

Реконструктивные операции на желудочно-кишечном тракте у больных с тяжелой формой гемофилии а и наличием иммунного ингибитора

*Белорусский государственный медицинский университет¹,
Белорусская академия последипломного образования²*

Гемофилия относится к наследственным коагулопатиям, связанным с дефицитом плазменных факторов свертывания и объединяет два основных дефекта гемокоагуляции: дефицит фактора VIII (гемофилия А) и дефицит фактора IX (гемофилия В или болезнь Кристмаса). Заболеваемость гемофилией колеблется от 6,6 до 18 случаев на 100 000 жителей мужского пола [2, 3].

Гемофилия А – наиболее распространенная (87-94%) наследственная коагулопатия, обусловленная дефицитом или молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII (антигемофильного глобулина А) с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования.

Наследственный характер гемофилии с семейным анамнезом отмечается у 70-90% больных. Спорадические формы заболевания, связанные с реализацией скрытого гетерозиготного носительства или со спонтанными генетическими мутациями, отмечаются у 10-13% пациентов [2, 3, 7]. Согласно классификации ВОЗ выделяют тяжелую форму с активностью VIII или IX факторов свертывания меньше 1%, средней тяжести (активность 1-5%) и легкую с активностью факторов 5-30%. Ввиду того, что фактор VIII участвует в образовании активного кровяного тромбoplastина в первой фазе процесса свертывания крови, геморрагические осложнения являются основными клиническими проявлениями заболевания. Наиболее часто встречаются рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы. Реже развиваются обширные подкожные, межмышечные, субфасциальные и забрюшинные гематомы с некрозом тканей, осложняющиеся при инфицировании абсцессами, тяжелейшими флегмонами и сепсисом. Особое значение имеют ингибиторные формы гемофилии, связанные с появлением в крови циркулирующих антикоагулянтов-ингибиторов, относящихся к классу IgG [8]. В подавляющем большинстве случаев ингибитор появляется в ответ на повторные введения антигемофильных препаратов. Отличительная особенность ингибиторных форм гемофилии заключается в том, что заместительная терапия становится неэффективной, а введение недостающего фактора приводит к повышению титра ингибитора. Тем не менее, для купирования кровотечений используют большие дозы концентрата фактора VIII без или в сочетании с кортикостероидами [9]. Для лечения и профилактики кровотечений рекомендуют сочетать введение концентрата фактора VIII и антигемофильной плазмы с фракционным или непрерывным аппаратным плазмаферезом [3]. Иногда у больных с ингибиторными формами гемофилии рекомендуют применять препараты протромбинового комплекса в «обход» действия фактора VIII: активированный рекомбинантный фактор VII, факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации [4, 5].

Учитывая особенности геморрагических проявлений при гемофилии, выполнение оперативных вмешательств, особенно экстренных, является

потенциально опасным для жизни больного. В истории оперативных вмешательств больных с гемофилией можно выделить 3 этапа, связанных с разработкой программ медикаментозного обеспечения гемостаза во время операции и в послеоперационном периоде [1]. Вначале гемостатическая защита осуществлялась переливанием цельной крови, а затем свежей замороженной плазмы. В последующем стали широко использовать криопреципитат, однако послеоперационная летальность достигала 50%. Третий период развития хирургической помощи у больных с гемофилией связан с получением мощных гемостатических средств – концентратов факторов VIII и IX, выделенных из плазмы крови человека или рекомбинантных, которые коренным образом изменили возможности хирургического лечения таких больных.

Принципиально важным этапом в развитии хирургической помощи больным с гемофилией явилась разработка специализированных программ обеспечения стойкого гемостаза с учетом объема хирургического вмешательства и кровопотери [1,3,4]. В гемостатической терапии больных с гемофилией выделяют 3 периода – операционный, катаболический и анаболический [1]. Операционный период является наиболее сложным из-за быстрого потребления фактора VIII в процессе образования активной тромбопластина и быстрого снижения его концентрации вследствие кровопотери. Это диктует необходимость грамотного расчета количества фактора VIII, вводимого перед операцией и обеспечивающего обычные механизмы гемокоагуляции. Катаболическая фаза длится 3-7 дней после операции и отличается нестабильностью и напряжением процессов гемостаза вследствие преобладания в организме катаболических процессов, воспаления в области вмешательства, ускоренного потребления фактора VIII в процессе тромбопластинообразования и локального протеолитического потенциала из-за разрушения макрофагов и лейкоцитов в зоне поврежденных тканей. Это требует динамического контроля за концентрацией фактора VIII и адекватной заместительной терапии. Анаболическая фаза – это период выздоровления, характеризующийся купированием воспаления и заживлением тканей в зоне вмешательства. Этот период предусматривает только поддержание гемостаза и введение антигемофильных препаратов в профилактических целях.

В зависимости от величины операционной кровопотери исследователи выделяют 3 группы хирургических вмешательств [3,4,6]. К первой группе относят операции повышенного риска, величина кровопотери при которых может достигать 50% ОЦК (операции в области таза и конечностей, на органах грудной и брюшной полостей). Эффективный гемостаз у данной группы пациентов должен быть рассчитан на поддержание уровня фактора VIII в пределах 100% во время операции и в последующие 10-14 дней в пределах 50 – 60%. Вторую группу составляют операции, кровопотеря при которых не превышает 10-15% ОЦК. Эффективный гемостаз в таких случаях обеспечивается поддержанием уровня фактора VIII в пределах 100% во время операции и 40-50% в течение 3 – 4 дней. Третью группу составляют небольшие по объему и малотравматичные вмешательства с незначительной кровопотерей, эффективный гемостаз при которых может достигаться поддержанием уровня фактора VIII в пределах 60% во время операции и 20-30% в течение последующих 3-4 дней.

Несмотря на разработку достаточно эффективных протоколов гемостатической терапии у больных с гемофилией, большинство авторов считают наличие в крови больных ингибитора фактора VIII серьезным противопоказанием к проведению плановых операций. В литературе приводится единичное число наблюдений успешно выполненных операций у данной категории больных и одновременно с этим большое количество послеоперационных осложнений. Поэтому изучение проблемы гемостатической защиты во время оперативных вмешательств у больных с тяжелыми формами гемофилии является весьма актуальной. Целью нашего сообщения явилась демонстрация успешного выполнения плановой реконструктивной операции на кишечнике у больного с тяжелой формой гемофилии А и наличием иммунного ингибитора в условиях индивидуально разработанной программы гемостатического обеспечения.

Больной А., 21 года поступил в гематологическое отделение 9-й ГКБ г.Минска 20.09.2007 по направлению Гродненской областной клинической больницы с диагнозом: гемофилия А, тяжелая форма с наличием ингибитора VIII фактора, полиартропатия, концевая илеостома. Вирусный гепатит С, хроническое течение. При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость, частый жидкий стул, потерю массы тела на 15 кг за последние 5 месяцев. Ранее неоднократно лечился по поводу гемартрозов с исходом в контрактуры в левых голеностопном, коленном и тазобедренном суставах. В 1991-2001 годах в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии перенес коррегирующие операции на левом коленном и голеностопном суставах. В 2007 году оперирован в БСМП г.Гродно по поводу разрыва осумкованной гематомы правой подвздошной области и внутрибрюшного кровотечения. В марте 2007 года повторно оперирован в связи с развитием странгуляционной кишечной непроходимости, гангрены подвздошной кишки, вызванной заворотом илеоцекального угла. Больному выполнена резекция 80 см подвздошной кишки с наложением концевой энтеростомы. Каждое оперативное вмешательство сопровождалось заместительной терапией и переливанием антигемофильных препаратов. Спустя 5 месяцев после последней операции больной госпитализирован в гематологическое отделение Гродненской областной клинической больницы с жалобами на слабость, резкое похудание. При УЗИ и ЯМР-томографии в полости малого таза обнаружено 2 неправильной формы гипоехогенных образования с четкими контурами 40x38x67 мм и 33x26x25 мм и для дальнейшего лечения пациент направлен в Республиканский гематологический центр г.Минска. Обследование пациента свидетельствовало о значительном снижении массы тела, гипо-и диспротеинемии (общий белок 51 г/л), умеренном снижении уровня хлора (89 ммоль/л), удлинении АЧТВ до 36,4 сек. Активность фактора VIII составляла 1%, а активность ингибитора-2,28 BU/ml. Потери химуса по энтеростоме составляли до 1,5 л/сутки. Учитывая выраженные метаболические и электролитные нарушения, прогрессирующее снижение массы тела были выставлены показания к закрытию энтеростомы. В течение 5 дней в условиях ОИТР пациенту проведена предоперационная подготовка с применением концентрата фактора VIII «Koate» и разработана индивидуальная программа пред-и послеоперационного ведения пациента, включающая: за 1 час до вмешательства введение 4000 ЕД препарата, после

введения в наркоз – 2000 ЕД; в 1-й и 2-й день после операции – 2000 ЕД через 8 часов; с 3-го дня – 2000 ЕД через 12 часов; ежедневный контроль коагулограммы с определением уровня фактора VIII и ингибитора.

16.10.2007 выполнена операция: лапаротомия 3, закрытие энтеростомы, адгезиолизис, илеотрансверзостомия бок в бок, дренирование малого таза. Кроме гемостатической инфузионной терапии в комплекс лечения входила антибактериальная терапия (цефтриаксон, метронидазол), переливание кристаллоидов, раствора глюкозы, белковых препаратов (инфезол, альбумин), эмоксипин, 2-х кратное введение анаболических гормонов (ретаболил). Дважды проведено переливание эритроцитарной массы (520 мл) в связи с анемией в первые сутки после операции.

На протяжении всего послеоперационного периода показатели коагулограммы находились в пределах нормы, активность фактора VIII на фоне заместительной терапии поддерживалась на уровне 50%, а уровень ингибитора максимально повышался до 1,28 ВU/ml. Геморрагических осложнений в течение всего периода пребывания пациента в стационаре не отмечено. Дренаж из брюшной полости удален на 9 сутки. Швы сняты на 12 сутки. Заживление ран первичным натяжением. Общее пребывание в стационаре составило 50 койко-дней.

Больной осмотрен спустя 3 месяца. Жалоб не предъявляет. Стул 2-3 раза в сутки, кашицеобразный. Прибавил в весе. Восстановил обучение в университете.

Выводы

1. У больных с тяжелой формой гемофилии А и наличием иммунных ингибиторов возможно выполнение реконструктивных операций на желудочно-кишечном тракте при условии адекватной коррекции нарушений гемостаза в до- и послеоперационном периодах;
2. Выполнение плановых хирургических вмешательств у данной категории больных целесообразно проводить в специализированных стационарах с разработкой индивидуальных программ гемостатической терапии при условии обеспечения вмешательства достаточным количеством антигемофильных препаратов и лабораторной диагностикой.

Литература

1. Андреев Ю.Н. Актуальные проблемы у больных гемофилией // Гематология и трансфузиология. – 2001.-№3. – с. 65 – 71.
2. Данилов И.П., Фомина Е.Г., Батура Н.Н., Воробьева Н.В. ДНК – диагностика носительства гена гемофилии А. // Здоровоохранение. – 1999.-№11. – с. 37 – 39.
3. Данилов И.П., Усс А.Л., Цвирко Д.Г. Гемофилия: эпидемиология, клиника, терапия. // Мед. панорама.-2002.-№2. – с. 73 – 76.
4. Дмитриев В.В., Борисенок М.Б., Петрович Н.И., Терехова Т.Н. Лечение и профилактика геморрагических осложнений при гемофилии у детей. // Здоровоохранение. – 2001.-№12. – с. 19 – 24.
5. Искров И.А., Лендина И.Ю., Суворов Д.И. Опыт использования активированного фактора VII в лечении угрожающего жизни кровотечения у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. // Медицинские новости. – 2008.-№2. – с. 84 – 86.
6. Материалы XXIII конгресса Всемирной федерации гемофилии. Монреаль, 2000.

7. Нильсен И.М. Гемофилия. – СПб.: Рубеж, 1991.
8. Руденко В.П., Леогинский В.Е., Кочаровский Б.В. Иммуный статус больных гемофилией, леченных препаратами крови: лабораторная и клиническая оценка (обзор литературы). // Клин. лаб. диагн. – 1994.-№1. – с. 3 – 5.
9. Хаметова Р., Плющ О.П., Андреев Ю.Н. Методические рекомендации по диагностике и лечению ингибиторных форм гемофилии. – М., 1987.