

ХЕМОФИЛИЯ В

Синоними

Вроден дефицит на фактор IX
Болест на Christmas

ICD-10 code: D67

Orpha code:

98879 Хемофилия В
169799 Хемофилия В лека форма
169796 Хемофилия В среднотежка форма
169793 Хемофилия В тежка форма

OMIM code: 306900

Определение на заболяването

Хемофилиите са най-често срещаните болести от групата на вродените коагулопатии. Възникват в резултат на вроден дефицит на коагулационен фактор VIII или IX и според това се разделят съответно на два подтипа – хемофилия А и хемофилия В. И двете форми на болестта са рецесивни нарушения, свързани с X-хромозома, които засягат само мъже, докато майките и дъщерите са носителки на хемофилна наследственост. При жени се среща изключително рядко.

Честотата на хемофилия В (ХВ) е еднаква във всички етнически групи и раси. Тя се среща веднъж на всеки 30 000 живи раждания и е причина за приблизително 10% от всички случаи на хемофилия.

Клиничната картина на ХВ е функция от тежестта на дефицит на коагулационен фактор IX, като се различават три степени на тежест: (1) тежка форма – при ниво на фактор IX под 1%; (2) средно тежка форма – ниво на фактор IX между 1 и 5%; (3) лека форма – ниво на фактор IX между 5 и 30%.

Водещ симптом при тежката форма са различни по вид и продължителност хеморагии, които по правило са посттравматични. Началото на клиничните прояви е между 3-и и 6-и месец след раждането с поява на кожно-мускулни хематоми в областта на главата, тазовата мускулатура и бедрата. След прохождение типични таргетни места са коленните, лакетни и глезенни стави с поява на рецидивиращи хемартрози и хемофилна артропатия в по-късна възраст. Посттравматично могат да се наблюдават кръвоизливи във всички вътрешни органи, вкл. интракраниално и ретроперитонеално, в мускулите на устната кухина и шията, в гастроинтестиналния и урогенитален тракт, след прорязване и екстракция на зъби и др. Пациентите със средно тежка и лека форма обикновено нямат явни клинични симптоми на кървене и само тежки травми и хирургични интервенции са последвани от хеморагични епизоди.

Пренатални техники за откриване на хемофилия включват хорионова биопсия в 12-а и амниоцентеза в 16-а гестационна седмица с последващ анализ за инверсия или ДНК-секвениране. Рискът от спонтанен аборт от тези процедури варира от 0.5% до 1.0%, но поради риск от кървене може да бъде потенциално по-висок в случаи на хемофилия. Не се изисква специфичен подход преди раждане на дете, което може да има хемофилия, поради наличието на протоколи за грижи в перинаталния период за минимизиране на риск от неонатално кървене. Кордоцентеза за измерване на активност на фактор IX в 20-а гестационна седмица не се препоръчва поради значителен риск от фетална смърт (1-6%).

Лечението се провежда с високопречистени плазмени и рекомбинантни препарати на фактор IX в доза от 20 до 50-100 IU/kg в зависимост от тежестта на заболяването и вида на кръвоизлива.

Профилактика се провежда при деца с тежка форма на хемофилия В с цел поддържане нивото на фактор IX над 1% и предотвратяване появата на хемартрози и развитието на артропатия. Използват се същите препарати в доза 25-40 IU/kg от един до три пъти седмично.

Най-сериозното усложнение при лечение с коагулационни фактори при пациенти с хемофилия е развитието на неутрализиращи алоантитела (инхибитори), насочени срещу фактор IX. Терапевтичното поведение включва профилактика и лечение на кръвоизливи с „байпас“ продукти (FEIBA или rFVIIa).

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Няма точни данни за заболяването в България. Според данни, съобщавани в презентации на национални форуми, броят на пациентите с хемофилия В е около 30, а по данни на НЗОК, годишния брой на реимбурсираните здравноосигурени лица за 2014 г. с хемофилия В е 24. Предполага се, че цифрата е по-малка поради факта, че от една страна съществуват болни с лека и средна хемофилия, които не получават лечение от НЗОК и от друга – има пациенти в клинични проучвания, които също не

получават лечение от НЗОК. Новозаболелите с ХВ през последните години са около 1 нов случай за година.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Приема се, че ХА се среща приблизително с честота 1 на 30 000 население.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагностицирането на хемофилия В се улеснява, когато са известни други членове на семейството с хемофилия. Болестта трябва да се подозира при момчета и мъже с абнормно кървене при леко нараняване, придружено с изолирано удължаване на активирано парциално тромбoplastиново време (аРТТ). Всички останали тестове от основния лабораторен хемостазен панел са нормални. С количествено определяне на активността на фактор IX се определя формата на тежест. Нормалните нива на плазмена активност на кръвосъсирващия фактор IX при лица след ранна детска възраст е в диапазон между 0.5 и 1.5 U/mL (50% и 150%). Тежестта на хемофилия се определя от ниво на активност на кръвосъсирващия фактор: (i) тежка хемофилия се определя при дефицит на фактор IX под 1% от нормалното (< 0.01 U/mL) и се среща в приблизително половината от пациентите; (ii) средно тежка хемофилия се среща при около 10% и се дефинира при нива на фактор IX между 1% и 5% от нормалното (0.01 и 0.05 U/mL); (iii) лека хемофилия се среща в 30% до 40% при нива на активност на фактор IX над 5% от нормалното (> 0.05 U/mL).

Началото и тежестта на клиничните прояви на болестта са различни и зависят преди всичко от плазменото ниво на дефицитния фактор. При тежка хемофилия симптоми могат да се проявят още в неонаталния период – продължително кървене от пъпния остатък или кефалхематом. Най-често началото е между 3-и и 6-и месец след раждане, когато при децата започват първите травми: поява на хематоми в областта на глава, тазова мускулатура и бедра. След прохождение се появяват и първите хемартрози.

Леката хемофилия може да бъде разпозната случайно много по-късно при кървене, свързано с травма или операция, или при рутинен предоперативен хемостазен скрининг, откриващ удължено аРТТ. Средно тежката хемофилия може да се представи фенотипно като лека или тежка в зависимост от активността на плазмените нива на фактор IX и други модулиращи фактори.

Хемартрозите са най-типична проява на тежка форма: засягат се големи стави на крайниците, като най-обичайни места са колене (> 50% от всички случаи на кървене), следвани от лакти, глезени, рамене и китки. Обикновено първата хемартроза е резултат от травма или рязко движение, а всеки ставен кръвоизлив е предразположение към следващи хемартрози и развитие на т.нар. *таргетни стави*. Крайният резултат от рецидивиращо ставно кървене е развитие на инвалидизиращи артрити, познати в литературата като хронична хемофилна артропатия.

Мускулните кръвоизливи са втората най-често срещана форма на кръвоизливи при хемофилия и съставляват 30% от събитията на кървене. Демонстрират се предимно в областта на подбедрици, бедра, глутеална област и предмишници. Местоположението на мускулния кръвоизлив определя морбидността на събитието: кръвоизлив в големи мускули, независимо от място и големина, обикновено преминава без усложнения; кървене в затворено фасциално пространство може да доведе до значителна компресия на жизненоважни структури с развитие на исхемия, гангрена, флексионни контрактури и невропатия.

Сериозно усложнение на мускулните хематоми е образуване на хемофилни псевдотумори (кръвни кисти). Развиват се бавно в продължение на години, притискат и разрушават околните тъкани, включително кости, мускули, органи или меки тъкани. Обикновено се манифестират в долна част на тялото – ретроперитонеална мускулатура, бедрени и глутеални мускули. Лечението е оперативно и е свързано с 20% риск от фатален изход.

Хематурия се наблюдава често, обикновено е безболезнена и може да е свързана с използване на НСПВС, травма или усилие. Причината за спонтанна хематурия при хемофилия е неизвестна, но може да се дължи на директно тубуларно и гломерулно увреждане, причинено от циркулиращи имунни комплекси след прилагане на коагулационно лечение. Други нокси включват инфекция, неоплазма, нефро- и уролитиаза.

Най-честата причина за смърт от кървене при пациенти с хемофилия е вътречерепен/вътремозъчен кръвоизлив. Вътречерепен кръвоизлив може да се получи спонтанно или при минимална травма, особено при деца; 50% развиват трайни неврологични усложнения, а 30% водят до смърт.

Кръвоизливи от гастроинтестиналния тракт се наблюдават при 10-15 % от възрастните пациенти с хемофилия. По-често са асоциирани с анатомични лезии (язва, гастрит, варици), отколкото да се проявяват спонтанно. При пациенти с хроничен хепатит С и цироза вариците от порталната хипертония са водеща причина за остро кървене.

Орофаринксът е силно васкулизирана област и при минимални травми (ухапване, поява на нов зъб) може да настъпи обилно кървене. От критично значение е появата на ретрофарингеален кръвоизлив с обструкция на дихателни пътища и големи шийни кръвоносни съдове. Епистаксисите и гингиворагиите са чести, но нехарактерни симптоми при хемофилия.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

В повечето случаи диагнозата се поставя лесно по фамилната обремененост за хемофилия, клиничната картина и данните от лабораторните изследвания, включващи aPPT и ниско ниво на фактор IX. Генетичната мутация се изследва чрез генетичен анализ. В зависимост от стойността на дефицитния фактор се различават 3 степени на тежест: (1) тежка форма – при ниво на фактор IX под 1%; (2) средно тежка форма – ниво на фактор IX между 1 и 5%; (3) лека форма – ниво на фактор IX или между 5 и 30%.

Диференциалната диагноза включва хемофилия А, болест на Вилебранд и други коагулационни нарушения, водещи до удължаване на времето за съсирване.

Алгоритми за лечение на заболяването

В основата на терапевтичното поведение при хемофилия е заместителното приложение на фактор IX за достигане на хемостатично адекватни плазмени нива с цел предотвратяване (профилактика) или лечение на кръвоизлив (т.нар. лечение при нужда). Лекарствените коагулационни фактори биват плазмени и рекомбинантни. Плазмените се извличат от сборна плазма, а рекомбинантните се произвеждат чрез генното инженерство и рекомбинантна технология, която използва бозайникови клетъчни линии, трансфектирани с нормални човешки гени, кодиращи протеини на кръвосъсирващи фактори.

Дозирането на коагулационните фактори е въз основа на плазменния обем на пациента, интраваскуларното и екстраваскуларно разпределение на кръвосъсирващия протеин, циркулиращия му плазмен полуживот и плазменото ниво, необходимо за постигане на адекватна профилактика или хемостаза. Дозата се изчислява, приемайки се, че преливането на 1 U/kg фактор IX ще повиши плазмената му активност с приблизително 0.01 U/mL (1%). Циркулиращият полуживот на фактор IX е 18 часа. Оптималните кръвоспиращи плазмени нива на фактор IX варират в зависимост от клиничната ситуация – от 20-50% при хемартрози, зъбни екстракции и други незастрашаващи живота кръвоизливи до 100% при вътречерепни локализации, гастроинтестинално кървене или хирургични интервенции.

На таблицата са представени лекарствените коагулационни фактори и тяхното дозиране при лечение на ХВ.

ТИП НА КЪРВЕНЕ	СРЕДНА НАЧАЛНА ДОЗА (U/kg)	ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ (дни)
Хемартрози и мускулни кръвоизливи	20 – 40 30 – 40 (деца)	1 – 3
Животозастрашаващи кръвоизливи	50 – 80 80 – 100 (деца)	8 – 14
Кръвоизливи в меки тъкани		
- големи кръвоизливи, вкл. церебрални	40 – 60	8 – 21
- в областта на езика, ретроперитонеално, големи мускули	40 – 60	7 – 14
- леки кръвоизливи в областта на кожа и мускули	15 – 30	2 – 3
Лигавични и урогенитални кръвоизливи		
- гастроинтестинални и в устната кухина	30 – 60	7 – 14
- епистаксис	20 – 40	1 – 2
- хематурия	20 – 40	3 – 5
Хирургия		
- големи операции или тенденция за голям кръвоизлив, вкл. тонзилектомия	50 – 80 80 – 100 (при деца)	7 – 14
- малки операции, вкл. зъбни екстракции и херниотомия	25 – 40 50 – 100 (при деца)	1 – 5

Профилактика при хемофилия означава прилагане на регулярни инфузии на коагулационен фактор с цел предотвратяване на кръвоизлив. Основната цел на този терапевтичен режим е да намали максимално броя на ставните кръвоизливи от ранна детска възраст чрез трансформиране на заболяването от тежка в по-лека форма, да предпази или да редуцира мускулно-скелетното увреждане от хемофилна артропатия и да подобри качеството на живот и социалното благополучие на пациентите с хемофилия.

В зависимост от нейната продължителност, възраст и ставен статус на пациентите при нейното стартиране, тя се разделя на първична, вторична, третична и епизодична.

Вид профилактика	Дефиниция
Първична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, иницирано при отсъствие на ставно заболяване, документирано чрез физически преглед и/или образни изследвания, и започнало преди или след първи кръвоизлив в голяма става при деца под 3-годишна възраст
Вторична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, започнало след 2 или повече кръвоизливи в големи стави и преди настъпване на ставно заболяване, документирано при физикален преглед и образни изследвания.
Третична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, започнало след настъпване на ставно заболяване, документирано при физикален преглед и обикновена рентгенография.
Интермитентна	Прилагане на лечение с цел предотвратяване на кръвоизлив за период по-малък от 45 седмици годишно.

Понастоящем в клиничната практика се прилагат два официално приети профилактични режима за деца и възрастни с хемофилия А и В:

- стандартен (*Protokol Malmö*): 20-40 Е/кг три пъти седмично или през ден при пациенти с хемофилия А и 30-40 Е/кг два пъти седмично при пациенти с хемофилия В;
- интермедиерен (*Protokol Utrecht*): 15-30 Е/кг два-три пъти седмично при хемофилия А и 30-50 Е/кг един-два пъти седмично при хемофилия В.

Профилактика при деца:

- Първична или вторична профилактика се препоръчва при деца с тежка форма на хемофилия и при всички деца с анамнеза за животозастрашаващи кръвоизливи;
- Дозовият режим трябва да бъде съобразен с официално приетите протоколи и възрастта на децата; при възможност да се провежда фармакокинетична оценка.
- При предварително нелекувани деца се препоръчва използването на рекомбинантни фактори;
- При възможност да не се сменя коагулационния фактор;
- Препоръчва се лечението да продължи до завършване на растежа;
- Абсолютни противопоказания за провеждане на профилактика са наличието на инхибитори ($\geq 5\text{BU}$).

Продължаване на профилактиката при подрастващи и възрастни:

- Решението за продължаване на профилактиката трябва да бъде индивидуално за всеки пациент с решение на комисия и преоценка на всеки 6 месеца.

Профилактика при подрастващи и възрастни:

- Вторична и третична профилактика е показана при пациенти с напреднала артропатия и рецидивиращи епизоди на ставно кървене.
- Решението за прилагане на профилактичен режим трябва да бъде индивидуално за всеки пациент с решение на комисия.

Алгоритми за проследяване на заболяването

При пациенти, провеждащи профилактика и редовно лечение “при нужда”, прогнозата е отлична с продължителност на живота, съвместима с останалата популация. Най-честите и сериозни усложнения са в резултат от рецидивиращото ставно кървене с развитие на инвалидизиращи артрити, познати в литературата като хронична хемофилна артропатия. Сериозно усложнение на мускулните хематоми е образуване на хемофилни псевдотумори (кръвни кисти).

Проследяването на заболяването се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на

усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъма на проследяване е разработен от Работна група по хемофилия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в извънболничната помощ.

Показатели и изследвания	Изходни стойности при започване на лечение	+ 3 м.*	+ 6 м.*	+ 12 м.*	Клинични показания *
Телесна маса (кг)	x		x		
Ръст (см)					
Оценка на ставен статус	x		x		x
Документирано ниво на дефицитния коагулационен фактор	x				
Изследване на инхибитори (Bethesda)	x	x**	x***		x
ПКК (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити)	x		x		
ALAT, ASAT	x				x
Анти-HCV антитела, HBsAg, HIV	x			x	x
Образни изследвания (рентген, КТ, МРТ, ехография) на таргетни зони					x
Ксерокопие от дневника на пациента с хемофилия			x		x

* + 3 м. - извършват се на всеки 3 месеца за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни; + 6 м. - извършват се на всеки 6 месеца; + 12 м. - извършват се на всеки 12 месеца; клинични показания - извършват се по клинични показания

** само за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни

*** само за пациенти на профилактика след достигане на 50 експозиционни дни

само за пациенти на лечение „при необходимост“ до достигане на 50 експозиционни дни.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите се нуждаят от специфична рехабилитация на опорно-ставната система, която трябва да бъде провеждана от специалисти с опит при рехабилитацията на хемофилна артропатия. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната болест, съпътстващите усложнения и необходимостта от непрекъснато заместително лечение и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност постоянни лекари и психолог да водят лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Библиография:

1. Калева В. Център за комплексно лечение на хемофилия и таласемия в УМБАЛ “Св. Марина” – Варна. Първа научно-практическа конференция на БЛС 2014 г. Несебър, 1-2.11.2014

2. *Вродени коагулопатии*. Методични указания за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи. БНДКТХ, версия 2, 2011 (www.bscth.med-bg.info)
3. Fogarty PF, Kessler CM. Haemophilia A and B. In Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3th ed. 2013: 45-60
4. Giangrande P, et al. The European standards of Haemophilia Centres. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl. 3): 525-530.
5. Colvin BT et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-374
6. O'Mahoni B, et al. Haemophilia care in Europe – survey of 35 countries. *Haemophilia* 2013;1-9
7. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2012
8. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): 1-47
9. National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendation concerning prophylaxis. Document 179. Available at: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF> (last accessed on 20 October 2008)
10. Richards M, Williams M, Chalmers E et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149: 498–507.