

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

“Затверджено”

на засіданні кафедри
внутрішньої медицини №1

Завідувач кафедри

Професор Скрипник І.М.

Протокол № 2 від 15.09.2016 р.

МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

<i>Навчальна дисципліна</i>	Внутрішня медицина
<i>Модуль</i>	Основи внутрішньої медицини
<i>Змістовний модуль</i>	Основи діагностики, лікування та профілактики хвороб крові та кровотворних органів
<i>Тема заняття</i>	Гемофілії та тромбоцитопенічна пурпура
<i>Курс</i>	IV
<i>Факультет</i>	Медичний №1,2

Тема: «Гемофілії та тромбоцитопенічна пурпура»

I. Актуальність проблеми

Схильність до надлишкових кровотеч може бути обумовлена спадковим дефектом у будь-якому білку системи згортання крові. У літературі описані випадки вроджених спадкових дефектів і навіть повної відсутності факторів згортання. Тромбоцитопенічна пурпура-найпоширеніше захворювання із групи геморагічних діатезів. Частота виявлення нових випадків тромбоцитопенічної пурпури становить від 10 до 125 на 1 млн населення в рік. Захворювання, як правило, маніфестує в дитячому віці. До 10-літнього віку захворювання зустрічається з однаковою частотою у хлопчиків і дівчаток, а після 10 років та у дорослих- в 2-3 рази частіше в осіб жіночої статі.

Гемофілія відноситься до коагулопатій з безпосереднім порушенням гемостазу, для яких характерна ізольована непостійність одного якогось фактору згортання крові. За частотою гемофілія А складає 70-80 %, а гемофілія В 6-13 %. На дефіцит цих двох чинників згортання доводиться 96 - 98 % всіх спадкових коагулопатій. Від 0,3 до 1,5 % складає дефіцит факторів: VII - проконвертину, XI - плазмового попереднику тромбопластину, X – фактору Стюарта - Прауера. Частота гемофілії в різних країнах коливається від 6,6 до 18 на 100 000 жителів чоловічої статі. Майже всі діти з гемофілією у віці 3-х років мають клінічно значущі прояви гемофілії, через 10 років – що найменше гемартрози та інші, прояви, що майже в 100% ведуть до інвалідизації. Ще однією проблемою є те, що за даними на 2005 рік, при гемотрансфузіях до 80% пацієнтів в різних країнах інфікуються гемотрансмісивними інфекціями.

II. Учебні цілі.

А) Студент повинен знати:

1. Загальну фізіологію системи згортання крові.
2. Основи патогенезу, клінічні прояви тромбоцитопеній.
3. Лабораторно-інструментальні критерії діагностики захворювання.
4. Методологію постановки діагнозу.
5. Принципи терапії захворювання.
6. Диференціальну діагностику тромбоцитопеній.
7. Надання невідкладної допомоги при можливих ускладненнях тромбоцитопеній.

Б) Студент повинен вміти:

1. Оцінювати дані об'єктивного обстеження хворого.
2. Інтерпретувати дані лабораторних обстежень.
3. Проводити диференціальну діагностику.
4. Сформулювати діагноз.
5. Призначити індивідуалізоване лікування хворим на тромбоцитопенію.
6. Вміти надавати невідкладну допомогу при гострому тромбозі.

III. Базовий рівень підготовки

№п/п	Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1.	Нормальна фізіологія	Знати фактори згортання крові та послідовність фаз згортання крові
2.	Патологічна фізіологія	Мати уяву про розлади в системі згортання крові та фібринолізу
3.	Рентгенологія	Знати рентгенологічні зміни суглобів при гемартрозах
4.	Пропедевтична терапія	Демонструвати навички та вміння з обстеження пацієнтів із захворюваннями крові (збір скарг,

		анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження шкіри, м'яких тканин, шлунково-кишкового тракту, суглобів тощо)
--	--	---

IV. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Гемофілія	спадкове захворювання, зумовлене дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, що беруть участь у зсіданні крові за "внутрішнім механізмом" (патологія I фази зсідання)
Коагулопатії	кровоточивість зумовлена розладами в системі зсідання крові та фібринолізу
Кріопреципітат	білковий препарат ізогенної плазми крові людини,

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Що таке коагулопатії?
2. До яких форм коагулопатій відноситься гемофілія?
3. Етіологічні та патогенетичні механізми різних форм гемофілії?
4. Які основні клінічні прояви гемофілії?
5. Які особливості враження шкіри, м'яких тканин та суглобів при гемофілії?
6. Які лабораторні методи діагностики гемофілії?
7. Як проводять диференціацію гемофілій?
8. Які основні препарати для лікування гемофілії?
9. Які існують ускладнення лікування гемофілій?

4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті:

1. Обстеження хворих тематичного профілю з виявленням ймовірних симптомів гемофілії за допомогою збору скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження (закріплення попередньо вивчених практичних навичок). Узагальнення отриманих симптомів.
2. Провести диференціальну діагностику гемофілії з іншими геморагічними діатезами.
3. Тракувати отримані дані ЗАК, дослідження часу зсідання крові за Лі-Уайтом (Lee-White), Протромбіновий час (ПЧ), коагулограмму
4. Узагальнити всі отримані результати об'єктивного та додаткового обстеження хворого та висловити думку про нозологічну приналежність зібраних даних.

V. Зміст теми:

Геморагічний синдром характеризується підвищеною кровоточивістю, схильністю до повторних кровотеч і крововиливів, мимовільних чи після незначного травмування.

Етіологічні фактори геморагічних діатезів дуже різноманітні. Геморагічні діатези можна розділити на первинні, обумовлені первинним дефектом гемостазу, і вторинні (симптоматичні), що розвиваються на тлі іншого захворювання.

Першим кроком у диференціальній діагностиці геморагічного діатезу (попередній діагноз) є визначення типу кровоточивості. При цьому враховуються зміни шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, суглобів, наявність кровотеч із внутрішніх органів і їхні особливості.

Виділення типу кровоточивості можливо на підставі ретельного опитування хворого, коли враховуються всі епізоди геморагій і об'єктивного дослідження хворого.

Розрізняють наступні типи кровоточивості:

- гематомний;
- петехіально-плямистий (синцевий);
- змішаний (синцево-гематомний);
- васкулітно-пурпурний;
- ангіоматозний.

Гематомний тип. Для гематомного типу кровоточивості характерні наступні ознаки:

- масивні, глибокі, напружені і болючі крововиливи у великі суглоби, м'язи, під апоневрози і фасції, у підшкірну і заоче-ревну клітковину;
- профузні спонтанні посттравматичні чи післяопераційні кровотечі, у тому числі з внутрішніх органів (шлунково-кишкові, ниркові), що виникають нерідко відразу після операції чи травми.

Звичайно гематомний тип кровоточивості спостерігається при:

- гемофілії А і В;
- дефіциті фактора згортання XI;
- наявності антитіл до факторів згортання VIII—IX.

Петехіально-плямистий тип кровоточивості характеризується:

- поверхневими крововиливами в шкіру. Звичайно ці ділянки крововиливів не напружені, неболючі, не здавлюють і не руйнують навколишні тканини;
- синцями на шкірі, що за розмірами більше петехій, але також не напружені і безболісні;
- петехії і синці виникають спонтанно чи при найменшій травматизації (пальпація, вимір артеріального тиску);
- дешевими, носовими і матковими кровотечами.

Петехіально-плямистий тип кровоточивості виникає при:

- тромбоцитопеніях імунного і неімунного генезу;
- тромбоцитопатіях;
- дефіциті факторів згортання VII, X, V, II, I.

Синцево-гематомний тип кровоточивості характеризується:

- петехіальними висипаннями і синцями, як і при петехіально-но-синцевому типі, що виникають раніше гематом;
- наявністю нечисленних (звичайно великих розмірів) гематом у підшкірній і заочеревинній клітковині;
- відсутністю крововиливів у суглоби.

Синцево-гематомний тип кровоточивості спостерігається при:

- хворобі Вілебранда;
- дефіциті факторів згортання VII, XIII;
- передозуванні антикоагулянтів;
- передозуванні активаторів фібринолізу;
- ДВЗ-синдромі.

Васкулітно-пурпурний тип кровоточивості характеризується:

- геморагічними висипами на шкірі, що найчастіше асиметричні, елементи висипки строго обмежені, злегка підняті над шкірою. Появі геморагічних висипів нерідко передують сверблячі висипання у виді пухирів чи пухирців, що потім просочуються кров'ю. Геморагічні елементи можуть зливатися, епідерміс над ними некротизується з утворенням скоринки. Після зникнення висипки залишаються вогнища пітаєнтації шкіри;

кровотечами з органів травного тракту, нирок.

Васкулітно-пурпурний тип кровоточивості розвивається при :

- геморагічному васкуліті;
- геморагічних лихоманках.

Ангіоматозний тип кровоточивості характеризується:

- тривалими і повторюваними кровотечами однієї, рідше — двох локалізацій (наприклад, носові і

легеневі);

- відсутністю спонтанних і посттравматичних крововиливів у шкіру, підшкірну клітковину. Ангіоматозний тип кровоточивості розвивається при:
- хворобі Рандю - Ослера;
- сімейному ангіоматозі;
- телеангіектазіях.

Тромбоцитопенії являють собою гетерогенну групу порушень, при яких зниження вмісту тромбоцитів в периферичній крові може бути викликано різними механізмами: порушенням функції кісткового мозку, а також обумовлено токсичною дією на кістковомозкове кровотворення цитостатичної чи променевої терапії, інтоксикації ендогенного та екзогенного характерів.

Тромбоцитопенії при інфекційних захворюваннях.

Вірусні інфекції є найбільш частими причинами розвитку помірної тромбоцитопенії. Описані тромбоцитопенії після:

- епідемічного паротиту;
- вітряної віспи;
- кору;
- краснухи;
- цитомегаловірусної інфекції;
- парвовірусної інфекції.

Виражена тромбоцитопенія іноді розвивається при інфекційному мононуклеозі (один випадок на 2000 хворих). Вірусні інфекції, імунізація викликають розвиток тромбоцитопенії внаслідок супресивного впливу на кістковий мозок.

У дітей може спостерігатися зниження кількості тромбоцитів після вакцинації живою коревою вакциною, при цьому кількість мегакаріоцитів у кістковому мозку знижується.

Бактеріальні, грибкові, рикетсіозні і протозойні інфекції супроводжуються розвитком помірної тромбоцитопенії. Рикетсіозні інфекції поряд із тромбоцитопенією супроводжуються дифузним ураженням ендотелію.

Алкоголь. У хворих алкоголізмом тромбоцитопенія звичайно виникає внаслідок цирозу печінки, супутньої спленомегалії чи дефіциту фолієвої кислоти. Тромбоцитопенія може розвиватися і при відсутності цих факторів.

Прийом алкоголю протягом 5-10 днів може призводити до тривалої тромбоцитопенії зі зменшенням числа мегакаріоцитів у кістковому мозку. Після припинення прийому алкоголю кількість тромбоцитів повертається до нормативних величин протягом 5-20 днів.

Лікарські препарати. Тромбоцитопенія може бути обумовлена токсичним впливом на кістковий мозок деяких препаратів (цитотоксичні агенти) чи специфічним їх впливом на утворення тромбоцитів. Може виникати після вживання хінідину, солей золота, антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, каптопрілу, гепаринів, саліцилової кислоти й ін.

Неповноцінне харчування. У 20% хворих мегалобластною анемією може спостерігатися помірна тромбоцитопенія внаслідок дефіциту вітаміну В₁₂. Частіше зниження вмісту тромбоцитів розвивається при супутньому дефіциті фолієвої кислоти. Дефіцит заліза також може призводити до помірної тромбоцитопенії.

Тромбоцитопенія при неповноцінному харчуванні виникає внаслідок неефективного тромбоцитопоезу.

Нормалізація харчування, а також терапія препаратами заліза призводить до нормалізації кількості тромбоцитів.

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП), синоніми: аутоімунна тромбоцитопенія, первинна імунна тромбоцитопенічна пурпура, хвороба Верльгофа - це захворювання, що, як правило, виникає внаслідок імунного конфлікту, спрямованого на антигени тромбоцитів або мегакаріоцитів, і характеризується зниженням кількості тромбоцитів менш 150 тис./л при відсутності інших відхилень при підрахунку формених елементів крові, нормальним або підвищеним числом мегакаріоцитів у кістковому мозку, відсутністю в пацієнтів клінічних проявів інших захворювань або факторів, здатних викликати тромбоцитопенію (наприклад,

СЧВ, ВІЛ-інфекція, лейкоз, мієлодисплазії, а-г-глобулінемія, уроджені й спадкові тромбоцитопенії, лікування деякими препаратами), а також різного ступеня виразності геморагічним синдромом.

Історія. Симптоми ІТП відомі ще із часів Гіппократа, але тільки в 1735 році Верльгоф виділив ІТП як самостійну нозологічну одиницю й описав її як “хворобу плямистих геморагій” у молодих жінок. Верльгоф також описав випадки спонтанного й повного видужання. А майже через 150 років було доведено, що причиною геморагій при хворобі Верльгофа є зменшення кількості тромбоцитів у циркуляції.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура і гемолітико-уремічний синдром раніше розглядались як різні захворювання, а в даний час вважаються проявами одного патологічного процесу.

Класифікація.

По характеру плин у виділяють наступні форми ІТП:

А. Гострі (триваючі менш 6 місяців);

В. Хронічні:

- з рідкими рецидивами;
- із частими рецидивами;
- безупинно рецидивуючий плин.

По періоду хвороби виділяють:

А. Загострення (криз);

В. Клінічну ремісію (відсутність яких-небудь проявів геморагічного синдрому при щонайменше зберіганні тромбоцитопенії);

С. Клініко-гематологічну ремісію.

Етіологія і патогенез

У дорослих у більшості випадків захворювання носить спорадичний характер і має нез'ясовану етіологію. У деяких випадках обтяжений сімейний анамнез. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура розвивається після ревматичних захворювань, аутоімунних васкулітів, алергічних реакцій, трансплантації органів. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура може розвинути внаслідок дифузного ушкодження ендотелію чи дисемінованого тромбоутворення, обумовлених різними етіологічними причинами.

Оскільки загальновідомо, що ІТП – захворювання придбане, генетичних досліджень проводиться мало. Однак відомо, що при цьому захворюванні імунна відповідь генетично детермінована. По даним деяких авторів, у розвитку ІТП певну роль грає спадкова схильність, передана по аутосомно-домінантному типу, якісна неповноцінність тромбоцитів.

Клініко-лабораторні особливості

Серед хворих переважають жінки молодого віку. Класична пентада клініко-лабораторних ознак:

- ураження нирок;
- лихоманка;
- тромбоцитопенія;
- мікроангіопатична гемолітична анемія;
- неврологічні порушення.

Діагноз – тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітико-уремічний синдром вірогідний при наявності двох основних ознак:

- мікроангіопатичної гемолітичної анемії;
- тромбоцитопенії.

У 50% хворих сполучення мікроангіопатичної гемолітичної анемії та тромбоцитопенії супроводжується неврологічними порушеннями і ураженням нирок.

Загальними симптомами для даного синдрому є: втома, швидка стомлюваність (30-35% хворих). Болі в животі звичайно з'являються у невеликої кількості хворих. Неврологічні зміни спостерігають у більшості (90%) хворих: головні болі, сплутаність свідомості, геміпарези і геміплегії, дисфазія, диплопія, судороги, іноді кома.

Геморагічні симптоми з'являються у 90-95% пацієнтів. Характерні петехіальні висипи, носові кровотечі, кровотечі з органів травного тракту, менорагії. Також спостерігаються кровохаркання, у важких випадках – субарахноїдальні та інтраміокардіальні крововиливи.

Кров: анемія, виражена тромбоцитопенія, фрагментація еритроцитів. Кількість лейкоцитів у периферичній крові та у кістковому мозку нормальна чи незначно підвищена.

Активність ЛДГ прямо пропорційна ступеню гемолізу. Визначають підвищення вмісту в плазмі вільного гемоглобіну і некон'югованого білірубіну. У половини хворих визначають збільшення рівня креатинину сироватки крові і сечовини.

В аналізі сечі – мікрогематурія, циліндрурія і протеїнурія. Специфічним проявом захворювання є тромбозитарно-гіалінові тромби, які виповнюють просвіт артеріол і капілярів, що виявляються в біоптатах ділянок шкіри в місцях крововиливів чи ясен. Виразених ознак запалення в стінках тромбованих судин не визначається. У біоптатах нирок виявляють тромбозитарні і фібринові тромби, що можуть призводити до оклюзії просвіту гломерулярних капілярів. Подібні порушення можуть спостерігатися при прееклампсії (еклампсії), злоякісній гіпертензії, склеродермії.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Диференціальну діагностику проводять із рядом захворювань і синдромів:

- основною відмінністю синдрому Еванса є наявність позитивної проби Кумбса;
- при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі на відміну від ДВЗ-синдрому немає істотних змін показників коагуляційного гемостазу;
- тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру варто диференціювати з бактеріальним ендокардитом, тяжкі форми якого можуть дебютувати лихоманкою, неврологічними симптомами, анемією і тромбоцитопенією;
- системний червоний вовчак може виявлятися змінами з боку центральної нервової системи і пароксизмальною нічною гемоглобінурією.

ЛІКУВАННЯ

Першим етапом лікування є замінні трансфузії свіжозамороженої плазми і плазмаферез. Щоденні замінні переливання плазми (40- 80 мл/кг маси тіла) проводять до зникнення неврологічних симптомів і нормалізації вмісту тромбоцитів і рівня ЛДГ. Як правило, стан пацієнтів поліпшується через 1-2 тижні після початку замінних переливань плазми і плазмаферезу, зникнення симптомів захворювання звичайно настає через 3-4 тижні. Після нормалізації вмісту тромбоцитів і збереження фізіологічних показників активності ЛДГ сироватки протягом 3-5 діб рекомендовано проведення підтримуючих трансфузій (300-400 мл плазми 1 раз у 10-14 днів). При стабільному стані пацієнта протягом декількох місяців трансфузійну терапію припиняють.

Клінічні симптоми тромботичної тромбоцитопенічної пурпури можуть відновитися через якийсь час після припинення замінних переливань плазми. У таких випадках рекомендовано повторення курсу замінних трансфузій плазми і плазмафереза.

Глюкокортикоїди: преднізолон у дозі 1-2 мг/кг на добу усередину часто використовують одночасно із замінними переливаннями плазми.

Антитромбозитарні препарати (аспірин, диніридамол, тиклід): застосування антитромбозитарних препаратів при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі можливо в якості додаткових до замінних переливань плазми лікувальних заходів при відсутності виражених геморагічних проявів.

Спленектомія: при неефективності замінних переливань плазми і плазмаферезу, зростанні частоти рецидивів захворювання показана спленектомія (у передопераційному періоді рекомендовано проводити курс високодозової терапії глюкокортикоїдами).

Інші методи лікування: для лікування тромботичної тромбоцитопенічної пурпури застосовують вінкристин (по 2 мг внутрішньовенно протягом 4-х днів з чотириразовим повторенням курсу), інші лікарські препарати, що володіють імуносупресивною дією – азатиоприн, циклофосфан.

Терапевтичний ефект має імунглобулін для внутрішньовенного введення. При масивних, загрозливих для життя хворого кровотечах можливе застосування тромбозитарного концентрату.

ПЕРЕБІГ І ПРОГНОЗ

При тяжких формах захворювання смерть настає протягом місяця після появи перших ознак тромботичної тромбоцитопенічної пурпури. Застосування плазмаферезу підвищує виживаність хворих до 90%. У 20-25% випадків розвиваються пізні рецидиви. Проведення підтримуючого лікування не впливає на частоту появи рецидивів захворювання.

Гемофілія – спадкове захворювання зумовлене дефіцитом або молекулярними аномаліями одного з прокоагулянтів, що беруть участь у зсіданні крові за “внутрішнім механізмом” (патологія I фази зсідання). Виділяють:

1. Гемофілію А – дефіцит фактора VIII (87 – 94 % випадків всіх гемофілій)
2. Гемофілію В – дефіцит фактора IX (6 –13 % пацієнтів)
3. Гемофілію С – дефіцит фактора XI (1-2 % хворих).

Відповідно до сучасних стандартів в гематології гемофілії поділяють відносно дефіциту фактору на три форми важкості:

1. важка форма захворювання - рівень фактору < 1 % :
2. форма середньої важкості – рівень фактору 1 –5 %:
3. легка форма захворювання – рівень фактору 5 – 15 %.

Етіологія: найбільш поширеною формою гемофілії є гемофілія А, яка рецесивно успадковується та зчеплена з X хромосою. У зв'язку з чим дана нозологія виявляється тільки у чоловіків, жінки є кондукторами (носіями) патологічної X хромосоми, хвороба проявляється через покоління з вірогідністю 50% у нащадків чоловічої статі. Але слід зауважити, що за останніми даними виявлено, що приблизно у 1/3 пацієнтів гемофілія розвинулась в результаті мутації гену. Це свідчить про постійне оновлення популяції хворих на гемофілію А і не абсолютно – доказовий сімейний анамнез.

Клініка: гемофілія А, як і інші гемофілії проявляється гематомним типом кровоточивості у вигляді спонтанних крововиливів у суглоби та м'які тканини (важка та середньої важкості форма захворювання). Кровоточивість проявляється в ранньому дитячому віці, рідко навіть при перерізуванні пуповини, частіше при дрібній травматизації виникають кровотечі та крововиливи. Синці та петехії не характерні для хворих на гемофілію.

Найхарактернішим проявом гемофілії є крововиливи в суглоби (гемартрози) : найчастіше колінні, рідше – ліктьові, гомілкові, кульшові, плечові, що виникають при незначній травматизації. Гемартроз характеризуються гострим болем, збільшенням в об'ємі суглоба, шкіра над ним гіперемована. Рухи в суглобі обмежені або відсутні, пальпація різко болісна. При відсутності адекватного лікування гемартрози приводять до розвитку артропатій з деформацією суглобів, формуванням анкілозу. Саме ураження суглобів є основною причиною інвалідизації хворих на гемофілію.

Крім цього у хворих на гемофілію виникають гематоми – підшкірні, між м'язові, міжфасціальні, як наслідок травми так і спонтанно. Клінічною ознакою розвитку гематоми є біль у місці ураження, набряк шкіри над гематомою, може пальпаторно визначатись пухлиноподібне утворення, флюктуація. При подальшому розвитку гематоми кров просякає шкіру з утворенням синців, з класичною кольоровою еволюцією від синього до жовто-зеленого. Може виникнути здавлення нервів, м'язів, судин з відповідною симптоматикою. Особливо небезпечними є гематоми шиї (здавлення дихальних шляхів), ретробульбарна гематома (ураження зорового нерву). Також важкими в плані прогнозу є розвиток ретроперитоніальних і перитоніальних гематом (картина пухлини черевної порожнини, гострого живота).

Клінічно при гемартрозах і при гематомах можуть бути загальні симптоми інтоксикації: підвищення температури тіла, поява загальної слабкості, ознобу. В аналізі крові виявляють прискорене ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, може розвинути анемія.

На жаль, нерідко у хворих на гемофілію виникають ятрогенні прояви кровоточивості: після екстракції зубів, внутрішньом'язових ін'єкцій, і тим більше при значних хірургічних операціях. Тут важливо пам'ятати про особливість геморагічних проявів при гемофілії: кровотеча може

виникнути через певний (хвилини, години, доба) проміжок часу після травмування. Це пов'язано із активацією спочатку у пацієнта власного фактору, що потім швидко вичерпується.

У 14–30 % хворих на гемофілію виникають ниркові кровотечі з макрогематурією, дизурією. При проведенні гемостатичних заходів може приєднуватись ниркова колька пов'язана із тромбуванням сечовивідних шляхів

Рідше виникають у хворих кровотечі із ШКТ, частіше вони пов'язані із хворобами травного тракту у пацієнта (виразкова хвороба, геморой, синдром Маллорі - Вейса) або прийомом НПЗЗ (наприклад аспірину).

Лабораторні показники: в загальному аналізі крові на фоні геморагічних проявів фіксуються: анемія, нейтрофільний лейкоцитоз, прискорене ШОЕ, кількість тромбоцитів в межах норми або підвищена. В періоді ремісії загальний аналіз крові без патологічних ознак. Проба Кончаловського – Румпеля – Леєде негативна, тривалість кровотечі по Дьюком, індекс ретракції згустку в межах норми. Суттєві порушення виявляють в коагуляційному гемостазі: подовжений час зсідання крові, подовження часу рекальцифікації плазми, гепаринового часу, подовжений активований парціальний тромбопластиновий час. Протромбіновий час та фібриноген при гемофілії залишаються нормальними.

Діагноз: при встановленні діагнозу важливу роль приділяють анамнезу, як сімейному, так і наявності кровоточивості протягом життя та її характеру.

Об'єктивно у хворого виявляються ознаки гематомного типу кровоточивості, ознаки ураження суглобів (артропатії, анкілози), в лабораторних показниках прояви коагулопатії.

Для диференціації гемофілій використовують корекційні проби з додаванням чистих факторів або очищеної від певного фактору плазми. При цьому визначається і ступінь важкості гемофілії, тобто рівень фактору в %. Так, при гемофілії А додавання до крові хворого плазми здорової людини добової давності не впливає на гемостаз, оскільки VIII фактор є лабільним і швидко руйнується (час піврозпаду в судинному руслі 8-12 годин).

Стационарне 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 %.

Стационарне планове лікування включає реконструктивно-відновні операції, ортопедичну та хірургічну реабілітацію хворих з рецидивними гемартрозами і тяжкою артропатією, лікування інгібіторних форм гемофілії.

Оперативне лікування суглобів

Клінічна картина при гемофілії характеризується гематомним типом кровоточивості - виникненням гематом та кровотеч. Найбільш тяжким та специфічним симптомом 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 додатним 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 синовіїтів - 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:
 - гострий;
 - підгострий;
 - хронічний (ексудативна та адгезивна форма);
 - ревматоїдний синдром.
3. Деформуючий остеоартроз.
4. Анкілоз (фіброзний, кістковий).

Показами для проведення синовектомії (відкритої або артроскопічної) у хворих на гемофілію є наявність хронічного синовіту з частотою гемартрозів від 4-5 на рік до 2-3 на місяць. У разі виникнення хронічного синовіту 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 артродезування 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:

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

Орієнтовна кількість антигемофільних препаратів при оперативних втручаннях

№ пп	Оперативні втручання	Вид когулопатії	необхідна доза фактору (МО)
1	Об'ємні	Гемофілія А	80 000 – 100 000
		Гемофілія В	60 000 - 72 000
2	Середні	Гемофілія А	40 000 – 50 000
		Гемофілія В	30 000 - 36 000

3	Малі	Гемофілія А	20 000 – 30 000
		Гемофілія В	12 000 - 18 000
4	Екстракція зубів	Гемофілія А	10 000 – 12 000
		Гемофілія В	6 000 - 9 000

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, введеного 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 введеного 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 стискання 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 високоякісному оперативному втручання – 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.

VI. Засоби самоконтролю:

Тестові завдання:

1. До якого виду геморагічних діатезів відноситься гемофілія:

- а) коагулопатії**
- б) тромбоцитопатії
- в) тромбоцитопенії
- г) вазопатії

2. Найчастіше зустрічається гемофілія:

- а) А**
- б) В
- в) С
- г) Д

3. Синці та петехії

- а) характерні для гемофілії А
- б) характерні для гемофілії В
- в) характерні для гемофілії С
- г) не характерні для гемофілії**
- д) рідко зустрічаються при гемофілії

4. У хворих на гемофілію розвивається все, крім

- а) гемартрози
- б) гематоми
- в) кровотечі

г) все вище перераховане

д) петехії

5. Клінічно при гемартрозах та гематомах можуть бути всі синдроми, крім

а) лейкоцитозу

б) мієлодиспластичного

в) анемічного

г) інтоксикаційного

д) дизурічного

6. У хворих на гемофілію

а) зменшений час згортання крові

б) подовжений час згортання крові

в) зменшений час рекальцифікації плазми

г) незмінений час рекальцифікації крові

д) збільшена кількість фібриногену

7. Для диференціації типу гемофілії використовують

а) генетичні маркери

б) серологічні проби

в) корекційні проби з використанням чистих факторів

г) шкірні проби

д) можливо використання всього перерахованого

8. Розрахунок дози кріопреципітату базується на формулі

а) 10 МЄ фактору на кг маси тіла збільшує активність VIII фактору на 2%

б) 1 МЄ фактору на кг маси тіла збільшує активність VIII фактору на 1,5-2%

в) 1 МЄ фактору на кг маси тіла зменшує активність VIII фактору на 2%

г) 10 МЄ фактору на кг маси тіла збільшує активність VIII фактору на 20%

д) 100 МЄ фактору на кг маси тіла збільшує активність VIII фактору на 1%

9. Введення свіжезамороженої плазми при гемофілії

а) є найкращим методом лікування

б) є небезпечнішим за введення кріопреципітату

в) може призвести до гіповолемії

г) не викликає ускладнень

д) легко дозується на відміну від кріопреципітату

10. Тяжким ускладненням замісної терапії при гемофілії є

а) утворення антитіл до VIII фактору

б) алергічні реакції

в) диспептичні розлади

г) тромбоцитопенія

д) все вище перераховане

Ситуаційні задачі:

№1. У пацієнта К., 22 років, після незначної травми коліна спостерігається значне збільшення коліна у об'ємі, шкіра над ним гіперемована, різка болючість при пальпації, рухливість обмежена, майже неможлива через різкий біль. Температура тіла 37,8°C, легкий озноб. Кровоточивість з'явилася та утворення внутрішньом'язевих гематом у пацієнта відмічались і раніше. З приводу гемартрозу неодноразово лікувався у гематологічному та травматологічному відділеннях районної лікарні. З сімейного анамнезу: обидва бабусиних брата хворіли на гемофілію.

1. Ваш попередній діагноз.

2. Який план додаткового обстеження?

3. Яка рентгенологічна картина найімовірніша в даному випадку?

4. Тактика лікування пацієнта.

№2. У пацієнта Н., 2 років, який почав нещодавно ходити, мати визначає появу пухлиноподібних утворень в місцях забоїв, які хвилюють дитину, болючі та гарячі на дотик, шкіра над ними гіперемована, проходять самостійно дуже повільно, ала швидко утворюються нові.

1. Який план обстеження та з якими захворюваннями потрібно провести диференціальний діагноз?
2. План лікування даного пацієнту.

№3. У пацієнта С., 18 років, виникло ускладнення після травми переносиці (удар м'ячем) у вигляді різкого болю у правому оці та швидко прогресуючому зменшенні зору. Окуліст при огляді запідозрив наявність ретробульбарної гематоми. З анамнезу: брат близнюк пацієнта нещодавно лікувався з приводу гемартрозу колінного суглобу, в роду є спадковість з гемофілії.

Данні додаткового обстеження: ЗАК: Е-4,7*10*12, Нв 120 г/л, Л- 9*10*12, ШОЕ 17 мм/ч, час згортання крові за Лі-Уайтом 22 хв., протромбіновий час 13 с.

1. Який попередній діагноз?
2. Які методи додаткового обстеження для підтвердження діагнозу та ускладнень хвороби?
3. План лікування даного пацієнта.

Використана література.

1. Передерій В.Г. Основи внутрішньої медицини: підручник: у 3-х т. – Том 1 / В.Г.Передерій, С.М.Ткач. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 636 с.

2. Середюк Н.М. Внутрішня медицина: підручник / Н.М.Середюк; за ред. Є.М.Нейка. – К.: Медицина, 2009. – 1102 с.

Додаткова література:

1. Гематологія і трансфузіологія / під ред. проф. Гайдукової С.М. – К.: ВПЦ “Три крапки”, 2001.-725 с.

Методичну розробку склала

ас. Лиманець Т.В.