

Ведение пациентов с гемофилией

П.В. Свирин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава,
Измайловская детская городская больница г. Москвы.

Гемофилия

Гемофилия – геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного патологического снижения активности факторов VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) в крови.

Распространенность 8 – 14 человек на 100.000 мужского населения

Гемофилия А – 70 – 80%

Гемофилия В – 20 – 30%

Патогенез гемофилии

Снижение активности факторов IX (фермент свертывания крови) или VIII (кофермент фактора IX) влечёт за собой:

- **удлинение времени свёртывания крови,**
- **образование неполноценного сгустка, который легко и быстро разрушается ферментами фибринолиза**

Клинически это выражается в развитии кровотечений и кровоизлияний, возникающих спустя некоторое время после травмы (латентный период).

В ряде случаев геморрагии не удаётся связать с травмой, тогда говорят о «спонтанном» кровоизлиянии

Диагностика гемофилии

КЛИНИКА (при гем А и гем В одинаковая):

- Геморрагические проявления у пациента
- Геморрагические проявления у родственников

ЛАБОРАТОРИЯ:

• **Скрининг:**

- | | |
|------------------------|----------|
| • АЧТВ – | удлинено |
| • ПВ - | норма |
| • ТВ (фибриноген) - | норма |
| • время кровотечения - | норма |

• **Определение активности фVIII и IX**

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕМОФИЛИИ

ТЯЖЕСТЬ ГЕМОФИЛИИ	АКТИВНОСТЬ Ф. VIII ИЛИ IX (%)	ВОЗРАСТ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРВЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ	ХАРАКТЕР ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА
Тяжелая форма	< 1	До года.	Выраженный кожный гемосиндром, кровоизлияния в мягкие ткани и суставы, длительные кровотечения после травм. Характерны «спонтанные» кровоизлияния.
Среднетяжелая форма.	1 – 5	Как правило, в первые три года жизни.	Менее выраженный кожный гемосиндром. Кровоизлияния в суставы и мягкие ткани возникают после более значительных травм. Возможны «спонтанные» гемартрозы при развитии хронического синовита.
Легкая форма	>5 - <50	?	Геморрагический синдром всегда связан со значительными травмами или возникает после оперативных вмешательств. «Спонтанные» кровоизлияния не характерны.

Проявления гемофилии

- Кровоизлияния в суставы (гемартрозы)
- Гематомы мягких тканей
- Кровотечения из ран слизистых оболочек
- Кровотечения из ран других локализаций
- Почечные кровотечения
- Кишечные кровотечения
- Внутричерепные кровотечения
- Кровотечения и кровоизлияния вследствие хирургического лечения
- Другие проявления

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

- Кровотечения развиваются спустя некоторое время (латентный период) после травмы
- Пациент может чувствовать начало кровоизлияния или кровотечения задолго до видимых признаков
- Кровоизлияния вызывают болевой синдром и могут симулировать другие заболевания (*дифф. д-ка - положительная динамика после применения специфической заместительной терапии концентратами факторов*)

Задачи

- Сохранение жизни
- Адаптация к жизни в обществе
 - психологическая
 - физическая
 - социальная
- Сохранение физического здоровья

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ

Гемофилию вылечить нельзя!

Лечение направлено на профилактику и остановку опасных кровотечений

В основе лечения лежит специфическая заместительная терапия препаратами факторов VIII (гемофилия А) и IX (гемофилия В)

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ – ОСНОВЫ УСПЕХА

- Максимально раннее начало – до 2 часов
- Введение достаточной дозы
- Достаточная длительность и кратность лечения: до рубцевания раны, либо исчезновения признаков воспаления
- Клинический контроль
- Лабораторный контроль

Домашнее лечение

Стратегия ведения пациентов при которой:

- гемостатический препарат находится у пациента
- препарат вводится самим пациентом или кем-либо из его окружения вне лечебного учреждения
- препарат может вводиться либо по схеме первичной профилактики, либо по необходимости

Что необходимо для домашнего лечения

- наличие концентратов факторов свёртывания
- требования к венозному доступу
- наличие людей, способных проводить в/в инъекции
- комплаентность ребёнка и членов его семьи
- ведение отчётной документации родителями (информация о дате, дозе, серии, причинах введения, эффективности, геморрагических проявлениях)
- строгий контроль со стороны врача

ПОСТОЯННОЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

- Цель – профилактика поражения опорно-двигательного аппарата: предотвращение кровоизлияний в суставы
- Базовый принцип: поддержание активности факторов на уровне не ниже 2⁰/₀ - 5⁰/₀
- Варианты
 - Первичная: начало до 2х лет или после первого кровоизлияния в сустав.
 - Вторичная:
 - a. постоянная профилактика, начатая после 2 или более кровоизлияний в сустав или после 2х лет,
 - b. профилактическое введение препарата в течение длительного времени для остановки рецидивирующих гемартрозов.

Альтернативные схемы профилактического лечения у детей с гемофилией А:

- Начинать с введения 70 – 80 МЕ/кг х 1 раз в неделю
- Далее 50 – 70 МЕ/кг х 2 раза в неделю или 1 раз в 3 дня
- Далее 25 – 40 МЕ/кг х 3 раза в неделю или 1 раз в 2 дня

Переходить к более интенсивной схеме лечения при выраженном гемосиндроме, требующем дополнительного введения препаратов, либо после гемартроза

Альтернативные схемы профилактического лечения у детей с гемофилией В:

- Начинать с введения 50 – 80 МЕ/кг x 1 раз в неделю
- Далее 25 – 40 МЕ/кг x 2 раза в неделю или 1 раз в 3 дня

Переходить к более интенсивной схеме лечения при выраженном гемосиндроме, требующем дополнительного введения препаратов, либо после гемартроза

Домашнее лечение «по необходимости»

Если остановить кровотечение или кровоизлияние ранних сроках от начала, можно предотвратить его значимые последствия.

Препарат вводится пациентом или кем-либо из его окружения:

- как можно быстрее после травмы (не позднее 2 часов)
- при первых признаках начала кровотечения или кровоизлияния (не позднее 2 часов)

Препараты для лечения гемофилии А

- Концентраты фактора VIII
- Препарат дозируется и рассчитывается в международных единицах активности (МЕ)
- 1 МЕ перелитая из расчёта на 1 кг веса повышает активность фактора VIII в крови на 1,5% – 2%
- Период полувыведения фактора VIII составляет 12 часов
- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей младшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в % x 0,75

- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей старшего возраста:

Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в % x 0,5

Препараты для лечения гемофилии В

- **Концентраты фактора IX**
- Препарат дозируется и рассчитывается в международных единицах активности (МЕ)
- 1 МЕ перелитая из расчёта на 1 кг веса повышает активность фактора IX в крови на 1%
- Период полувыведения фактора IX составляет 24 часов
- Формула для расчёта при тяжёлой и среднетяжёлой форме у детей:
Доза (МЕ) = масса тела x желаемый уровень фактора в %

ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Причина	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)
Гемартроз	40 - 60	1 – 2 – и более	40 - 60	1 – 2 – и более
Межмышечные гематомы	40 - 60	2 – 3 и более	40 - 60	2 – 3 и более
Забрюшинная гематома				
• начальная	80 – 100	1 – 2	80 – 100	1 – 2
• поддерживающая	30 - 60	3 – 5 и более	30 - 60	3 – 5 и более
Внутричерепное кровоизлияние				
• начальная	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
• поддерживающая	50	8 - 21	30	8 - 21
Кровоизлияние в шею и горло				
• начальная	80 – 100	1 – 7	60 – 80	1 – 7
• поддерживающая	50	8 - 14	30	8 - 14
ЖКТ кровотечение				
• начальная	80 – 100	1 – 6	60 – 80	1 – 6
• поддерживающая	50	7 - 14	30	7 - 14
Почечное кровотечение	50	3 - 5	40	3 - 5
Оперативное лечение				
• предоперационная	80 – 100	1 – 3	60 – 80	1 – 3
• постоперационная	60 – 80	4 – 6	40 – 60	4 – 6
	40 – 60	7 - 14	30 – 50	7 - 14
	30 - 50		20 – 40	
Кровотечение со слизистых полости рта				
• начальная	80 – 100	1	60 – 80	1
• поддерживающая	50	2 – 3 и более	30	2 – 3 и более

ДОЗЫ КОНЦЕНТРАТОВ ФАКТОРОВ при дефиците ресурсов

Причина	Гемофилия А		Гемофилия В	
	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)	Достижимый уровень (%)	Длительность (дни)
Гемартроз	10 - 20	1 – 2 – и более	10 - 20	1 – 2 – и более
Межмышечные гематомы	10 - 20	2 – 3 и более	10 - 20	2 – 3 и более
Забрюшинная гематома				
• начальная	20 - 40	1 – 2	15 - 30	1 – 2
• поддерживающая	10 - 20	3 – 5 и более	10 - 20	3 – 5 и более
Внутричерепное кровоизлияние				
• начальная	50 – 80	1 – 3	50 – 80	1 – 3
• поддерживающая	30 – 50	4 – 7	30 – 50	4 – 7
	20 - 40	8 - 21	20 - 40	8 - 21
Кровоизлияние в шею и горло				
• начальная	30 – 50	1 – 3	30 – 50	1 – 3
• поддерживающая	10 - 20	4 - 7	10 - 20	4 - 7
ЖКТ кровотечение				
• начальная	30 – 50	1 – 3	30 – 50	1 – 3
• поддерживающая	10 - 20	4 - 7	10 - 20	4 - 7
Почечное кровотечение	20 - 40	3 - 5	15 - 30	3 - 5
Оперативное лечение				
• предоперационная	60 - 80	1 – 3	50 - 70	1 – 3
• постоперационная	30 - 40	4 – 6	30 - 40	4 – 6
	20 - 30	7 - 14	20 - 30	7 - 14
Кровотечение со слизистых полости рта				
• начальная	30 – 50	1	30 – 50	1
• поддерживающая	10 - 20	2 – 3 и более	10 - 20	2 – 3 и более

Ингибиторная форма гемофилии

Частота при тяжёлой и среднетяжёлой форме:

гемофилия А – от 10% до 33%

гемофилия В – от < 1% до 6%

Зависит от:

- генетических особенностей популяции
- характера проводимого лечения

Ингибиторная форма гемофилии: клинические особенности

Ингибиторная форма гемофилии:

- Применение «обычных» доз концентратов факторов свёртывания VIII (IX) не эффективно
- Постепенно нарастает выраженность и тяжесть гемосиндрома
- Значительно увеличивается риск развития опасных кровотечений и кровоизлияний
- Катастрофически ухудшается качество жизни

Ингибиторная форма гемофилии клиническая диагностика

Отсутствие или недостаточный эффект от обычных «адекватных» доз концентратов факторов свёртывания VIII или IX

Реакция на введение концентрата ф. IX

Ингибиторная форма гемофилии лабораторная характеристика

Активность ингибитора измеряется в единицах Бетезда (БЕ)

(1 БЕ блокирует 50% активности фактора VIII в плазме пациента)

По активности ингибитора различают:

Низко реагирующие пациенты – активность ингибитора никогда не превышала 5 БЕ.

Высоко реагирующие пациенты – активность ингибитора хотя бы раз поднималась выше 5 БЕ.

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

Высокие дозы концентратов фактора VIII:

- низко реагирующий ингибитор
- доза 20 – 40 МЕ/кг + 20 МЕ/ВЕ
- доза 70 – 140 МЕ/кг
- непрерывная инф. со скоростью 4 – 14 МЕ/кг час

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

«ФЕЙБА» фирма «Бакстер»

- Разовая доза: 50 – 100 МЕ/кг
- Суточная доза не более 200 МЕ/кг
- Интервал введения 12 часов (при использовании разовой дозы 100 МЕ/кг)
- Осложнения: возможны тромбозы

Ингибиторная форма гемофилии: остановка кровотечений

«НовоСэвен» НовоНордиск (Эптаког альфа)

- 90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до момента остановки кровотечения
- 270 мкг/кг разово
- Осложнения: возможны тромбозы

Протоколы индукции иммунной толерантности

Протоколы	Характеристики
Низкодозные	25 МЕ/кг каждый 2ой день в течение 1 – 12 месяцев. (В основном у низкорреагирующих пациентов)
Промежуточные	50 МЕ/кг ежедневно. Иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1 – 12 месяцев.
Высокодозные (Боннский прот.)	200 – 300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения. Длительность от нескольких месяцев до 3х лет.
Протокол Мальмо	В/в иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора более 10 БЕ), ф. VIII до 40 – 100% в плазме на протяжении 2 - 3 недель.