

Гемофілія

МКХ-10: D66, D67, D68.1

Визначення захворювання

Гемофілія є спадковим захворюванням, зумовленим дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, які беруть участь в активації зсідання крові.

Виділяють:

1. гемофілію А - дефіцит фактора VIII зсідання крові (87-94% випадків);
2. гемофілію В - дефіцит фактора IX зсідання крові (6-13% хворих із загального числа хворих на гемофілію);
3. гемофілію С - дефіцит фактора XI зсідання крові.

Гемофілія А і В успадковується по рецесивному зчепленому з Х-хромосомою типу, у зв'язку з чим хворіють тільки чоловіки. Жінки, успадковуючи Х-хромосому від батька, хворого на гемофілію та одну Х-хромосому від здорової матері, є кондукторами гемофілії.

До гемофілій умовно відносять також генетично зумовлений дефіцит фактора XI, виділяючи її як гемофілію С або хворобу Розенталя, якою хворіють і чоловіки, і жінки.

У залежності від рівня дефіцитного фактора виділяють:

1. тяжку форму захворювання - рівень фактора <2,0%;
2. форму середньої тяжкості - рівень фактора - 2,1-5,0%;
3. легку форму захворювання - рівень фактора >5,0%.
4. Деякі автори додатково виділяють ще "приховану" форму з рівнем фактора 15-50%.

Клініка

Гемофілія, як правило, виявляється в дитячому віці підвищеною кровоточивістю при незначних травмах. Інколи захворювання виявляється в юнацькому або дорослому віці (при легких формах гемофілії). При зборі анамнезу слід звернути увагу на наявність геморагій у родини хворого. Для гемофілії характерний так званий, "гематомний" тип кровоточивості - рясні та тривалі кровотечі при порізах та травмах, крововиливи в суглоби, виникнення міжм'язевих та внутрішньом'язевих гематом.

Перебіг захворювання характеризується періодами підвищеної кровоточивості, які чергуються з проміжками відносної клінічної ремісії.

Найбільш тяжким та специфічним симптом геморагічних проявів гемофілії є крововиливи у крупні суглоби - гемартрози. Вони проявляються у хворих зі спадковою коагулопатією тим скоріше, чим тяжча форма гемофілії. Гострий гемартроз супроводжується больовим синдромом обумовленим збільшенням внутрішньосуглобового тиску. Уражений суглоб збільшений у розмірах, шкіра над ним гіперемована, з додатнім симптомом флюктуації та обмеженням рухів у ньому. Рання замісна терапія та систематичне профілактичне введення концентратів препаратів факторів зсідання VIII (IX) дозволяє запобігти прогресуванню гемофілічних артропатій та зберегти функцію опорно-рухового апарату у хворих на гемофілію. Однак несвоєчасність та неадекватність проведення замісної терапії неминуче призводить до прогресування гемофілічних артропатій. Раннє виникнення гемартрозів та формування у хворих на гемофілію синовітів - гострих, рецидивуючих та хронічно-прогресуючих, призводить до стійкого ураження суглобових поверхонь та періартикулярних тканин, деструкції хрящів, деформуючого остеоартрозу та остеопорозу.

У перебігу патологічного процесу при гемофілічній артропатії виділяють наступні форми:

1. Гострий гемартроз (первинний, рецидивуючий).

2. Постгеморагічний синовіт:
 - a. гострий;
 - b. підгострий;
 - c. хронічний (ексудативна та адгезивна форма);
 - d. ревматоїдний синдром.
3. Деформуючий остеоартроз.
4. Анкілоз (фіброзний, кістковий).

Притаманним гемофілії є також утворення великих підшкірних, внутрішньом'язевих гематом, що можуть симулювати флегмону. Стискання гематомою судин може зумовити некротизування тканин, руйнування значних ділянок кісток і утворення так званих гемофілічних псевдопухлин. Тяжко протікають ретроперитонеальні гематоми, які можуть симулювати гострий апендицит. Субсерозні гематоми кишківника можуть бути причиною часткової непрохідності, інгібувати стінку і прориватися в просвіт кишківника. У 14-30% хворих на гемофілію спостерігаються тривалі ниркові кровотечі. Шлунково-кишкові кровотечі при гемофілії спостерігаються рідко, в основному у хворих із супутньою виразковою хворобою. Важким ускладненням гемофілії є крововилив у головний або спинний мозок та їх оболонки, який виникає після травми. Тяжкість крововиливу неадекватна травмі, а клініка крововиливу проявляється через деякий час після травми (до доби).

Одним з характерних проявів гемофілії є тривалі рецидивуючі кровотечі після травм та операцій, порізів, причому значна кровотеча може початися через декілька годин після операції чи травми.

Діагностична програма

1. Збір анамнезу і скарг при захворюваннях крові та кровотворної системи:
2. Вияснюють:
 - спадковий анамнез стосовно гемофілії;
 - проведення терапії антигемофілічними препаратами, її дозування, ефективність;
 - при гемартрозах та крововиливах встановлюється їх давність, при яких обставинах вони виникли, наявність та інтенсивність больового синдрому в даний час.
3. Візуальне дослідження при захворюваннях крові та кровотворної системи:
4. Оглядають шкірні покриви та видимі слизові. Звертають увагу на наявність гематом, гемартрозів; на симетричність суглобів, їх розміри, можливі деформації, об'єм рухів у суглобах.
5. Пальпація виконується при гемартрозах та гематомах. Оцінюють поверхню, щільність, наявність/відсутність болючості, наявності ущільнення або м'язевого напруження, місцевої гіпертермії). При гематомах оцінюють розмір, консистенцію, наявність ознак стискання оточуючих органів і тканин.
6. Вимірювання об'єму рухів у суглобах виконується при наявності згинально-розгинальних контрактур за допомогою кутометрії.
7. Рентгенографія та комп'ютерна томографія суглобів виконується при гемартрозах з метою визначення органічних змін кісткових структур суглобу, наявності або відсутності рідини в суглобі.
8. УЗД суглобів виконується при гемартрозі з метою визначення об'єму крові, стану синовіальної оболонки, ознак стискання оточуючих тканин.
9. Магнітно-резонансна томографія суглобів призначається для визначення ступеня ураження суглобових поверхонь та хрящової тканини.
10. Рентгенографія черепа в одній або двох проекціях виконується при підозрі на перелом кісток черепа після черепно-мозкової травми.
11. УЗД м'яких тканин виконується при крововиливі у м'які тканини з метою визначення поширення гематоми, її щільності, ознак стискання оточуючих тканин.
12. Огляд (консультація) лікаря - стоматолога хірурга виконується при кровотечах зі слизової порожнини рота.

13. Огляд (консультація) лікаря - уролога виконується при гематурії при підозрі на патологію сечовидільної системи. Для підтвердження гематурії виконується загальний аналіз сечі.
14. Оглядовий знімок черевної порожнини і органів малого тазу та УЗД нирок і сечового міхура виконується у хворих з гематурією з метою виключення патології сечовидільної системи.
15. УЗД заочеревинного простору, оглядовий знімок органів черевної порожнини та малого тазу виконується хворим із заочеревинною гематомою з метою визначення її розмірів і локалізації, а також наявності ознак стискання органів черевної порожнини та малого тазу.
16. Взяття крові з периферичної вени виконується натще.
17. Активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ) визначається для діагностики гемофілії. Він показує дефіцит факторів XII, XI, IX (при рівні фактору 20% і нижче) або VIII (30% і нижче, а також наявність в крові їх інгібіторів. В цих випадках АЧТЧ здовжений.
18. Визначення активності факторів VIII та IX виконується тим хворим, у яких виявлено здовження АЧТЧ. При рівні фактору <2,0% діагностується тяжка форма гемофілії, 2,1-5,0% - помірна, >5,1% - легка форма гемофілії.
19. Визначення активності фактору Віллебранда в крові виконується для диференційної діагностики з хворобою Віллебранда у тих хворих, у яких виявлено зниження фактору VIII;
20. Визначення активності інгібіторів до фактору VIII і IX виконується в тих випадках, коли рівень дефіцитного фактору <1% і клінічні прояви гемофілії виникли в дорослому віці;
21. Дослідження рівня загального гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули і швидкості осідання еритроцитів виконують при тривалій кровотечі для виключення анемії, тромбоцитопенії у хворого, а також при підозрі на наявність гнійних ускладнень.
22. Огляд (консультація) лікаря - хірурга виконується всім хворим при наявності клінічних проявів шлунково-кишкової кровотечі і заочеревинної гематоми
23. Огляд (консультація) лікаря - ортопеда виконується при обширних гемартрозах, які супроводжуються ознаками порушення рухомості суглобів, при підозрі на внутрішньосуглобові переломи
24. Огляд (консультація) лікаря- невропатолога виконується при наявності клінічних ознак крововиливу в головний і спинний мозок.
25. Езофагодуоденоскопія виконується всім хворим зі шлунково-кишковою кровотечею.
26. Комп'ютерна томографія голови або магнітно-резонансна томографія виконується при підозрі на крововилив у головний і спинний мозок.

Організація надання медичної допомоги

Організація надання медичної допомоги хворим на гемофілію здійснюється лікарями-гематологами.

Амбулаторно-поліклінічна допомога включає виявлення, діагностику, лікування і подальше диспансерне спостереження пацієнтів, а також медико-генетичне консультування з попередження нових випадків захворювання в сім'ях хворих. Внутрішньовенне введення факторів зсідання крові VIII або IX здійснюється в амбулаторно-поліклінічних установах та закладах медичними працівниками, спеціалістами швидкої медичної допомоги, а в домашніх умовах самим пацієнтом або іншими особами після навчання хворого і його батьків (опікунів).

Стаціонарне лікування хворих здійснюється в хірургічних, спеціалізованих ортопедичних відділеннях гематологічних центрів і багатопрофільних лікарень, а також в профільних відділеннях лікувальних установ та закладів залежно від виду клінічних проявів гемофілії.

Невідкладна госпіталізація хворих з крововиливами в життєво важливі органи: травми голови, крововиливи в головний і спинний мозок, травми в ділянці спини, шиї, шлунково-кишкові кровотечі, заочеревинні гематоми, масивна гематурія; гостра хірургічна патологія: гострий апендицит, перфоративна виразка, перитоніт, розрив селезінки тощо здійснюється в профільні відділення лікувальних установ та закладів, які мають можливість консультації гематолога, проведення замісної терапії і комплексу необхідних обстежень.

Інструментальні методи обстеження проводяться при забезпеченні рівня факторів зсідання крові VIII або IX хворого не нижче від 50%. Стаціонарне планове лікування включає реконструктивно-відновні операції, ортопедичну та хірургічну реабілітацію хворих з рецидивними гемартрозами і тяжкою артропатією, лікування інгібіторних форм гемофілії.

Оперативне лікування суглобів:

Показами для проведення синовектомії (відкритої або артроскопічної) у хворих на гемофілію є наявність хронічного синовііту з частотою гемартрозів від 4-5 на рік до 2-3 на місяць. У разі виникнення хронічного синовііту болі у суглобі можуть бути відсутні, в зв'язку із руйнуванням суглобової капсули, однак суглоб постійно збільшений у розмірах та поступово втрачає свою функцію. При прогресуванні патологічного процесу відбувається фіброзне переродження синовіальної оболонки та поступово формується деформуючий остеоартроз. Частота гемартрозів зменшується, настає руйнування хрящової тканини, деструкція суглобових поверхонь та осьова деформація кінцівки. На цьому етапі хворим показано проведення планових реконструктивно-відновних оперативних втручань (артропластика, корегуюча остеотомія та інші). У знерухомлених суглобах екссудат відсутній, крововиливи у вигляді окремих фіброзних кіст, відбувається звуження суглобової щілини та порушення конгруентності суглобових поверхонь. Це призводить до зменшення об'єму рухів у суглобі та розвитку стійких згинально-розгинальних контрактур та осьової деформації. На сучасному рівні при даній стадії гемофілічної артропатії хворим показане ендопротезування суглобів. При пізніх стадіях геморагічно-деструктивного остеоартрозу суглобова щілина різко звужена, суглоб деформований, опорна функція найчастіше втрачена, рухи в суглобі виключно "хитальні", поступово формується кістковий анкілоз. Ортопедична допомога зводиться до артрорезування ураженого суглобу.

Високоспеціалізована хірургічна допомога хворим на гемофілію повинна проводитись у гемофілічних центрах зі спеціально підготовленими кадрами, сучасною апаратурою та достатнім запасом антигемофільних препаратів. У хворих на гемофілію всі оперативні втручання поділяються на планові та ургентні.

Всі хірургічні операції в залежності від об'єму крововтрати та ступеню ризику можна розділити на малі, середні та об'ємні. За своїм характером вони можуть бути поділені на 3 типи:

1. реконструктивно-відновчі (синовектомія (відкрита або артроскопічна), артропластика, остеосинтез, корегуючи остеотомія, ендопротезування суглобів і т.д.);
2. загальнохірургічні (хірургія черевної порожнини, гнійна хірургія, екстирпація псевдопухлин, лапароскопічна хірургія, ампутації і т.д.);
3. стоматологічні.

Об'ємні оперативні втручання у хворих на гемофілію слід проводити під загальним знечуленням (ендотрахеальний наркоз зі штучною вентиляцією легень) на фоні відповідної замісної терапії концентрованими факторами зсідання крові VIII (IX) та повноцінної передопераційної підготовки.

Гемостатична терапія призначається хворому на гемофілію після встановлення діагнозу і при геморагічних проявах (за винятком профілактичного лікування). Основним принципом лікування хворих на гемофілію є проведення своєчасної адекватної замісної гемостатичної терапії препаратами факторів зсідання крові VIII або IX (плазматичні та рекомбінантні), які для збільшення концентрацій його в плазмі крові до рівня, який забезпечить ефективний гемостаз.

Формула розрахунку разової дози препарату для гемофілії А:

при тяжкій формі:

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

при середній і легкій формі:

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

Формула розрахунку разової дози препарату для гемофілії В:

при тяжкій формі:

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

при середній і легкій формі:

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

Де X - доза фактору згортання крові для одноразового введення (МО);

M - маса тіла хворого, кг;

L - відсоток бажаного необхідного рівня фактору в плазмі крові пацієнта;

P - вихідний рівень фактору плазми крові у хворого до введення препарату.

При цьому треба враховувати, що 1 МО фактору VIII, введенного на 1 кг маси пацієнта підвищує вміст фактору VIII на 1,5-2,0%, а 1 МО фактору IX - підвищує вміст фактору IX на 0,8%.

При легкій формі гемофілії А ефективним є застосування десмопресину переважно у вигляді внутрішньовенних, підшкірних ін'єкцій та інтраназального спрею.

Використання кріопреципітату вкрай обмежене через незначну концентрацію фактора VIII в препараті, що не дає можливості досягнути необхідного рівня гемостазу, ненадійну вірусну інактивацію і можливі посттрансфузійні реакції і можливе тільки в умовах трансфузіологічного кабінету медичного закладу. Кріопреципітат не повинен використовуватися для профілактичного та домашнього лікування.

Домашнє лікування: хворі з тяжкою та помірною з інгібіторною формами гемофілії після навчання та інструктажу у лікаря - гематолога навчаються розпізнавати ранні ознаки кровотечі і вводять необхідну кількість концентратів факторів згортання крові або антиінгібіторні препарати для зупинки кровотечі в домашніх умовах, яка вже розпочалася. Може проводитися як профілактичне лікування, так і терапія по факту виникнення кровотечі.

Домашнє лікування є найбільш ефективним, тому що значно скорочується проміжок часу між виникненням крововиливу і початком його лікування, що для хворого на гемофілію відіграє вирішальну роль. Домашнє лікування дозволяє скоротити як тривалість лікування так і кількість введенного антигемофільного препарату. Його проведення значно покращує якість життя хворих.

Профілактичне лікування полягає у внутрішньовенному введенні концентратів факторів згортання крові для попередження кровотеч та крововиливів. Мета профілактики: перевести тяжку форму гемофілії в помірну, досягнувши мінімального рівня дефіцитного фактору >2,0%, а в деяких випадках і в легку - >5,0%, що дозволяє попередити розвиток гемофілічної артропатії, зменшити частоту загострень і ризик розвитку тяжких ускладнень.

Види профілактики: первинна, вторинна.

Первинна профілактика - тривале лікування, яке застосовується у хворих з тяжкою формою гемофілії А і В. Вона може розпочинатися у віці від 1 до 2 років до проявів клінічних симптомів захворювання (первинна профілактика, детермінована віком) або незалежно від віку хворого, які мають не більше ніж один крововилив у суглоб (первинна профілактика, детермінована першою кровотечею).

При вторинній профілактиці тривале лікування проводиться в тих випадках, коли не дотримуються умови первинної профілактики.

Забезпечення гемостазу при інгібіторній формі гемофілії проводиться антиінгібіторними препаратами (одним із вказаних), незалежно від титру інгібітору:

- Фактори зсідання крові II, VII, IX, X в комбінації (антиінгібіторний коагуляційний комплекс).
- Ептаког-альфа активований

Одночасне застосування вказаних препаратів недопустиме через ймовірність розвитку тромботичних ускладнень. Дозволяється застосування факторів зсідання крові II, VII, IX, X в комбінації не раніше, ніж через 4 год після введення ептаког-альфа активованого. Призначення ептаког-альфа активованого можливе лише через 48 годин після застосування факторів згортання крові II, VII, IX, X в комбінації.

Лікувальна програма

Основним принципом лікування хворих на гемофілію є замісна терапія, для чого використовують: фактор зсідання крові VIII або фактор зсідання IX. Формула для розрахунку кількості препарату представлена в розділі 1.

При гемартрозах, носових кровотечах, невеликих поверхневих гематомах, гематурії, малих хірургічних втручаннях рівень фактору зсідання повинен бути підвищений до 40-50%, при обширних заочеревинних гематомах, шлунково-кишкових кровотечах, інвазивних хірургічних втручаннях (в тому числі стоматологічних) - до 60-80%, при крововиливах в головний та спинний мозок - до 80-100%.

При гемартрозах, носових кровотечах, невеликих поверхневих гематомах, гематурії фактор зсідання крові VIII вводиться протягом перших двох діб кожні 12 годин, фактор згортання IX - кожні 18 годин. Пізніше фактори зсідання крові VIII та IX вводять кожні 24 год до припинення кровотечі та зникнення болей. При хірургічних малоінвазивних та стоматологічних втручаннях (видалення від 1 до 3 зубів) фактори зсідання вводять за 30 хв до маніпуляції, кожні 12 год (при гемофілії А) і кожні 18 годин (при гемофілії В) протягом післяопераційного періоду до повного загоєння рани.

При підозрі на заочеревинну гематому при гемофілії А введення фактору зсідання крові VIII проводиться кожні 8 год, при гемофілії В - фактору зсідання крові IX кожні 18 год протягом 3-х днів. Пізніше - підтримуюча терапія протягом 14 днів фактором згортання крові VIII або IX кожні 24 год.

При наявності обширних гематом з ознаками стиснення оточуючих тканин, в тому числі заочеревинних, тривалій гематурії корекція гемостазу при гемофілії А проводиться шляхом введення фактору зсідання крові VIII кожні 8 год., при гемофілії В - фактор зсідання крові IX кожні 18 годин (рівень фактору перед повторною ін'єкцією не повинен бути нижчим, ніж 60%) до повної зупинки кровотечі, пізніше - підтримуюча терапія протягом 14 днів з інтервалом 24 год. фактором зсідання VIII або IX.

Невідкладна медична допомога при шлунково-кишковій кровотечі (ШКК) повинна розпочинатися негайно препаратами факторів зсідання VIII або IX з подальшою госпіталізацією хворого. Підтримання гемостазу при гемофілії А проводиться шляхом введення фактора зсідання крові VIII кожні 8 год., при гемофілії В кожні 18 год. шляхом введення фактору IX (рівень фактора перед повторною ін'єкцією не повинен бути меншим, ніж 80%) до повної зупинки кровотечі, пізніше - підтримуюча терапія протягом 14 днів з інтервалом 24 год. фактором зсідання VIII або IX.

Невідкладна медична допомога при підозрі на крововилив в головний та спинний мозок повинна розпочинатися негайно препаратами факторів зсідання VIII або IX з подальшою госпіталізацією хворого. Підтримання гемостазу при гемофілії А проводиться шляхом введення фактора зсідання крові VIII кожні 8 год., при гемофілії В кожні 18 год. шляхом введення фактора IX (рівень фактора перед повторною ін'єкцією не повинна бути меншою ніж 100%) до повної зупинки кровотечі, пізніше - підтримуюча терапія протягом 14 днів з інтервалом 24 год. фактором зсідання VIII або IX.

Дані введення при крововиливах в мозок препарату ептаког-альфа (активований) замість введення факторів зсідання крові VIII або IX в дозі 90-120 мкг/кг маси тіла свідчать про ефективність. При необхідності дозу можна повторити через 2 год.

При всіх станах, які загрожують життю пацієнта, гемостатична терапія повинна розпочинатися в амбулаторних умовах і продовжуватися в стаціонарі.

При гемостатичній терапії кровотеч із загрозою для життя треба звернути увагу, на те, що рівень факторів VIII або IX у хворого на фоні лікування не повинен перевищувати 150%. Найбільш важким ускладненням гемофілії є ураження опорно-рухового апарату. При частих гемартрозах поступово розвивається ураження хрящової тканини, яке призводить до виникнення деформуючого артрозу зі стійкою втратою функції. Такі хворі підлягають високовартісному оперативному втручанню - ендопротезування суглобу.

При застосуванні препарату натрієвої солі гіалуронової кислоти у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій відновлюється змазуюча та амортизуюча дія синовіальної рідини, а також ліквідується суглобове тертя, яке викликає біль. При проведенні курсу лікування препаратом натрієвої солі гіалуронової кислоти у хворих на гемофілію збільшується функціональна активність суглобів та покращуються процеси метаболізму у хрящевій тканині.

Під час хірургічних втручань і в перші 2 доби після операції підтримка гемостазу здійснюється шляхом забезпечення рівня фактору VIII або IX становить 100-120%, а пізніше 60% до загоєння рани.

Інгібіторна форма гемофілії

Виникнення інгібіторних антитіл до факторів VIII або IX - одне з найтяжчих ускладнень замісної терапії при гемофілії. Під дією інгібітору екзогенний фактор VIII (IX) швидко втрачає прокоагуляційну активність, стимулює додаткове продукування антитіл - відповідно зростає титр та активність інгібіторних антитіл в циркулюючій крові пацієнта. Поширеність інгібіторних форм при гемофілії А становить 11-13% та близько 5% при гемофілії В.

Наявність інгібіторних антитіл усугубляє тяжкість клінічного перебігу гемофілії, кровотечі набувають неконтрольованого характеру, а замісна терапія препаратами зсідання VIII (IX) малоефективна.

Серед хворих з інгібіторною формою гемофілії слід виділяти пацієнтів із слабкою відповіддю (титр <5 Бетезда одиниць (БО/мл)) та хворих із сильною відповіддю (титр >5 БО).

За 1 Бетезда одиницю прийнято рахувати такий титр інгібіторних антитіл, при якому інгібується 50% активності фактору VIII (IX).

Інгібітори у хворих зі слабкою відповіддю можуть бути нейтралізовані високими дозами препаратів факторів зсідання крові VIII (IX) із досягненням задовільного гемостазу. Однак, у пацієнтів з високою відповіддю для елімінації інгібітору та досягнення стабільного гемостазу лікування гемостатичними препаратами слід проводити не за принципом замісної терапії, а використовувати антиінгібіторні "шунтові" препарати. Для лікування інгібіторних форм гемофілії в Україні можливо використання одного з двох зареєстрованих препаратів:

1. ептаког альфа (активований)
2. комплекс факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс).

Наведені препарати мають різні одиниці виміру активності:

1. для ептаког альфа (активований) - у мг або КМО (1КМО = 20 мкг)
2. для комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) - в ОД/кг маси тіла. За одиницю антиінгібіторного коагуляційного комплексу приймають таку його кількість у розчині, при якій відбувається скорочення АПТЧ інгібіторної плазми до фактору VIII до 50% в порівнянні з розчином буферу.

Одночасне використання препаратів ептаког альфа (активований) та комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) не бажане через

імовірність розвитку тромботичних ускладнень, однак допустимий перехід у процесі лікування з одного антиінгібіторного препарату на інший при дотриманні часового проміжку.

При появі в процесі лікування слабореагуючого інгібітору у хворих на гемофілію (титр інгібіторних антитіл < 5 БО) основним принципом лікування є введення нейтралізуючих доз препаратів факторів VIII (IX) та кортикостероїдів (преднізолон в дозі 1-2 мг/кг).

Підтримання гемостазу проводиться шляхом введення факторів згортання VIII кожні 8 год (рівень фактору VIII перед повторною ін'єкцією не повинно бути нижчим, ніж 60%), при гемофілії В - фактор IX кожні 12-18 год (рівень фактору IX перед повторною ін'єкцією не повинен бути нижчим, ніж 60%) до повної зупинки кровотечі, а пізніше - підтримуюча терапія протягом 14 днів з інтервалом 24 год препаратами факторів згортання VIII або IX.

При гемартрозах, поверхневих ранах і порізах, носових кровотечах, гематурії, малих хірургічних втручаннях у хворих із слабо реагуючим інгібітором (< 5 БО) гемостатична терапія забезпечується введенням факторів згортання VIII (IX) до досягнення концентрації в крові 40-50%, препарати фактору VIII вводять кожні 12 год перші 2 дні, а фактору IX - кожні 18 год, потім фактори VIII (IX) вводять кожні 24 год до припинення кровотечі та зникнення больового синдрому.

При великих міжм'язевих крововиливах із компресією нервів та судин, крововиливах у заочеревинний простір, макрогематурії, планових хірургічних втручаннях антиінгібіторна терапія у хворих зі слабо реагуючим інгібітором повинна проводитись виключно у стаціонарних умовах. Стан цих хворих є загрозливими для життя та потребує негайного і тривалого введення антигемофільних препаратів у великих дозах з досягненням рівня фактора VIII (IX) не нижче 50%.

У хворих зі слабкою відповіддю при травмі голови, хребта, крововиливи у головний та спинний мозок та інших крововиливах, які загрожують життю хворого гемостатична терапія повинна розпочинатися негайно в амбулаторно-поліклінічних умовах і продовжуватися в стаціонарі.

При слабореагуючому інгібітору коли рівень інгібітора становить (< 5 БО) при крововиливі в головний та спинний мозок - введення фактора зсідання VIII проводиться кожні 6-8 год (рівень фактора VIII перед повторною ін'єкцією не повинен бути нижчим, ніж 100%), при гемофілії В - фактор IX вводиться кожні 12-18 год (рівень фактору IX перед повторною ін'єкцією не повинен бути нижчим, ніж 100%) до повної зупинки кровотечі, даліше підтримуюча терапія протягом 14 днів з інтервалом 24 год фактором зсідання VIII (IX).

При шлунково-кишковій кровотечі підтримання гемостазу проводиться шляхом введення концентрату фактору VIII кожні 6-8 год, при гемофілії В - фактор IX вводиться кожні 12-18 год до повної зупинки кровотечі. Рівень фактору VIII (IX) перед повторною ін'єкцією не повинен бути нижчим, ніж 80%. Підтримуюча терапія проводиться протягом 14 днів з інтервалом 24 год фактором зсідання VIII (IX).

При сильнореагуючому інгібіторі коли рівень інгібітора становить (> 5 БО) негайно вводиться ептаког альфа (активований) в дозі 120 мкг/кг маси тіла, яка повторюється кожні 2 год протягом 2 діб. Потім підтримуюча гемостатична терапія проводиться ептаког альфа (активований) в дозі 90 мкг/кг маси тіла кожні 4 год або препаратом комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) дозі 50-100 ОД/кг маси тіла хворого кожні 12 год.

У хворих із сильно реагуючим інгібітором (> 5 БО) гемостатична терапія (при шлунково-кишковій або нирковій кровотечах) проводиться по одній із схем:

Спочатку вводиться ептаког альфа (активований) в дозі 120 мкг/кг маси тіла кожні 2 год до зупинки кровотечі, пізніше забезпечення гемостазу проводиться препаратом комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) в дозі 75 ОД/кг маси тіла хворого кожні 12 год протягом 2 тижнів.

При використанні тільки одного препарату комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) вводиться в початковій дозі 100 од/кг. В

подальшому препарат вводиться в дозі 50 од/кг маси тіла хворого кожні 6 год до повної зупинки кровотечі, а потім кожні 12 год протягом 2 тижнів. У випадку рецидиву кровотечі доза препарату знову підвищується до 100 од/кг на одне введення. Добова доза не повинна перевищувати 200 од/кг.

У хворих із сильною відповіддю (титр інгібіторних антитіл >5 БО) з гострим гемартрозом і при гематомах (які виникли недавно та сильно прогресують) гемостатична терапія проводиться одним з двох антиінгібіторних препаратів (одночасне введення препаратів недопустиме).

Ептаког альфа (активований) вводиться в дозі 90 мкг/кг маси тіла від 2 до 4 ін'єкцій кожні 2 год до отримання чітких ознак клінічного покращення.

Препарат комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) вводиться в початковій дозі 75 од/кг кожні 12 год. Лікування продовжують до чітких ознак клінічного покращення: зникнення болей, відновлення рухомості суглобу, зменшення об'єму гематоми та її щільності, відновлення втраченої функції.

При планових оперативних втручаннях доцільно провести плазмаферез (одно - або дворазовий) для зниження титру інгібітору з подальшою антиінгібіторною терапією по одній із схем.

Безпосередньо перед операцією вводиться ептаког альфа (активований) в дозі 120 мкг/кг, а в подальшому - кожні 2 год протягом 2 днів до отримання чітких ознак відсутності кровотечі. Подальший гемостаз забезпечується введенням препарату ептаког альфа (активований) в дозі 90 мкг/кг кожні 4 год або введенням препарату комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) дозі 75 од/кг маси тіла кожні 12 год до повного загоєння післяопераційної рани.

При використанні препарату комплексу факторів зсідання крові (антиінгібіторний коагуляційний комплекс) вводиться безпосередньо перед операцією в дозі 100 од/кг маси тіла. Подальший гемостаз забезпечується введенням препарату в дозі 75 од/кг маси тіла хворого кожні 12 год до повного загоєння операційної рани.

Критерії результату лікування:

1. частка виконаних лікувальних заходів;
2. наявність ускладнень;
3. оцінка пацієнтом якості життя;
4. тривалість періоду непрацездатності;
5. група інвалідності;
6. тривалість періоду без геморагічних проявів (гематоми, гемартрози).

Контроль стану хворого

Всі хворі на гемофілію мають бути на диспансерному обліку у гематолога, постійно мати при собі документи, де вказаний точний діагноз, наявність інгібітору, група крові, резус-приналежність, конкретні рекомендації на випадок кровотечі.

Реабілітація та санаторно-курортне лікування ускладнень гемофілії дозволяє значно призупинити, а, іноді, і попередити процес інвалідизації пацієнтів. Конкретні його види повинні призначатися гематологом разом із фізіотерапевтом. В окремих випадках фізіотерапевтичні процедури проводяться під прикриттям гемостатичних препаратів. Для зміцнення м'язової системи, опорно-рухового апарату показом є лікувальна фізкультура, масаж, плавання.

Профілактика

У дитинстві - забезпечення хворому умов, які б зводили до мінімуму можливість травми. Пізніше - правильний вибір професії (не пов'язаний з фізичним навантаженням). Не призначати препарати антиагрегаційної дії (ацетилсаліцилова кислота тощо), а також внутрішньом'язеві ін'єкції.

Хронічна автоімунна тромбоцитопенічна пурпура

МКХ-10: D 69.3

Визначення захворювання

Автоімунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) характеризується як гострий або хронічний геморагічний діатез з ізольованим дефіцитом тромбоцитів та мікроциркуляторним типом кровоточивості. Захворювання зумовлене посиленням і прискореним руйнування тромбоцитів внаслідок дії автоантитіл, спрямованих проти власних тромбоцитів. Хронічні форми автоімунної тромбоцитопенії (тривалістю понад 6 місяців), причину автоагресії при яких вияснити не вдається, прийнято називати ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП).

Клініка

Основними клінічними симптомами тромбоцитопенії є кровотечі зі слизових оболонок, петехіальні висипання на шкірі та невеликі синці, що виникають переважно без конкретних причин - мікроциркуляторний тип кровоточивості, позитивний симптом джгута.

Характерні для ІТП профузні кровотечі з носа, кровотечі з ясен, а у жінок - тривалі та рясні менструації. При тяжких формах можуть виникати ниркові кровотечі, крововиливи в склеру або сітківку ока, крововиливи яєчники (apoplexia ovarii), що клінічно симулює позаматкову вагітність.

Найбільш небезпечнішим ускладненням є крововилив у мозок та субарахноїдальний простір. Можуть спостерігатися кровотечі після екстракції зуба. Важкі оперативні втручання та пологи супроводжуються дещо підвищеною кровоточивістю, але, як правило, не приводять до значних кровотеч. Перебіг ІТП хронічно - рецидивуючий.

Організація надання медичної допомоги

Медична допомога хворим може надаватись в амбулаторних та в стаціонарних умовах спеціалізованих лікувальних закладів III рівня акредитації, а також у високоспеціалізованих лікувальних установах.

Діагностична програма:

1. аналіз периферичної крові: знижена кількість тромбоцитів (<100 Г/л, кровоточивість розвивається, звичайно, при кількості тромбоцитів <30 Г/л). У мазку крові виявляються морфологічні зміни тромбоцитів - переважають тромбоцити великих розмірів, малозернисті. Інші показники периферичної крові залежать від наявності кровотеч: після рясної кровотечі виникає гостра постгеморагічна анемія, при частих повторних кровотечах - хронічна постгеморагічна анемія з характерними змінами гемограми;
2. час кровотечі - подовжений (більше 10 хв при нормі 3-5 хв);
3. ретракція згустку крові - порушена;
4. час зсідання крові - в нормі;
5. пункційна біопсія кісткового мозку - гіперплазія мегакаріоцитарного апарату, рідше - нормальний вміст мегакаріоцитів. Характерне збільшення молодих форм мегакаріоцитів з перевагою мегакаріобластів та промегакаріоцитів, візуальний феномен - відсутність навкруги них відшнуровування тромбоцитів. Після кровотечі може бути подразнення червоного паростка кісткового мозку;
6. визначення антитромбоцитарних антитіл - у 50-70% ІТП виявляються антитромбоцитарні антитіла, зв'язані, переважно, на глікопротеїнових комплексах мембран тромбоцитів. У 20% випадків виявляються вільні антитромбоцитарні антитіла у сироватці крові.

Диференціальна діагностика

Для диференціальної діагностики ІТП та симптоматичних тромбоцитопеній важливе значення має детально зібраний анамнез: перші прояви захворювання, його перебіг, наявність інших хвороб, прийом медикаментів, можливі інтоксикації. Для діагностики симптоматичних тромбоцитопеній, зумовлених органічним ураженням мегакаріоцитарного апарату (апластична анемія, гемобластоз) вирішальне значення має стерильна пункция. ІТП слід диференціювати з іншими формами імунних тромбоцитопеній, зокрема, симптоматичними автоімунними (системний вовчак, інші колагенози).

Лікувальна програма

Форми захворювання, які не супроводжуються геморагіями та з кількістю тромбоцитів вище критичної кількості підлягають спостереженню у гематолога.

Лікування хворих на ІТП повинно проводитись у спеціалізованих гематологічних установах та закладах - обласний (міський) гематологічний кабінет, обласне (міське) гематологічне відділення, клініки наукових установ.

Показання до стаціонарного лікування

1. Наявність вираженого геморагічного синдрому, що вимагає призначення високих та середніх доз стероїдних гормонів або інших методів лікування.
2. Наявність гострої постгеморагічної анемії.
3. Проведення спленектомії.
4. Необхідність інших операційних втручань (апоплексія яєчника та інше).

Показанням для призначення лікування є підвищена кровоточивість. Лікування починають із призначення стероїдних гормонів. Початкова доза преднізолону звичайно дорівнює 1 мг/кг маси/добу (при відсутності ефекту дозу збільшують до 2-3 мг/кг маси/добу). У таких дозах преднізон призначають не довше 2-3 тижнів, після чого дозу препарату поступово знижують до підтримуючої дози (10-15 мг/добу), або до повної відміни. Стероїдні гормони можна призначати короткими курсами, зокрема дексаметазон 40 мг/добу протягом 4 днів, повторюючи курси кожні 28 днів, всього 6 циклів. При рефрактерних формах ІТП використовують метилпреднізон у високих дозах парентерально (30 мг/кг/день - 3 дні, 20 мг/кг/день - 4 дні, пізніше 5, 2 і 1 мг/кг/день по 1 тижню).

При лікуванні стероїдними гормонами необхідно призначати препарати калію, а при пероральному застосуванні преднізолону - антацидні препарати.

У хворих, що потребують тривалішого лікування, можна застосовувати ослаблений андроген - даназол. Стандартна доза препарату складає 10-15 мг/кг/добу протягом 2-4 місяців.

У випадку неефективності консервативного лікування через 3-6 місяців від початку захворювання рекомендується спленектомія. При особливо тяжких формах захворювання, перебіг яких супроводжується вираженим геморагічним синдромом, оперативне лікування слід провести скоріше. У 70% хворих ІТП після спленектомії настає практичне одужання.

Оперативне втручання та післяопераційний період проводять під захистом стероїдних гормонів (профілактика недостатності наднирників). При стабільній гемодинаміці, починаючи з 3-го дня після операції, дозу преднізолону поступово зменшують до повної відміни.

Віддаленим ускладненням спленектомії є так званий OPSI-синдром (overwhelming post splenectomy infection). Цей синдром характеризується тяжкими інфекціями з масивною бактеріємією. З метою профілактики цих ускладнень за 2 тижні до спленектомії проводять вакцинацію хворих. Пацієнти отримують полівалентну пневмококову вакцину, Haemophilus influenzae b (Hib) і менінгокову С вакцину.

У хворих, рефрактерних до кортикостероїдних гормонів, у яких є протипокази для спленектомії, а також при неефективності спленектомії застосовують імуносупресивну терапію: вінкристин у дозі 0,02 мг/кг (1-2 мг) доведено 1 раз на тиждень протягом 1-2 місяців; азатіоприн 1-4 мг/кг маси/день протягом 2 місяців або циклофосфамід 1-2 мг/кг/день. Вказані препарати призначають у комбінації з малими дозами стероїдних гормонів. З метою

імуносупресії останнім часом застосовують циклоспорин в дозі 5 мг/кг маси/день протягом декількох місяців, а також моноклональні антитіла - анти CD20 (ритуксимаб), анти CD52 (алемтузумаб) та інші.

В ургентних випадках призначають полівалентні імуноглобуліни для довенного застосування. Імуноглобулін вводять довенно крапельно в дозі 0,4 г/кг маси/день протягом 5 днів або в дозі 1 г/кг маси/добу протягом 2 днів. У 70% хворих ІТП спостерігається швидке зростання кількості тромбоцитів, але через 2-3 тижні кількість тромбоцитів повертається до попередніх величин. Враховуючи високу вартість препарату та короткотривалість ефекту, введення імуноглобулінів проводиться тільки в невідкладних випадках: при загрожуючих життю кровотечах, крововилив у мозок, пологи, оперативні втручання у хворих з вираженим геморагічним синдромом.

При неефективності вказаних методів лікування з метою швидкої зупинки кровотечі в ургентних випадках вводять рекомбінантний активований фактор VII (VII a) в дозі 60-90 мг/кг довенно кожні 2 год до зупинки кровотечі. При імунних формах тромбоцитопенії (ІТП) трансфузії концентрату тромбоцитів не показані у зв'язку з тим, що можуть утворюватись антитіла до алогенних тромбоцитів. У хворих зі значною анемією при необхідності гемотрансфузій вводять відмиті еритроцити. Хворим з постгеморагічною анемією призначають препарати заліза.

Як допоміжну терапію при геморагіях призначають Е-АКК, інгібітори протеаз, етамзилат.

Критерії результату лікування:

1. частка виконаних лікувальних заходів;
2. наявність ускладнень;
3. ступінь нормалізації лабораторних показників;
4. оцінка пацієнтом якості життя;
5. тривалість періоду непрацездатності;
6. група інвалідності;
7. тривалість безрецидивного періоду захворювання.
8. Контроль стану хворого

Після виписки зі стаціонару хворі повинні перебувати під спостереженням гематолога. Підтримуюча терапія стероїдними гормонами або імунодепресантами хворим проводиться амбулаторно під контролем гематолога.

Контрольні огляди здійснюють в залежності від наявності геморагічного синдрому.