

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ ПОГЛЯД ФАХІВЦЯ

И.Р. Гартовская, к.м.н., кафедра гематологии и трансфузиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Гемофилия. Актуальные вопросы диагностики и лечения

Вопросы профилактики и лечения лиц с гемофилией, как и необходимости обеспечения высокого качества их жизни, чаще всего в нашем обществе поднимаются самими пациентами и членами их семей. Гемофилия – это нарушение свертываемости крови, которое может привести к повреждению суставов, тяжелой инвалидизации и даже фатальным кровотечениям, но при проведении адекватной заместительной терапии больные гемофилией могут жить полноценной жизнью.

Ранее считали, что гемофилия – это однородное заболевание. Однако исследования, проведенные в 50-е гг. XX в., показали, что имеется, по крайней мере, две формы заболевания. Гемофилия А – классическая гемофилия – вызвана дефицитом фактора свертывания крови VIII, известного также как антигемофильный фактор, или антигемофильного глобулина. Другая форма – гемофилия В – связана с дефицитом фактора IX.

Гены, ответственные за синтез факторов свертывания VIII и IX, расположены в X-хромосоме и наследуются как рецессивный признак. По правилам наследования заболевания, сцепленного с X-хромосомой, гемофилия передается женщинами, а болеют ей мужчины. Распространенность гемофилии А (по данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) составляет 1:10 000 мужского населения, гемофилии В – 1:50 000. В Украине зарегистрировано 2018 пациентов с гемофилией А, В и болезнью Виллебранда. Это несколько ниже средних показателей ВОЗ, что, возможно, связано с недостаточным уровнем лабораторной базы учреждений здравоохранения.

Диагностика

Наиболее часто диагноз гемофилии устанавливается в раннем детском возрасте, когда ребенок начинает ходить. Средний возраст, при котором диагностируется тяжелая форма гемофилии, составляет 9 мес; при среднетяжелых формах – 22 мес. Легкие формы гемофилии диагностируют в более позднем возрасте, иногда после удаления зубов или других инвазивных вмешательств. Скрининговым тестом для выявления нарушений свертывающей системы служит время свертывания. При значительном удлинении этого показателя проводятся исследования уровня факторов в крови, что и является основанием для установления диагноза гемофилии и степени тяжести заболевания.

Клинические проявления

Среди всех больных гемофилией 85% составляют пациенты с гемофилией А и 15% – с гемофилией В. Клинически варианты заболевания практически неразличимы. Симптомами, которыми наиболее часто проявляется гемофилия, являются кровоизлияния в суставы (гемартрозы), гематомы мягких тканей, кровотечения из ран слизистых оболочек и ран других локализаций, почечные, кишечные, внутричерепные кровотечения, кровотечения и кровоизлияния вследствие хирургического лечения.

Гематомы могут развиваться как в результате травм, так и спонтанно, особенно при тяжелой форме гемофилии.

При легкой форме заболевания спонтанная кровоточивость не отмечается. Кровоизлияния возникают при травматизации или во время инвазивных вмешательств. При среднетяжелой форме кровоизлияния могут быть различной интенсивности. Наиболее характерным для тяжелой формы гемофилии является самопроизвольная кровоточивость, которая, как правило, сопровождается «аурой».

При гемофилии отмечается эволюция симптомов. В наиболее тяжелых случаях первые симптомы заболевания проявляются уже во время рождения ребенка – обширные кефалогематомы, кровотечения из пупочной ранки. Однако чаще всего первыми симптомами являются кровоизлияния или кровотечения после инъекций во время вакцинации, хирургических вмешательств, кровотечения из полости рта.

Наиболее значимыми в плане инвалидизации являются кровоизлияния в суставы. Однако этого можно избежать при проведении адекватной заместительной терапии, физиотерапии, лечебной физкультуры.

Наиболее частыми причинами развития желудочно-кишечных кровотечений являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозное расширение вен пищевода, геморроидальные узлы, гемангиоматоз слизистой оболочки. Однако у пациентов с гемофилией также могут возникать спонтанные кровотечения. В любом случае пациент с желудочно-кишечным кровотечением подлежит тщательному обследованию желудочно-кишечного тракта для исключения патологии слизистой оболочки.

Лечение гемофилии

Принцип лечения гемофилии основан на заместительной терапии, т. е. введении соответствующего дефицитного фактора. Лечение данного заболевания направлено на остановку кровотечений и профилактику кровоточивости.

Экстренная терапия проводится в момент возникновения кровотечения. Чем быстрее будет введен соответствующий фактор свертывания, тем меньшими будут последствия кровотечения.

Пациенты с гемофилией с возрастом обычно могут предвидеть начинающееся кровотечение. Как правило, возникает покалывание в месте кровотечения или другие ощущения в виде «ауры». Если в этот момент ввести фактор свертывания, то последствия кровотечения могут быть минимальными. Именно поэтому очень важно, чтобы препараты заместительной терапии находились в непосредственной близости к пациенту. Пациенты с тяжелой и угрожающими жизни кровотечениями подлежат немедленной госпитализации в профильный стационар. Легкие кровотечения могут быть остановлены в домашних условиях. Расчет дозы фактора свертывания проводится по специальной формуле. При легких кровотечениях (гемартрозах, межмышечной гематоме, носовом кровотечении) достаточно повысить уровень фактора в крови пациента до 40-50%. В случае возникновения желудочно-кишечного кровотечения, абдоминальной гематомы или при необходимости экстракции зуба уровень фактора в крови необходимо повысить до 60-80%. При развитии кровоизлияний в центральную нервную систему или других угрожающих жизни кровотечениях, а также при необходимости проведения обширных оперативных вмешательств уровень фактора в крови должен составлять 80-100%.

Период полураспада фактора свертывания VIII в организме человека в среднем составляет 12 ч, а фактора IX – 18 ч. Однако более точно подобрать дозу можно с помощью мониторинга уровня фактора свертывания в организме конкретного пациента после введения дозы заместительного препарата.

Профилактическое лечение гемофилии бывает первичным и вторичным. Первичное профилактическое лечение начинают в раннем детском возрасте, как правило, после первого тяжелого кровотечения. При соответствующем уровне медицины Всемирной федерацией гемофилии рекомендовано проводить профилактическое лечение у всех детей с тяжелой формой гемофилии, которое позволяет предупредить возникновение кровотечений, повреждение суставов, избежать госпитализаций и оперативных вмешательств, улучшить качество жизни пациентов. Вторичное профилактическое лечение проводится в среднем детском возрасте или после оперативных вмешательств.

Домашнее лечение и домашнее лечение по требованию ставит своей целью как можно более раннее начало проведения гемостатической терапии у пациентов с гемофилией. При этом препарат заместительной терапии находится у пациента. В домашних условиях проводится и профилактическое лечение. Введение препарата выполняет медицинский работник или обученный родственник пациента.

Ортопедическая реконструктивная терапия (различные виды операций вплоть до трансплантации суставов) проводится при развитии тяжелой гемофилической артропатии.

Физиотерапия и лечебная физкультура являются неотъемлемой частью комплекса лечебных процедур при развитии кровотечения в суставы и скелетные мышцы и позволяют значительно уменьшить последствия гемартрозов.

Все виды лечения должны осуществляться квалифицированным гематологом или при его активном участии.

Лекарственные препараты, применяемые для проведения заместительной терапии у пациентов с гемофилией:

- препараты крови – криопреципитат для лечения пациентов с гемофилией А и свежемороженая плазма для лечения больных гемофилией А и В. Главным недостатком этих препаратов является высокий риск заражения гемотрансмиссивными инфекциями;
- плазменные факторы свертывания крови VIII и IX, которые изготавливают из донорской плазмы методом лиофилизации. Это позволяет добиться высокой степени очистки. Препараты дважды подвергаются вирусиинактивации, что позволяет свести к минимуму риск заражения инфекциями. Однако существующие методы вирусиинактивации недостаточно эффективны в отношении оболочечных вирусов (гепатита А, парвовирус, в т. ч. В19, прионов). Препараты легко вводятся, не содержат балластных белков и хорошо переносятся. В Украине зарегистрированы несколько плазменных факторов свертывания крови VIII и IX;
- рекомбинантные факторы свертывания крови VIII и IX, продуцирующиеся культурой клеток, в которую с помощью генной инженерии внедрен ген, синтезирующий фактор свертывания. Благодаря генной инженерии может быть получено неограниченное количество рекомбинантных препаратов. Это очень важно, так как количество вырабатываемых плазменных факторов свертывания лимитировано количеством здоровых доноров в обществе. Технология изготовления рекомбинантных препаратов позволяет избежать вирусной контаминации. Недавний прогресс в развитии рекомбинантных производственных технологий привел



И.Р. Гартовская

к исключению человеческих и животных протеинов в процессе производства. В Украине зарегистрировано несколько рекомбинантных препаратов фактора свертывания крови VIII как с полной длиной молекулы, так и с удаленным В-доменом (РеФакто). Рекомбинантный фактор свертывания IX также зарегистрирован в Украине и является единственным в Европе зарегистрированным рекомбинантным IX фактором свертывания крови.

Таким образом, основными задачами лечения пациентов с гемофилией являются сохранение жизни больных, улучшение ее качества и социальная адаптация.

Профилактические меры предусматривают прежде всего генетическое консультирование и определение рисков передачи по наследству патологического гена. Очень важными являются как можно более раннее выявление пациентов с гемофилией и проведение у них профилактического лечения. Немаловажным в профилактике кровотечений является пропаганда занятий физкультурой и спортом. Увеличение мышечной массы приводит к укреплению сосудистой стенки и защите сосудов от травм. Пациентам с гемофилией рекомендовано заниматься такими видами спорта, как плавание, велоспорт, спортивная ходьба, настольный теннис, танцы.

В Украине обеспечение пациентов с гемофилией препаратами заместительной терапии проводится государством по нескольким программам. Централизованная закупка факторов свертывания ежегодно проводится Министерством здравоохранения Украины в рамках программы «Гемофилия». Аналогичные программы существуют и в некоторых областных бюджетах. На областных станциях переливания крови в достаточном количестве производятся свежемороженая плазма и криопреципитат.

На сегодняшний день уровень обеспечения препаратами заместительной терапии пациентов с гемофилией составляет около 20%, что соответствует минимальному уровню обеспечения в соответствии с рекомендациями Всемирного общества гемофилии. Это позволяет полностью обеспечить экстренное лечение и лечение по требованию. В последние 3 года начало проводится профилактическое лечение у детей с тяжелой формой гемофилии. Благодаря увеличению финансирования ежегодно таких детей становится все больше. Актуальной остается проблема проведения плановых ортопедических реконструктивных операций.

Диспансерный учет пациентов с гемофилией осуществляется по месту жительства областными гематологами. Проводится работа по созданию единого реестра пациентов с гемофилией в Украине. Специализированную помощь этой категории пациентов оказывают также в Институте гематологии и трансфузиологии НАМН Украины (г. Киев) и Институте патологии крови и трансфузиологии НАМН Украины (г. Львов).

Гемофилию вылечить нельзя! Но благодаря заместительной терапии пациенты с гемофилией могут быть полноценными членами общества.

Напечатано при поддержке Представительства компании «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKREF0314001

РеФакто® AF/РеФакто® фактор коагуляции крови человека VIII рекомбинантный (моректоког альфа). Порошок для приготовления раствора для инъекций по 250, 500, 1000 или 2000 МЕ во флаконе № 1 в комплекте с растворителем по 4 мл в предварительно наполненном шприце вместе со стерильным набором.

Показания. Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденный дефицит фактора свертывания крови VIII), в т. ч. при проведении экстренного или планового хирургического вмешательства. РеФакто® AF можно применять у детей любого возраста, включая новорожденных. Не показан для лечения болезни Виллебранда. **Способ применения и дозы.** Лечение следует начинать под наблюдением врача с опытом лечения гемофилии А. Дозировка и длительность заместительной терапии зависят от степени недостаточности фактора VIII, локализации и тяжести кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применяемые дозы необходимо корректировать в соответствии с клиническим ответом пациента. При наличии ингибиторов может потребоваться применение более высоких доз препарата или назначение соответствующего специфического лечения [для более подробной информации см. инструкцию по применению]. **Противопоказания.** Препарат противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ, а также пациентам с повышенной чувствительностью к белкам хомека. **Побочное действие.** В исследованиях РеФакто® AF очень часто наблюдались образования ингибиторов фактора VIII, рвота. Часто – головная боль, кровотечение/гематома, тошнота, артралгия, астения, повышение температуры тела, затруднение доступа к сосудам [для более подробной информации см. инструкцию по применению]. **Особенности применения.** Как и другие противоязвенные препараты для внутривенного введения, РеФакто® AF может вызвать развитие реакций гиперчувствительности аллергического типа. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов, которые лечатся рекомбинантным фактором свертывания крови VIII по образованию ингибиторов, который осуществляется путем клинического наблюдения и с помощью лабораторных анализов. Применять в период беременности и кормления грудью только при наличии строгих показаний. Исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводились. При лечении препаратом РеФакто® AF детей младшего возраста может возникнуть необходимость в применении более высоких доз по сравнению с теми, что применяются у взрослых пациентов и детей старшего возраста. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, включая другие инфузионные растворы. Во время клинических исследований не определяли необходимость коррекции дозы у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. **Фармакологические свойства.** РеФакто® AF содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (моректоког альфа). Моректоког альфа – это гликопротеин с молекулярной массой 170 000 Да, состоящий из 1438 аминокислот. Функциональные характеристики РеФакто® AF близки к эндогенному фактору VIII.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Регистрационное удостоверение № 870/12-300 200 000 от 06.04.2012 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство Pfizer H.C.P. Corporation в Украине: 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 12 Тел.: (044) 291-60-50

