застосуванням імплантаційного методу – введенням нормального гена в клітини організму хворого за допомогою аденовірусів.

В останнє десятиліття ХХ ст. стала доступна методика ідентифікації носія або хворого за допомогою вивчення гена, що синтезує фактор VIII.

Схильність до тривалих кровотеч при травмах зумовлена порушенням гемостазу. Гемостаз може бути умовно поділений на дві окремі, тісно зв'язані фази: I – первинного гемостазу, завдяки якому відбувається швидке закриття ушкодженої судинної стінки тромбоцитарним згустком (найчастіше ця фаза не порушена при гемофілії); II – вторинного гемостазу, що приводить до утворення стійкого фібринового згустку (ця фаза завжди порушена при гемофілії).

Вторинний гемостаз являє собою серію ферментативних реакцій, які приводять у кінцевому результаті до утворення фібрину. Стадіями, що передують утворенню фібрину, є протромбіназотворення та тромбіноутворення. Одну з ключових ролей у внутрішньому механізмі протромбіназотворення відіграють фактори VIII і IX, навіть коли вони знаходяться у плазмі крові в слідових кількостях. Через дефіцит ф. VIII і/або IX ланцюжок фермент-субстратних реакцій, що приводить до зупинки кровотечі, порушується.

Сучасні ДНК-рекомбіновані технології дозволили виділити й аналізувати послідовність амінокислот у білку фактора VIII, що посприяло розумінню його структури і функції. Установлено, що головним джерелом поповнення плазматичного фактора VIII є гепатоцити (клітини печінки).

При проведенні первинної скринінг-діагностики визначити порушення внутрішнього шляху протромбіназотворення можна з допомогою трьох лабораторних тестів: визначення кількості фібриногену; протромбіновий час (ПЧ) і активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ) (нормальні величини коливаються залежно від ряду факторів і повинні встановлюватися лабораторією, яка проводить дослідження).

При уповільненні утворення згустку в тесті АПТЧ, нормальній кількості фібриногену і нормальному протромбіновому часу варто запідозрити гіпокоагуляційний синдром внаслідок порушень активності факторів внутрішнього механізму. Для уточнення виду гемофілії переходять до діагностики безпосередньо дефіцитного фактора (VIII, IX, XI або XII) за допомогою субстратних плазм. Популяційні норми активності факторів згортання невідомі. Референтні інтервали, установлені на вибірках практично здорових осіб, коливаються, але найбільш широкі дослідження показали, що активність факторів VIII, IX, XI у нормі становить відповідно 50-250%, 75-150%, 50-150%.

Інтерпретація отриманих результатів при дослідженні системи згортання крові має деякі труднощі з огляду на різні підходи до їх оцінки. Автори базисних методик, а також автори, що уніфікували або модифікували ці методики, не пропонують критерії діагностики прихованих і латентних патологій гемостазу, зокрема гемофілії; крім того, немає єдиного підходу для виділення прогностичних критеріїв. Безліч модифікацій базисних тестів не піддається превентивному аналізу якості методів дослідження, що веде до значних розбіжностей у трактуванні отриманих даних у різних лабораторіях.

Розрізняють декілька ступенів важкості гемофілії: важкий, середній, легкий і латентний. Активність факторів згортання VIII або IX при важкому ступені гемофілії в плазмі крові хворого становить менше 1 % від норми, при середньому ступені важкості – від 1 до 3, при легкому ступені – від 4 до 20 % активності. Четвертий ступінь важкості – латентний (від 20% до нижньої межі норми) виділяється не всіма дослідниками. Чим менше фактора VIII або IX, тим важчий перебіг захворювання. При цьому відмічається ще одна закономірність: хворі в межах однієї спадкової лінії завжди мають той самий тип гемофілії й однаковий ступінь важкості захворювання.

