



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 1
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 1

Научная статья

УДК 616.151.514-056.7

<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-14>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ – СИМПТОМАТИЧЕСКОГО НОСИТЕЛЯ ГЕНА ГЕМОФИЛИИ А

Валерий Владимирович Войцеховский^{1✉}, Татьяна Владимировна Есенина², Екатерина Александровна Филатова³, Наталья Анатольевна Федорова⁴

¹Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия, ✉voiceh-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>

²⁻⁴Амурская областная клиническая больница, Благовещенск, Россия
²gematology@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9149-6977>

³ekaterina.gladun.86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

⁴natalia_fedorova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

Аннотация. В публикации приведено клиническое наблюдение пациентки, симптоматического носителя гена гемофилии А. Пациентка Д., 1952 г. р., в семье наследование гена гемофилии А удается проследить в четырех поколениях. У самой Д. и ее родной сестры сыновья болеют тяжелой формой гемофилии А. Пациентка предъявляет жалобы на появление самопроизвольных синяков на коже туловища, конечностей, осложнения в виде кровотечений в послеоперационном периоде. Количество дефицитного фактора VIII – 28-33 %. В детородном возрасте – гиперполименоррагии. В 1977 г. – аппендэктомия, 1980 г. резекция ребра по поводу остеобластокластомы, в 1988 г. тонзилэктомия сопровождалась массивным кровотечением. В 2001 г. под прикрытием криопреципитата проведена секторальная резекция левой молочной железы, осложнившаяся развитием гематомы. В 2014 г. – удаление кандиломы анальной области, 2019 г. – мастэктомия справа по поводу рака молочной железы, проводилась под прикрытием современных концентратов фактора VIII, без геморрагических осложнений. У женщин носительниц гена гемофилии с содержанием дефицитного фактора менее 60-40 % в ряде ситуаций может иметь место геморрагический синдром. Инвазивные вмешательства им следует проводить с использованием концентратов недостающего фактора.

Ключевые слова: симптоматическое носительство гена гемофилии А

Для цитирования: Клиническое наблюдение пациентки – симптоматического носителя гена гемофилии А / В.В. Войцеховский, Т.В. Есенина, Е.А. Филатова и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 81-84. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-14>.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT A SYMPTOMATIC CARRIER OF THE HEMOPHILIA A

Valery V. Voitsekhovskiy^{1✉}, Tatyana V. Yesenina², Ekaterina A. Filatova³, Natalia A. Fedorova⁴

¹Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia, ✉voiceh-67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>

²⁻⁴Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia

²gematology@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9149-6977>

³ekaterina.gladun.86@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

⁴natalia_fedorova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

Abstract. The publication provides a clinical observation of a patient, a symptomatic carrier of the hemophilia A gene. Patient D., born in 1952, in the family, the inheritance of the hemophilia A gene can be traced in four generations. D. herself and her sister's sons suffer from a severe form of hemophilia A. The patient complains of spontaneous bruises on the skin of the trunk, extremities, complications in the form of bleeding in the postoperative period. The amount of factor VIII deficient is 28-33 %. In childbearing age – hyperpolymenorrhagia. In 1977 – appendectomy, 1980 – rib resection for osteoblastoclastoma, in 1988 tonsillectomy was accompanied by massive bleeding. In 2001, under the cover of cryoprecipitate, a sectoral resection of the left breast was carried out, complicated by the development of a hematoma. In 2014 – removal of anal candidiasis, 2019 – right mastectomy for breast cancer, carried out under the guise of modern factor VIII concentrates, without hemorrhagic complications. In women who are carriers of the hemophilia gene with



a deficient factor content of less than 60-40 %, in a number of situations, hemorrhagic syndrome may occur. Invasive interventions should be carried out using missing factor concentrates.

Keywords: symptomatic carriage of the hemophilia A gene

For citation: Clinical observation of a patient a symptomatic carrier of the hemophilia A / V.V. Voitsekhovskiy, T.V. Yesenina, E.A. Filatova, et al. // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 1. – С. 81-84. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-1-14>.

Гемофилия – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) [1, 2, 8]. Основные проявления гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – рецессивный (болеют мужчины, а передатчики патологического гена – женщины). Причиной гемофилии является мутация гена, кодирующего FVIII (Xq28) или гена, кодирующего FIX(Xq27) [10]. Гемофилия А (дефицит VIII фактора свертывания) составляет 80-85 % от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит IX фактора) составляет 15-20 % [1, 2, 11]. Генетические особенности гемофилии хорошо известны. Ген гемофилии поражает хромосому X. У женщин две хромосомы X, поэтому, если одна поражена геном гемофилии, ее подавляет вторая доминантная хромосома. Рожденная с таким отклонением девочка будет носителем гена гемофилии. У мужчин есть только одна X хромосома, поэтому они, при наличии патологического гена болеют гемофилией. Известны лишь единичные казуистические случаи гемофилии у женщин при наследовании гена от отца больного гемофилией и от матери носителя гена, либо у женщины с мутацией гена на одной хромосоме, когда ген на другой не активен (болезнь Шерешевского-Тёрнера) [5]. В России с 2005 г. применяется профилактическое лечение больных гемофилией концентратами VIII и IX факторов, что изменило тактику ведения и значительно улучшило качество жизни этих пациентов, значительно снизилось развитие тяжелой ортопедической патологии [3, 6, 7, 12].

В течение длительного времени считалось, что женщины-носители не имеют симптомов болезни. Однако, в настоящее время, на основании большого количества наблюдений установлено, что симптомы гемофилии могут проявляться и у ряда женщин – передатчиц патологического гена [5, 9]. Некоторые женщины-носители имеют проявления геморрагического синдрома при уровне факторов свертывания ниже 60-40 %, их называют – симптоматическими носителями [9]. В ряде случаев активность фактора VIII (FVIII) у таких женщин может быть снижена до 25-30% [10]. Геморрагический синдром не проявляется у них ежедневно, но могут легко образовываться экхимозы, быть длительные кровотечения после оперативных вмешательств, экстракций зубов, травм, родоразрешения, часто имеют место гиперполименоррагии с развитием железодефицитной анемии

[9]. В настоящее время Всемирной федерацией гемофилии разработаны методы профилактики и лечения кровотечений у симптоматических носителей [9].

В связи с редкостью симптоматического носительства гена гемофилии приводим случай из личной практики авторов.

Пациентка Д., 1952 г. р., предъявляет жалобы на появление самопроизвольных синяков на коже туловища, конечностей, тяжелые кровотечения в послеоперационном периоде. Геморрагические проявления отметила в детородном возрасте, длительные по 7 дней обильные менструации. В 1977 г. была проведена аппендэктомия, массивное кровотечение развилось на вторые сутки после операции. В 1980 г. резекция ребра по поводу остеобластокластомы осложнилась массивной гематомой. В 1988 г. тонзилэктомия, кровотечение отмечено в первые сутки после операции. Поскольку в семье в нескольких поколениях явно просматривается передача гена гемофилии А (рис. 1), у самой пациентки Д и ее родной сестры дети мужского пола болеют тяжелой формой гемофилии А с инвализацией, многие родственники мужчины болели гемофилией, предполагалось, что она является носителем патологического гена. Но поскольку в то время проживала в отдаленном регионе страны, количественное содержание FVIII не определяли и его препараты, при оперативных вмешательствах не использовали.

В 2001 г. секторальная резекция левой молочной железы. В это время проживала в г. Благовещенске Амурской области, определено количественное содержание FVIII – 33 %. Операция проводилась под прикрытием криопреципитата (т. к. концентраты FVIII в то время были еще не доступны большинству населения России). В месте вмешательства развилась обширная гематома.

В 2014 г. оперативное лечение – удаление кисты анальной области, геморрагических осложнений не было, т.к. при подготовке к операции уже использовали современные коммерческие концентраты FVIII.

2019 г. – диагностирован рак правой молочной железы, проведена мастэктомия справа с ЛАЭ 1-2 уровня. Вводили концентраты фактора свертывания крови VIII, из расчета как при оперативном вмешательстве у пациента легкой формой гемофилии [4], так же во время операции был введен коагул. В процессе операции и в послеоперационном периоде геморрагических осложнений не было.



Наследственность представлена на рисунке. У родного сына пациентки Д. содержание FVIII менее 1 %, деформирующие артрозы коленных, локтевых, голеностопных суставов. У его двоюродного брата содержание FVIII менее 1 %, анкилозы обоих коленных суставов, деформирующие артрозы других крупных суставов. До 2005 г. у обоих имели место множественные геморрагические осложнения, в среднем 40 эпизодов в год. С 2005 г. получают профилактическую терапию концентратами FVIII согласно протоколу [4, 7], кровотечения не более 2 раз в год.



Рис. Наследование гена гемофилии А в семье пациентки Д.
Примечание. Стрелкой указана пациентка Д.

Объективный статус. Состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски, единичные экхимозы. Состояние после мастэктомии справа и секторальной резекции левой молочной железы. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. ЧСС 75 в 1 мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,91 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 146 г/л, лейкоциты – $7,68 \times 10^9/л$, тромбоциты – $310 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч, сегментоядерные – 49 %, моноциты – 7 %, лимфоциты – 44 %, ретикулоциты – 6 %.

Биохимический анализ крови: общий белок – 69,3 г/л; билирубин – 10,2-3,5-6,7 мкмоль/л, АСТ – 21,3 Е/л, АЛТ – 18,7 Е/л, креатинин – 63 мкмоль/л.

Коагулограмма: протромбиновое время – 12,4 с, фибриноген – 2,61 г/л, АЧТВ – 38,1 с (норма 21-32 с), тромбиновое время – 18,7 с, антитромбин III – 103,2 %, фактор VIII – 28 % (норма 50-150 %), фактор IX – 93 % (норма 50-150 %), агрегация тромбоцитов со всеми индукторами не нарушена.

Основной диагноз пациентки Д. – симптоматический носитель гена гемофилии А, получает заместительную терапию «по требованию» концентратами фактора VIII, 2 000 МЕ (из расчета 25 МЕ/кг массы тела) на одно введение.

Продemonстрирован редкий случай симптоматического носительства гена гемофилии А. У женщин носителей гена гемофилии, при уровне недостающего фактора свертывания ниже 40–60 %, может развиваться геморрагический синдром. У таких пациенток нет ежедневного проявления кровоточивости, но у них могут легко образовываться экхимозы, быть длительные кровотечения после операций, экстракций зубов, травм, родоразрешения, часто имеют место гиперполименоррагии. При проведении оперативных вмешательств у женщин симптоматических носителей гена гемофилии должны использоваться современные концентраты недостающего фактора свертывания. Эти препараты должны быть им доступны для проведения терапии «по требованию».

Список источников

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 215 с.
2. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза // Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева, издание третье в 3 т. Т. 3. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 45-73.
3. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А. Применение препарата Октафактор для профилактического лечения больных гемофилией А // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 122-128.
4. Гемофилия. Протокол ведения больных. – М., 2006. – 120 с.
5. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество Национальное общество детских гематологов и онкологов. – М., 2014. – 63 с.
6. Есенина Т.В., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А. Анализ эффективности профилактического лечения больных гемофилией в Амурской области // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 36-39.
7. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии // В кн. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. – М., 2018. – Т. 1. – С. 333-358.
8. Мамаев А.Н. Коагулопатии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 260 с.
9. Носительницы и женщины с гемофилией. Всемирная Федерация Гемофилии, 2012. – 19 с.
10. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 124 с.
11. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J. Interdisciplinary Working Group. European principles of haemophilia care // Haemophilia. – 2008. – № 14 (2). – P. 361-374.



12. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia // The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. – 2018. – P. 1-2.

References

1. Andreev Yu.N. The many faces of hemophilia. – M.: Newdiamed, 2006. – 215 p.
2. Barkagan Z.S. Hereditary disorders of coagulation hemostasis // Guide to hematology / Ed. by A.I. Vorobyov, 3-rd edition in 3 volumes. – Vol. 3. – M.: Newdiamed, 2005. – P. 45-73.
3. Voitsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A. Application of the drug Octofactor for preventive treatment of patients with hemophilia A // Questions of Hematology / Oncology and Immunopathology in Pediatrics. – 2020. – Vol. 19, № 2. – P. 122-128.
4. Hemophilia. Patient management protocol. – M., 2006. – 120 p.
5. Hemophilia. Clinical guidelines. National Hematological Society. National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. – M., 2014. – 63 p.
6. Yesenina T.V., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A. Analysis of the effectiveness of preventive treatment of patients with hemophilia in the Amur region // Amur Medical Journal. – 2019. – Vol. 1. – P. 36-39.
7. Zozulya N.I., Kumsikova M.A. Protocol for the diagnosis and treatment of hemophilia // In the book «Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system» / Ed. by V.G. Savchenko. – M., 2018. – Vol. 1. – P. 333-358.
8. Mamaev A.N. Coagulopathies. – M.: GEOTAR-Media. – 2012. – 260 p.
9. Carriers and women with hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2012. – 19 p.
10. Remyantsev A.G., Remyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 124 p.
11. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J. Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care // Haemophilia. – 2008. – № 14 (2). – P. 361-374.
12. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia // The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. – 2018. – P. 1-2.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 11.01.2022.

The article was accepted for publication 11.01.2022.