

# Гемофілія

С.В. Видиборець<sup>1</sup>, Ю.Ю. Дерпак<sup>1</sup>, Ю.Ю. Попович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Ужгородський національний університет

У статті викладено моделі сучасної гемостатичної терапії гемофілії, що базується на застосуванні як замісної терапії факторами згортання крові, так і інших гемостатичних препаратів. Наводяться схеми розрахунку дози гемостатичних препаратів, інтервали введення і тривалість лікування при найчастіших проявах геморагічного синдрому. Особливо розглядаються схеми лікування гемофілії в амбулаторних умовах і в стаціонарі.

**Ключові слова:** гемофілія, гемостатична терапія, фактори згортання крові, схеми лікування, геморагічний синдром.

Гемофілія – це спадкове захворювання системи гемостазу, що характеризується зниженням або порушенням синтезу факторів згортання крові VIII (гемофілія А), IX (гемофілія В), XI (гемофілія С) [12, 19]. Гемофілія успадковується за рецесивною ознакою, зчепленою зі статевію Х-хромосомою, причому успадковуються один й той самий тип гемофілії та однакова тяжкість захворювання. У загальній популяції хворих на гемофілію 30–40% випадків припадають на спорадичну гемофілію, обумовлену патологічною мутацією гена [4, 12].

Гемофілія, як найчастіша і найважча форма спадкових коагулопатій, не тільки відноситься до складних медичних проблем і має важливий соціальний аспект [5, 22, 25]. Хвороба призводить до ранньої втрати працездатності та інвалідизації більшості хворих, переважно ще у дитячому віці [1–3]. Хворі на гемофілію потребують значних фінансових витрат на постійну замісну трансфузійну терапію препаратами плазми крові при повторних кровотечах, а також створення особливих умов навчання і роботи [5, 7–9, 12]. Ураження опорно-рухового апарату є показанням до оперативного лікування та повноцінної реабілітації, а в разі інвалідизації хворі вимагають стороннього догляду [1–3].

Поширеність у світі гемофілії А становить 1 : 10000, гемофілії В – 1 : 30000–50000 жителів чоловічої статі [12, 23]. Що стосується гемофілії С, то у різних країнах і етнічних групах її поширеність неоднакова. Необхідно враховувати, що значна кількість осіб з дефіцитом фактора XI не виявляється і до статистики не включається, оскільки перебіг захворювання або безсимптомний, або з мінімальними геморагіями. Гемофілія С відрізняється від гемофілії А та гемофілії В відсутністю кровотеч у суглоби та м'язи і зустрічається як у чоловіків, так і у жінок. При гемофілії С ризик виникнення кровотеч не завжди залежить від рівня фактора і лікувальна тактика значно складніша, ніж при гемофілії А чи В. Тяжкий дефіцит фактора визначається при рівні його активності менше 15–20 одиниць у децилітрі.

У пацієнтів з частковим дефіцитом рівень фактора становить приблизно 20–60 од/дл. Приблизно у 30–50% пацієнтів з частковим дефіцитом зустрічаються значні кровотечі, але наперед ідентифікувати таких пацієнтів досить важко. У більшості пацієнтів з частковим дефіцитом відсутні спонтанні кровотечі, проте існує великий ризик виникнення кровотеч після хірургічних втручань чи травм. До того ж у дітей до 6-місячного віку спостерігаються низькі рівні XI фактора. Після 6 міс життя рівень XI фактора не змінюється з віком. Найчастіше кровотечі при дефіциті XI фактора виникають після хірургічних втручань чи травм у тих дітях, де знаходяться слизові оболонки, в яких спостерігається висока

фібринолітична активність (сечостатеви тракт, ротова порожнина – після видалення зубів чи тонзилектомії). Захворювання частіше виявляють у євреїв-ашкеназі частіше, ніж в інших етнічних групах [10, 12, 13, 14].

В Європі поширеність гемофілії А і В становить 13–18 випадків на 100 тис. мешканців. Виходячи із середньоєвропейського показника, в Україні розрахункова кількість хворих на гемофілію має бути близько 3 тис. осіб. Однак реально зафіксувати захворюваність на гемофілію в Україні та її поширеність оцінити неможливо через відсутність єдиного державного реєстру пацієнтів [7, 9, 10, 19, 23].

В Україні, за даними ДУ «Інститут патології крові і трансфузійної медицини НАМН України», станом на початок 2017 року на диспансерному обліку перебувало 1045 хворих на гемофілії та хворобу Віллебранда, а поширеність становила 3,49 на 100 тис. мешканців [18]. За іншими даними, в Україні зафіксовано 2569 хворих на гемофілію та хворобу Віллебранда, з них 667 (27%) – діти [11].

Знання рівня дефіцитного фактора необхідне для призначення адекватних доз при лікуванні геморагічних проявів препаратами плазми крові: очищеним фактором VIII, IX, криопреципітатом або свіжозамороженою плазмою (СЗП), у середньому з розрахунку 20–30 мг/кг маси тіла [4, 6, 24]. На жаль, у практичній діяльності лікарі визначають ступінь важкості захворювання за частотою звертань хворих на спадкові коагулопатії з приводу кровотечі чи крововиливу. Окрім того, слід зазначити, що забезпеченість препаратами концентратів факторів згортання крові у нашій державі наразі є недостатньою (порівняно з рекомендованими Радою Європи (грудень, 2017) – 4 МО для фактора VIII, 0,5 МО для фактора IX [8, 9]), хоча нами ще 10 років тому було наведено фармакоекономічне обґрунтування потреби кількості концентратів факторів згортання крові для лікування гемофілії А в Україні [25]. Аналогічні обґрунтування з ретельним клініко-економічним аналізом різних стратегій лікування гемофілії А почали з'являтися і останнім часом [5].

Внаслідок розвитку клінічних ускладнень (повторні кровотечі у внутрішні органи і тканини, крововиливи у суглоби, гемофілічні артропатії, псевдопухлини тощо) хворі на спадкові коагулопатії – це важкі хворі, які інвалідизуються практично з дитинства [6, 12, 19]. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства фінансів України від 08.11.2001 року № 454/471/516 «Про затвердження Переліку медичних показань, що дають право на одержання державної соціальної допомоги на дітей-інвалідів віком до 16 років» усім дітям з діагнозом гемофілії, хвороби Віллебранда призначається група – інвалід з дитинства.

Близько 70% хворих страждають від тяжких і середньотяжких форм перебігу гемофілії, за яких ураження опорно-рухового апарату мають прогресуючий характер і є основною причиною ранньої інвалідизації хворих [1–3].

Наразі картовано гени, що контролюють синтез факторів VIII або IX і відповідальні за розвиток гемофілії. Ген, що кодує синтез фактора VIII (186 тис. пар нуклеотидів), розташований на довгому плечі Х-хромосоми у локусі Xq 28, складається з 26 екзонів і 25 інтронів і містить 2332 амінокислоти. Ген фактора IX (34 тис. пар нуклеотидів) розташований у

локусі Хq 27 довгого плеча Х-хромосоми та складається з 8 екзонів [12].

З огляду на зміни, що відбуватимуться у зв'язку з реформуванням первинної ланки надання медичної допомоги, цілком очевидно, що на сімейних лікарів буде покладено як домашнє, так і профілактичне лікування гемофілії, а з часом проблема даного захворювання буде ще актуальнішою для сімейної медицини.

### Клінічна картина

Найхарактернішим і найспецифічнішим симптомом гемофілії є крововиливи до крупних суглобів – гемартрози [1–3]. Відзначаються часті внутрішньом'язові та заочеревинні гематоми, тривалі кровотечі внаслідок травм, видалення зубів, операцій. Рідше трапляються крововиливи до органів черевної порожнини, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, внутрішньочерепні геморагії.

Гемартрози великих суглобів виникають тим раніше, що тяжче форма гемофілії. Із загальної кількості крововиливів гемартрози становлять 70–80%, гематоми – 10–20%, крововиливи до центральної нервової системи – менше від 5%, гематурія – 14–20%, шлунково-кишкові крововиливи – близько 8%.

Гемартроз – найчастіший і найспецифічніший прояв гемофілії. Найчастіше перші гемартрози виникають у віці 1–8 років і є наслідком травми. Гострий гемартроз супроводжується больовим синдромом, обумовленим підвищенням внутрішньосудинного тиску. Суглоб збільшено в об'ємі, шкіра над ним гіперемована та гаряча на дотик. За великих крововиливів може виявлятися флуктуація. Якщо гемартроз виникає після травми, слід виключити додаткові пошкодження (внутрішньосуглобовий перелом, відрив виростка, защемлення тканин).

Перебіг гемофілії артропатії включає три фази:

- гострий крововилив до порожнини суглоба, виражений больовий синдром, обмеження рухів, на рентгенограмах кісткові зміни не виявляються;
- синовіт, патологічні зміни синовіальної оболонки, суглобового хряща;
- формування деформуючого остеоартрозу та контрактур.

За тяжкої форми гемофілії більшість гемартрозів не пов'язано з фізичними навантаженнями та травмами, а виникають самочинно. За гемофілії середньої тяжкості гемартрози виникають зазвичай після травми, але можуть розвиватися й спонтанно. За легкої форми гемофілії гемартрози зазвичай розвиваються на тлі серйозних забоїв і травм. Рецидивуючі гемартрози викликають хронічний синовіт і хронічні геморагічно-деструктивні остеоартрози.

На стадії синовіту синовіальна оболонка гіпертрофується і стає основним джерелом крововиливу до суглоба. За гострого синовіту гемартрози можуть виникати один за одним попри трасфузії дефіцитних чинників, що пов'язано із запальним процесом у синовіальній оболонці. При цьому у хворих часто (4–5 разів на місяць) виникає сильний біль, що має нетривалий характер. За хронічного синовіту біль у суглобі може бути відсутнім, оскільки зруйновано капсулу суглоба, але суглоб залишається постійно збільшеним в об'ємі.

Деформуючий остеоартроз формується у хворих на пізніх стадіях патологічного процесу, коли відбувається фіброзне переродження синовіальної оболонки. Ексудат у суглобі більше не накопичується. Загострення гемартрозів трапляються рідше, рухливість у суглобі прогресивно зменшується. У малорухливих колінних суглобах крововиливи у вигляді окремих, оточених фіброзною капсулою кіст, локалізуються у верхньому та бічних заворотах, у ділянці міжвиросткової ямки, а іноді і у товщі гіпертрофованої капсули. Кістозні зміни призводять до пошкодження кісткових структур та подальшому прогресуванню патологічного процесу.

На підставі клініко-рентгенологічних даних геморагічно-деструктивні остеоартрози розподіляють на V стадій.

I (рання) стадія – характеризується збільшенням об'єму суглоба, розширенням суглобової щілини за рахунок крововиливу. Рентгенологічно можуть виявлятися потовщення та ущільнення суглобової капсули, помірний остеопороз. Функцію суглоба за відсутності крововиливу у «холодний» період не порушено.

II стадія – характеризується помірним звуженням суглобової щілини без порушення конгруентності суглобових поверхонь. Наростають ознаки остеопорозу. З'являється субхондральний склероз. Відбувається подальше ущільнення периартикулярної тканини.

III стадія – характеризується появою крайових узур, деструкцією хрящової тканини з утворенням кіст. Остеопороз більш виражений. Суглобову щілину звужено, місцями порушено конгруентність суглобових поверхонь. У колінному суглобі відбувається характерна зміна надколінника – квадратна форма його нижнього полюсу та збільшення передньозаднього розміру. Функцію суглоба помірно знижено, незначно обмежено рухи, є атрофія м'язів.

IV стадія – суглоби різко деформовано, суглобові поверхні сплюснено, епіфізи розширено за рахунок гіперостозів, діяфізи зменшено, суглобову щілину різко звужено. Внутрішньосуглобові хрящі зруйновано. Виражено атрофію м'язів. Обсяг рухів значно обмежено. Відзначається внутрішньосуглобова крепітація під час руху. Функцію суглоба значно порушено.

V стадія – характеризується цілковитою втратою функції суглоба. Суглобова щілина погано контурується на рентгенограмі, часто її зарощено сполучною тканиною. Виражено склероз субхондральних відділів кістки, приєднано значну узурпацію та кістоз епіфізів. Відбувається формування кісткового анкілозу.

Деформуючі остеоартрози справляють вплив на динаміку всього опорно-рухового апарату: відбуваються зміни постави хворого, викривлення хребта і таза, розвиваються гіпотрофії м'язів та остеопороз. Тривала неправильна постава стопи сприяє вальгусній деформації колінного суглоба та утворенню сталої контрактури у скоковому суглобі за типом «кінської стопи».

У разі використання милиць відзначаються крововиливи до суглобів верхніх кінцівок. Глибокі зміни кістково-суглобової системи обумовлюють настання інвалідності вже у дитячому віці.

Вторинний ревматоїдний синдром (синдром Баркагана-Єгорової) нашаровується на попередні гемартрози, відбуваються властиві гемофілії деструктивні процеси у суглобах. Цей синдром супроводжується хронічним запальним процесом у дрібних суглобах кистей і стоп з наступною їх деформацією. Відзначається скованість, персистуючий біль у суглобах. У більшості хворих синдром проявляється у віці понад 14 років. Із віком тяжкість ураження суглобів прогресує, що призводить до обмеження рухової функції, формуванню контрактур та анкілозів.

У перші роки життя часто трапляються кровотечі зі слизових оболонок ротової порожнини, носові кровотечі, синці на шкірі. Тяжкий перебіг діатезу відзначається у періоди або невдовзі після перенесених інфекційних захворювань. Найімовірнішим пусковим механізмом кровотечі на тлі інфекції є порушення проникності судин. Внаслідок цього з'являються самочинні кровотечі діapedезного типу [12, 17, 19].

Гематоми – крововиливи до м'яких тканин, які найчастіше локалізуються у ділянці м'язів, що несуть на собі найбільше статичне навантаження (здухвинно-поперековий, чотириголовий м'яз стегна, триголовий м'яз гомілки). Обширні гематоми можуть досягати значних розмірів, викликати ане-

мію у хворого. Крім того, великі гематоми супроводжуються компресією оточуючих тканин. Гематоми, що тиснуть на нервові стовбури або м'язи, викликають порушення чутливості, атрофію м'язів і контрактури.

Можливі патологічні переломи довгих трубчастих кісток внаслідок атрофічних і кістозних змін, які також супроводжуються простяжними гематомами, що розшаровуються. За крововиливів у ділянку здухвинного м'язу формується згинальна контрактура стегна. Простяжні крововиливи до м'яких тканин підщелепної ділянки, шиї, зива та глотки створюють небезпеку стенозування верхніх дихальних шляхів та аспіксії.

За адекватного інтенсивного лікування гематоми цілком розсмоктуються у більшості хворих. В окремих випадках гематоми можуть трансформуватися у «гемофілічні псевдопухлини». У цих випадках проводиться хірургічне лікування.

Гематурія може виникати спонтанно або у зв'язку з травмами поперекової ділянки. Гематурія може супроводжуватися дизурічними проявами, нападами ниркової кольки, обумовленими утворенням згустків крові у сечовивідних шляхах. На підставі дослідження нирок у хворих на гемофілію можна знайти такі нефрологічні порушення, як нирковий капілярний некроз, гідронефроз, пієлонефрит. Макрогематурія у хворих на гемофілію обумовлена наявністю конкрементів у сечовому міхурі, пієлоекстазію, гідронефрозом. Проте не завжди вдається знайти причину гематурії. Вона може бути іноді єдиним симптомом початкової стадії гідронефрозу, виникаючи внаслідок раптового та швидкого зниження внутрішньомискового тиску. Надто тяжко гематурія перебігає у хворих з інгібіторною формою гемофілії. Діагностика причин гематурії у хворих на гемофілію дозволяє визначити тактику подальшої терапії, як консервативної, так і оперативної [4, 12, 21].

Шлунково-кишкові кровотечі у хворих на гемофілію не є переважною формою кровоточивості. Профузні шлунково-кишкові кровотечі у разі гемофілії бувають спонтанними, можуть бути викликаними вживанням ацетилсаліцилової кислоти, інших нестероїдних протизапальних засобів. Крім того, джерелом кровотечі є латентні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, а також ерозійні гастрити, гемороїдальні вузли.

Крововиливи до брижі та сальника можуть імітувати гостре хірургічне захворювання органів черевної порожнини (гострий апендицит, кишкова непрохідність тощо).

Крововиливи до головного та спинного мозку та їх оболонки за гемофілії виникають через травму. В окремих випадках причиною таких крововиливів може бути гіпертонічний криз або вживання препаратів, що значно порушують гемостатичну функцію тромбоцитів (ацетилсаліцилова кислота, бутадіон тощо).

Поява осередкової симптоматики у хворого на гемофілію, який зазнав травми голови, вимагає термінового призначення антигемофілічних препаратів, подальшого лікування в умовах стаціонару під наглядом невропатолога. Будь-який хворий на гемофілію із симптоматикою, що свідчить про можливий крововилив до головного або спинного мозку, включаючи сонливість або незвичайний головний біль, потребує термінової госпіталізації.

У хворих на гемофілію можуть спостерігатися тривалі кровотечі внаслідок травм або операцій. Найнебезпечнішими є рвані рани. Кровотечі після пошкодження м'яких тканин часто виникають не одразу, а через деякий час (1–5 год). Усі хірургічні втручання у хворих на гемофілію, включаючи діагностичні інвазійні процедури (пункційна біопсія), проводяться із застосуванням гемостатичної терапії препаратами зсідання VIII або IX. Видалення до трьох зубів, окрім молярів, проводиться в амбулаторних умовах на тлі гемостатичної терапії. Множинне або технічно складне видалення зубів

здійснюється у стаціонарних умовах. У хворих на гемофілію, ускладнену наявністю інгібіторів, видалення зубів проводиться в умовах стаціонару, одночасно видаляється щонайбільше один зуб. У зв'язку з підвищеним ризиком будь-якої місцевої анестезії рекомендовано застосування загальної анестезії [4, 12, 21].

Підозра на гемофілію та необхідність її діагностики виникає за будь-якої тривалої кровотечі, незалежно від її локалізації (з пуповини та через кефалогематоми у новонароджених, через видалення зубів та оперативних втручань у дорослих).

Діагноз гемофілії встановлюється на підставі відповідних клінічних проявів, генеалогічних даних, результатів дослідження показників гемостазу: подовження активованого часткового (парціального) тромбoplastинового часу (АЧТЧ); зниження прокоагулянтної активності чинників зсідання VIII або IX нижче від 50%.

#### Класифікація гемофілії (МКБ-10):

- Код D66. Спадковий дефіцит фактора VIII (Гемофілія А).
- Код D67. Спадковий дефіцит фактора IX (Гемофілія В).

Активність факторів VIII і IX варіює у загальній популяції від 50 до 200%. Тяжкість клінічного перебігу захворювання на гемофілію залежить від рівня фактора VIII або IX у крові, що дозволяє класифікувати захворювання наступним чином:

**Тяжка форма** – рівень фактора до 1%. Геморагічний синдром проявляється у ранньому дитячому віці та характеризується частими післятравматичними та спонтанними крововиливами до суглобів, м'язів, внутрішніх органів. У деяких хворих одразу після народження відзначають кефалогематому, мелену, тривалу кровотечу з пуповини. У подальшому – тривалі відстрочені кровотечі у ході прорізування та зміни молочних зубів.

**Середньотяжка форма** – рівень фактора від 1 до 5%. Характеризується проявом хвороби у дошкільному віці (4–6 років) і пізніше, з помірно вираженим геморагічним синдромом, із крововиливами до суглобів, м'язів, гематурією. Усі перераховані симптоми спостерігаються значно рідше, ніж за тяжкої форми. Загострення геморагічного діатезу відзначаються від 2 до 3 разів на рік.

**Легка форма** – рівень фактора понад 5%. Відзначається рідкими та менш інтенсивними кровотечами. Клінічна симптоматика проявляється у шкільному віці, після травми або операції.

Поява інгібіторів фактора VIII або IX зсідання – одне з найтяжчих ускладнень замісної терапії у хворих на гемофілію. Під дією інгібітору екзогенний фактор VIII швидко втрачає прокоагулянтну активність, стимулює додаткову продукцію антитіл – підвищується титр і активність інгібітору у циркулюючій крові. Кровотеча набуває неконтрольованого характеру.

Антитіла до фактора VIII виявляють значно частіше (10–35%), ніж до фактора IX (3–5%). Вони виникають переважно у дитячому віці (3–6 років). Надалі ймовірність виникнення інгібіторів значно зменшується.

Утворення інгібіторів даних факторів згортання, можливо, обумовлено існуванням генетичного поліморфізму нормального антигемофілічного чинника та наявністю у хворого імунореактивної, біологічно дефектної молекули. Наявність інгібітору викликає певну інверсію у перебігу захворювання, поглиблюючи його тяжкість. Важлива роль у цьому належить малій ефективності гемостатичної терапії [4, 19, 20, 21].

Інгібітори чинників згортання крові виникають не лише у хворих на гемофілію. Вони можуть утворюватися у людей, які раніше не мали проявів геморагічного діатезу. Частіше їх виявляють в осіб зрілого віку, включаючи вагітних, у людей похилого віку без очевидних захворювань або у пацієнтів із різними імунними захворюваннями, такими, як системний

червоної вовчак, ревматоїдний артрит, регіональний ентерит тощо. Етіологія їх розвитку залишається неясною [16].

Природа та ступінь кровоточивості відрізняються у пацієнтів із набутою та вродженою формами гемофілії. У хворих із вродженим геморагічним діатезом відзначають переважно крововиливи до суглобів, м'язів та інших м'яких тканин. Навпаки, у хворих із спонтанно виниклим інгібітором гемартрози фіксують зрідка, характерною є поява спонтанних гематом, тяжкої гематурії, ретрофарингеальних і ретроперитонеальних гематом, крововиливів до мозку.

Принципи лікування хворих із вродженою гемофілією, ускладненою інгібітором, та аутоімунною гемофілією не різняться між собою, але принципово відрізняються від таких для класичної гемофілії без інгібітору [5, 12, 14, 20].

Організацією надання допомоги хворим на гемофілію наразі опікуються лікарі-гематологи (у перспективі і сімейні лікарі).

**Амбулаторно-поліклінічна допомога** включає виявлення, діагностику, лікування та наступне диспансерне спостереження пацієнтів, а також медико-генетичне консультування щодо попередження нових випадків захворювання у родинах хворих. Внутрішньовенне введення факторів згортання крові VIII або IX здійснюється в амбулаторно-поліклінічних закладах медичними робітниками, спеціалістами швидкої допомоги, а в домашніх умовах – самим пацієнтом або іншими особами після навчання хворого та його батьків (законних представників).

**Стационарне лікування** хворих на гемофілію здійснюється у хірургічних спеціалізованих ортопедичних відділеннях гематологічних центрів і багатопрофільних лікарень, а також у профільних відділеннях лікувально-профілактичних закладів залежно від виду клінічних проявів гемофілії.

**Термінова госпіталізація** хворих із крововиливами до життєво важливих органів (травми голови, крововиливи до головного та спинного мозку, травми у ділянках голови, ший, шлунково-кишкової кровотечі, заочеревинні гематоми, масивна гематурія, гостра хірургічна патологія: гострий апендицит, проривна виразка, перитоніт, розрив селезінки тощо) здійснюється у профільних відділеннях лікувальних закладів, які мають можливість консультації гематолога, проведення замісної терапії та необхідних досліджень.

Інструментальні методи дослідження проводяться у разі забезпечення рівня факторів згортання крові VIII або IX у хворого щонайменше 50%.

**Стационарне планове лікування** включає реконструктивно-відновлювальні операції, ортопедичну та хірургічну реабілітацію хворих із рецидивуючими гемартрозами та тяжкою артропатією, лікування інгібіторних форм гемофілії.

**Оперативне лікування суглобів.** Найчастіше у хворих на гемофілію проводять синовектомію, коригуючу остеотомію та тотальне ендопротезування колінного, стегнового та інших суглобів. Показанням для проведення синовектомії (відкритої, артроскопічної) є II–III стадії артропатії, для яких характерні виражені ознаки руйнування хрящів, крайова деструкція суглобових поверхонь. Показанням до коригуючої остеотомії є наявність контрактур, вальгусної та варусної деформації. Тотальне ендопротезування показане за наявності болю під час статичного навантаження та рухів, обумовлених незворотними деформуючими змінами у суглобах, а також у разі патологічних переломів [1–3].

**Гемостатична терапія** призначається хворому на гемофілію після встановлення діагнозу та за наявності геморагічних проявів (за виключенням профілактичного лікування). Основним принципом лікування хворих на гемофілію є проведення вчасної адекватної замісної гемостатичної терапії факторами згортання крові VIII і IX (плазматичними та реткомбінантними) (рівень переконливості доказів А), що до-

зволяє поповнити дефіцит фактора у плазмі до необхідного рівня.

Формула розрахунку разової дози препарату для гемофілії А:

– за тяжкої форми –  $X = M \times L \times 0,5$ ;

– за середньої тяжкості та легкої форми –  $X = M \times (L - P) \times 0,5$ .

Формула розрахунку разової дози препарату для гемофілії В:

– за тяжкої форми –  $X = M \times L \times 1,2$ ;

– за середньої тяжкості та легкої форми –  $X = M \times (L - P) \times 1,2$ ,

де X – доза фактора згортання крові для одноразового введення (МО),

M – маса тіла хворого (кг),

L – відсоток бажаного рівня фактора згортання у плазмі пацієнта,

P – вихідний рівень фактора згортання у хворого перед введенням препарату.

При цьому треба враховувати, що 1 МО фактора VIII, введеного на 1 кг маси тіла хворого, підвищує вміст фактора VIII у плазмі хворого на 1,5–2%, а 1 МО фактора IX підвищує вміст фактора IX на 0,8%.

За легкої форми гемофілії А ефективним є застосування десмопресину переважно у формі внутрішньовенних і підшкірних ін'єкцій (рівень переконливості доказів В).

Використання кріопреципітату вкрай обмежено через незначну концентрацію фактора згортання VIII у препараті, що не дозволяє досягти необхідного рівня гемостазу, надійної вірусної інактивації та забезпечити попередження можливих посттрансфузійних реакцій (рівень переконливості доказів D), воно можливе лише в умовах трансфузіологічного кабінету медичного закладу. Кріопреципітат не повинен використовуватися для профілактичного та домашнього лікування (рівень переконливості доказів E).

Останні роки ознаменувалися появою принципово нових, інноваційних препаратів для лікування інгібіторних форм гемофілії А [4, 7, 12, 19, 24]. Україна стала десятою країною у світі, де для медичного застосування зареєстрований препарат еміцизумаб – повністю людське моноклональне антитіло, що зв'язує у крові хворого дві мішені – фактори IX і X, завдяки чому виконується функція VIII фактора згортання, і що немало важливо, препарат вводять підшкірно один раз на тиждень. В умовах обмеженого фінансування галузі «недоліком» препарату є його висока вартість, але цілком очевидно, що в перспективі він стане препаратом вибору при домашньому лікуванні гемофілії А [14].

**Санаторно-курортне лікування** ускладнень гемофілії дозволяє значною мірою призупинити, а іноді і попередити процес інвалідації пацієнтів (рівень переконливості доказів B). Конкретні його види мають призначатися спільно гематологом і фізіотерапевтом. В окремих випадках фізіотерапевтичні процедури проводяться під прикриттям гемостатичних препаратів. Для укріплення м'язової системи показані також лікувальна фізкультура, масаж, плавання [12].

**Домашнє лікування.** Хворі з тяжкою або середньотяжкою формами гемофілії після навчання та інструктажу у лікаря-гематолога навчаються розпізнавати ранні ознаки кровотечі і вводити необхідну кількість концентратів чинників зсідання у домашніх умовах або протиінгібіторні препарати для купірування крововиливу, що вже виник. Може проводитись як профілактичне лікування, так і терапія за фактом виникнення кровотечі.

Домашнє лікування є найефективнішим, бо значно скорочується проміжок часу між виникненням крововиливу та початком його лікування, що для хворого на гемофілію відіграє вирішальну роль (рівень переконливості доказів A). Домашнє лікування дозволяє скоротити як тривалість лікування, так і кількість антигемофільного препарату, що вводиться. Проведення такого лікування значно поліпшує якість життя хворих [4, 19].

**Профілактичне лікування** полягає у внутрішньовенному введенні концентратів факторів згортання крові для попередження кровотеч [17].

**Мета профілактики:** перевести тяжку форму гемофілії у середньотяжку, досягаючи мінімального рівня дефіцитного фактора >2%, а в деяких випадках і в легку (>5%). Це дозволить попередити розвиток гемофілії артропатії, зменшити частоту загострень і ризик розвитку тяжких ускладнень (рівень переконливості доказів В).

Види профілактики: первинна, вторинна.

**Первинна профілактика** – тривале лікування, що застосовується у хворих із тяжкою формою гемофілії А або В. Вона може починатися у віці від 1 до 2 років, до прояву клінічних симптомів захворювання (первинна профілактика, детермінована віком) або незалежно від віку у хворих, які мають щонайбільше один суглобовий крововилив (первинна профілактика, детермінована першою кровотечею).

При **вторинній профілактиці** тривале лікування проводиться в усіх випадках, коли не дотримуються умови для первинної профілактики [12, 17].

Забезпечення гемостазу за інгібіторної форми гемофілії проводиться антиінгібіторними препаратами (одним із вказаних) незалежно від титру інгібітору:

- ептаког-альфа (активований) (рівень переконливості доказів А);
- фактори згортання крові II, VII, IX, X у комбінації (рівень переконливості доказів А);
- фактори згортання крові II, IX, X у комбінації за кровотеч, що не загрожують життю хворого (рівень переконливості доказів В).

Одноразове застосування зазначених препаратів неприпустимо через імовірність розвитку тромботичних усклад-

нень (рівень переконливості доказів Е). Припустимо застосування факторів згортання крові II, VII, IX, X у комбінації та факторів згортання крові II, IX, X у комбінації не раніше, ніж через 4 год після ін'єкції ептаког-альфа (активований) (рівень переконливості доказів В). Призначення ептаког-альфа (активований) можливо лише через 48 год після застосування факторів зсідання крові II, VII, IX, X у комбінації та факторів згортання крові II, IX, X у комбінації (рівень переконливості доказів В).

Для елімінації інгібітору фактора VIII може бути використана терапія індукції імунної толерантності. Її основою є щоденне введення фактора згортання крові VIII у концентраті, що перевищує блокуючу здатність інгібітору (100–200 МО/кг щодоби залежно від титру інгібітору). Фактор VIII, виконуючи функцію антигену, провокує ріст титру інгібітору аж до розвитку толерантності, тобто зменшення титру та подальшого зникнення інгібітору. Терапія є безперервною та триває у середньому від 10 до 18 міс (рівень переконливості доказів В) [19, 20].

## ВИСНОВКИ

Гемофілія є тяжким захворюванням. Організація з надання медичної допомоги в Україні не відповідає сучасним світовим стандартам [4, 10, 11, 20, 21, 23, 25]. Доцільно впровадити профілактичне лікування у хворих на гемофілію (виділивши пріоритетні групи – діти з важкими формами гемофілії), проводити лікування хворих «на дому», створивши регіональні Центри гемофілії та інших коагулопатій і окреслити їх завдання, структуру, обов'язки та права, передбачити відповідне фінансування та матеріальне забезпечення. Особливо стоїть питання професійно-медичної реабілітації, а також санаторно-курортного лікування хворих на гемофілію з інвалідністю.

## Гемофилия

**С.В. Выдыборец, Ю.Ю. Дерпак, Ю.Ю. Попович**

В статье приведены алгоритмы современной гемостатической терапии гемофилии, основанной на применении как замещающей терапии факторами свертывания крови, так и других гемостатических препаратов. Приведены схемы расчета дозы гемостатических препаратов, интервалы введения и продолжительность лечения при наиболее часто встречающихся проявлениях геморрагического синдрома. Отдельно рассмотрены схемы лечения болезни в амбулаторных условиях и в стационаре.

**Ключевые слова:** гемофилия, гемостатическая терапия, факторы свертывания крови, схемы лечения, геморрагический синдром.

## Hemophilia

**S.V. Vydyborets, Yu. Yu. Derpak, Yu. Yu. Popovich**

Algorithms of hemostatic therapy of hemophilia disease are presented. The treatment is based on substitute therapy by blood clotting factors and other hemostatic drugs. Schemes for calculation of the hemostatic drug doses, intervals between the doses, and duration of treatment for the most incident manifestations of the hemorrhagic syndrome are presented. Protocols of hemophilia disease treatment in an outpatient setting and in hospital are discussed.

**Key words:** hemophilia, hemostatic therapy, blood clotting factors, treatment protocols, hemorrhagic syndrome.

## Сведения об авторах

**Выдыборец Станислав Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

**Дерпак Юрий Юрьевич** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

**Попович Юрий Юрьевич** – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (063) 654-67-89

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Averjanov E., Semenjak V., Rybakov A. Issledovanije effektivnosti preparata BioKlot A u pazientov s gemofiliej A s gemartrozami krupnyh sustavov [The study of the effectiveness of blood clotting factor VIII, BioClot A in patient with hemophilia A complicated with hemarthrosis in major joints]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, 2015, no. 3(03), pp. 105–111.
2. Averjanov E.V. Meaning of aspirate analysis for differential diagnostics of chronic blood-induced synovitis of knee-joint at hemophilic patients. *Gematologija i perelivanije krvi*, 2012, no. 36, pp. 9–13.
3. Averjanov E.V., Semeniaka V.I. A comparative analysis of some blood count parameters at hemophilic patients with different disease severity. *Gematologija i perelivanije krvi*, 2012, no. 36, pp. 14–19.
4. Berntorp E. Modern haemophilia care / E. Berntorp, A.D. Shapiro // *Lancet*. 2012, vol. 379, no.9824, pp. 1447–1456.
5. Bezditko N. Clinical and economic analysis of different strategies for the treatment of hemophilia A / N. Bezditko, O. Stasyshyn // *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 830–841.
6. Blat Y. A renaissance for the contact system in blood coagulation? / Y. Blat, D. Seiffert // *Thromb. Haemost.* 2008, vol. 99, no. 3, pp. 457–460.
7. Bolton-Maggs P.H. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation / Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A., Parapia L.A., Wilde J.T., Williams M.D. // *Haemophilia*. 2004, vol. 10, no. 5, pp. 593–628.
8. Council of Europe. Resolution CM/Res (2017) 43 on principles concerning haemophilia therapies (replacing resolution CM/Res (2015) 3).
9. Giangrande P.L.F. Kreuth IV: European consensus proposals for treat-

- ment of haemophilia with coagulation factor concentrates / P.L.F. Giangrande [et al.] // Haemophilia, 2017, vol.23, pp. 370–375.
10. Gomez K. Factor XI deficiency / K. Gomez, P. Bolton-Maggs // Haemophilia. 2008, vol. 14, no. 6, pp. 1183–1189.
11. Hemophilia. Situational analysis of problems in Ukraine. Quantitative research of the international research of the international research Agency IFAK Institute of Gmnh&Co. Available at: [http://www.ifak.com.ua/ru/news/gemofilija\\_analiz\\_problematyki\\_v\\_ukraine1](http://www.ifak.com.ua/ru/news/gemofilija_analiz_problematyki_v_ukraine1) (access 13.06.18).
12. Hemofilija: navchal'nyj posibnyk / Moroz G.I., Vydobrets S.V., Gaidukova S.M. [et al.]. – Kyiv: NMAPO, 2011. – 165 p.
13. Imanaka Y. Identification and characterization of mutations in factor XI gene of non-Jewish factor XI deficient patients / Imanaka Y., McVey J.H., Nichimura T. et al. // Thromb Haemost. 1993, vol. 69, pp. 752–760.
14. Information: OOO "Rosh Ukraina" soobschaet o registrazii v Ukrainie prinzipial'no novogo, innovazionnogo ghtgfhfnf Gemlibra (emicizumab) dlja lechenija ingibitornoj formy hemofilii A u vzroslyh i detej. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2018, vol. 4, no. 4, pp. 447–448.
15. Kadir R.A. Screening for factor XI deficiency amongst pregnant women of Ashkenasi Jewis origin / R.A. Kadir, C.E. Kingman, C. Chi et al. // Haemophilia. – 2006, vol.12, no. 6, pp. 625–628.
16. Moroz G., Vydobrets S.V. Nabuta hemofilija – vid diagnostyky do likuvannja [Acquired hemophilia – from diagnosis to treatment]. Ukrains'kij zhurnal gematologii ta transfusiologii. 2012, no. 2(17), pp. 35–44.
17. Moroz G.I., Vydobrets S.V., Gaidukova S.M. Prophylactic treatment of hemophilia: problems and prospects of introduction in Ukraine. Ukrains'kij zhurnal gematologii ta transfusiologii. 2009, no. 3(9), pp. 35–38.
18. Novak V.L., Masljak Z.V., Buzerak N.F. [et al.]. Pokaznyky dijal'nosti gematologichnoji sluzby Ukrainy v 2016 rozi [Indicators of hematological service of Ukraine in 2016]. Lviv, 2017. – 42 p.
19. Srivastava A. Guidelines for the management of hemophilia / A. Srivastava, A.K. Brewer, E.P. Mauser-Bunschoten [et al.] // Haemophilia. 2013, vol.19, no.1, pp. e1–e47.
20. Stasyshyn A.V. Hemophilia, aggravated by the inhibitor / In: Molecular pathology in proteins // Edit. D.I. Zabolotny. – New York: Nova Science Publishers, Inc. – 2009. – 191 p.
21. Unifikovanyj klinichnyj protokol erstrennoj medychnoj dopomogy. Gemofilija. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2014 roku № 34 [Unified clinical protocol of emergency medical care. Hemophilia. Order of Ministry of health of Ukraine from 15.01.2014 no.34].
22. Uss A. Optimizatsija okazanija gematologicheskoi pomozhi vzrosloму nasele-niju Respubliki Belarus' [Optimization of rendering hematological assistance to the adult population of the Republic of Belarus]. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 637–646.
23. Vil'chevskaia E. Hemophilia v Ukrainie. Situazionnyi analiz, ishodja iz neudovletvorenyh potrebnostej pacientov // Hematology. Transfusiology. Estern Europa, 2018, vol.4, no.4, pp. 456–465.
24. Vydobrets S.V. Industrija preparatov plasmy krovi [Industry of blood plasma preparations]. Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 227–255.
25. Vydobrets S.V., Moroz G.I., Gaidukova S.M., Sergienko O.V. Pharmacoecconomics of treatment of an hemophilia A. Ukrains'kij zhurnal gematologii ta transfusiologii. 2009, no. 6(9), pp. 26–33.

*Статья поступила в редакцию 23.11.2018*