

**А.Г. Румянцев
С.А. Румянцев
В.М. Чернов**

 **БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА**
ГЕМАТОЛОГИЯ

Гемофилия в практике врачей различных специальностей

Москва



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

2013

УДК 616.151.514

ББК 54.11,23

P86

Авторский коллектив:

Румянцев А.Г. — академик РАМН, д-р мед. наук, профессор;

Румянцев С.А. — д-р мед. наук, профессор;

Чернов В.М. — д-р мед. наук, профессор.

Научный редактор:

Тарасова И.С. — канд. мед. наук.

Рецензенты:

Зозуля Н.И. — д-р мед. наук, Гематологический научный центр Минздрава России;

Делягин В.М. — д-р мед. наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Румянцев А. Г., Румянцев С. А., Чернов В. М.

P86 Гемофилия в практике врачей различных специальностей : руководство / А. Г. Румянцев, С. А. Румянцев, В. М. Чернов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 136 с. (Библиотека врача-специалиста).

ISBN 978-5-9704-2347-9

Гемофилию относят к редким болезням, но среди наследственных коагулопатий она выявляется часто. По мере развития медицинской науки и практики расширились возможности лечения гемофилии — от полной неспособности помочь больному до эффективной заместительной терапии препаратами, полученными с помощью рекомбинантной технологии.

В руководстве приводятся сведения о генетических особенностях заболевания, диагностике, клинических проявлениях и современном лечении гемофилии. Хроническое течение болезни и необходимость пожизненной заместительной терапии факторами свертывания крови, особенности клинических проявлений, различия в лечении геморрагических эпизодов различных локализаций, необходимость проведения хирургических операций, в том числе ортопедических, развитие осложнений болезни и терапии делают проблему лечения гемофилии многогранной и требуют наблюдения больных врачами различных специальностей.

Адресовано аспирантам, гематологам, педиатрам, терапевтам, хирургам, ортопедам, физиотерапевтам, генетикам, врачам клиничко-лабораторной диагностики, студентам медицинских учебных заведений, ординаторам.

УДК 616.151.514

ББК 54.11,23

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М., 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2347-9

ГЛАВА 1

Общие вопросы гемофилии

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), а 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.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) гемофилии А присвоена рубрика D66, а гемофилии В — D67.

ИСТОРИЯ ОПИСАНИЯ ГЕМОФИЛИИ

Гемофилия известна человечеству более 2000 лет. Первые сведения о гемофилии содержатся в еврейском священном писании Талмуд, где описаны смертельные кровотечения у мальчиков после ритуального обрезания. Там же даны и возможные в то время рекомендации профилактического типа: «Ибо было сказано, если она сделает обрезание

своему первому ребенку, и он умрет (от кровотечения во время операции) и второй тоже умрет, то она не должна делать обрезание своему третьему ребенку». Упоминание о характерном для лиц мужского пола наследственном нарушении процесса свертывания крови было обнаружено в летописи II в. Мавританский хирург К. Abbas, живший в X в., описывает деревню, в которой многие жители мужского пола имели выраженные проявления кровоточивости после незначительной травмы. Разрозненные сообщения о лицах мужского пола, которые страдали кровоточивостью на протяжении всей жизни, обнаруживаются в медицинских трактатах позднего Средневековья и эпохи Возрождения.

Впервые гемофилия как самостоятельное заболевание была описана американским врачом J. Otto в 1803 г. Он определил это заболевание как врожденное, сопровождающееся кровотечениями, поражающее только мужчин и передаваемое здоровыми женщинами. Родословную семьи больного гемофилией впервые опубликовал J. Нау в 1813 г. В 1820 г. Ch. Nasse сформулировал закон о наследственной передаче заболевания — от деда к внуку через внешне здоровую мать-кондуктора. В Германии этой болезни первоначально было дано название «геморрафилия», чтобы обозначить характерную ее черту — склонность к кровоточивости, однако впоследствии название видоизменилось, и F. Norppf в 1828 г. предложил термин «гемофилия», который используется и в настоящее время.

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГЕМОФИЛИИ

Классический обзор литературы по гемофилии, изданной до 1911 г., был опубликован W. Bulloch и P. Fildes из лаборатории Евгеники Гальтона. В обзоре были обобщены сведения почти о 1000 случаев гемофилии из 224 родословных. К тому времени стало очевидно, что тяжесть проявлений гемофилии может быть различной, но заболевание стойко повторяется в пределах определенной семьи. Заболевание лиц мужского пола и появление женщин-кондукторов хорошо прослеживались на примере родословных, в которых несколько потомков женского пола больного мужчины передавали болезнь последующему поколению. Правильное объяснение нарушений, связанных с полом, было дано W. Bateson в 1909 г. в отношении цветовой слепоты и гемофилии. В это время королева Виктория, достоверная носительница гемофилии, распространила дефектный ген среди королевских семей Европы. Это мог быть ген как гемофилии А, так и гемофилии В, вымирание его произошло до эры

дифференциальной диагностики гемофилии. Судьба потомков королевы, унаследовавших заболевание, характерна для больных тяжелой формой гемофилии с ранней инвалидизацией и смертью от кровотечений. При идентификации останков российской царской семьи методами молекулярной генетики был выявлен ген гемофилии В.

Первая демонстрация нарушения свертывания крови при гемофилии на лабораторном уровне была проведена А. Wright, который в 1893 г. показал замедление образования сгустка в стеклянном капилляре.

Р. Morawitz в 1905 г. в классическом обзоре подвел итог исследованиям XIX в. по механизму свертывания крови (цит. по *Boulton F.*, 2006). В соответствии с представлениями того времени схема свертывания крови, которую он предложил, включала только четыре компонента: тканевый тромбопластин, протромбин, кальций и фибриноген крови. Дефект гемостаза подозревался в тканевом факторе. Эти представления сохранялись вплоть до 1937 г., когда А. Patek и F. Taylor выделили корректирующую фракцию из крови здоровых людей и назвали ее АГФ. Лабораторный метод определения этого фактора был разработан С. Merskey и R. Macfarlane только в 50-е годы XX в.

Представление о гемофилии как об однородном заболевании было опровергнуто, когда А. Pavlovsky обнаружил, что дефект свертывания крови одного больного гемофилией может быть нормализован переливанием крови от другого человека, страдающего этой же болезнью. К 1952 г. три группы исследователей (*Pavlovsky A.*, 1952; *Biggs R. et al.*, 1952; *Aggeler P. et al.*, 1952) независимо друг от друга обнаружили, что у части больных гемофилией содержание АГФ нормальное. Новое заболевание было названо гемофилией В, а недостающий фактор получил название по имени одного из первых больных — фактор Кристмаса. В 1962 г. Международный комитет присвоил римские цифры VIII — АГФ и IX — фактору Кристмаса. В 1964 г. E. Davie и O. Ratnoff, а также R. Macfarlane предложили каскадную гипотезу процесса свертывания крови. Эта гипотеза явилась большим достижением, однако в дальнейшем, по мере получения новых данных и представлений о процессах гемостаза при различных патологических состояниях, она была значительно изменена и дополнена.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕМОФИЛИИ

Долгие годы в гематологии существовало мнение о том, что частота рождаемости мальчиков с гемофилией примерно одинакова