
HEMOFILIJIA

L. RAGELIENĖ

Hemofilija priklauso krešėjimo sistemos arba hemostazės ligų grupei. Tam, kad susidarytų krešulys, tarpusavyje sąveikauja kraujagyslės sienelė, trombocitai ir plazmoje esantys krešėjimo faktoriai. Plazminę krešėjimo sistemą sudaro 15 plazminių krešėjimo faktorių. Plazminė hemostazės fazė susideda iš daugybės plazmoje vykstančių fermentinių reakcijų, dėl kurių protrombinas virsta trombinu, o tirpus fibrinogenas netirpiu fibrinu. Sveikų žmonių krešėjimo faktorių koncentracija būna 2-100 kartų didesnė, negu reikia normalim kraujo krešėjimui užtikrinti. Pavyzdžiui, kad užtikrinti normalią hemostazę žmogui reikia 30-35% VIII F, o kraujyje jo esti 50-200%.

Vaikams 90% hemostazės sutrikimų yra įgimti. Dėl VIII, IX, XI faktorių stokos atsiradusios koagulopatijos vadinamos hemofilija: A – (VIII F stoka), B – (IX F stoka) ir C – (XI F stoka). Hemofilijos pavadinimas kilęs iš sutrumpinto vokiečių termino “haemorrhaphilia”. V, VII ir X faktorių stokos sąlygotos ligos vadinamos parahemofilijomis, likusios – koagulopatijomis.

Hemofilija tai labiausiai paplitusi paveldima liga, pasireiškianti dėl nepakankamo VIII, IX, XI krešėjimo faktorių aktyvumo, kai yra struktūriniai baltyminės faktorių dalies pokyčiai. Iš visų paveldimų koagulopatijų vaikams dažniausiai būna hemofilija A – 70-78%, von Willebrand liga – 9-18 % (VIII krešėjimo faktoriaus deficitas, lydimas trombocitų funkcijos sutrikimo), hemofilija B – 6-13 %, hemofilija C – 5-7%. II, V ir VII faktorių deficito sukelta koagulopatija būna daug rečiau – apie 0,5-1,5% atvejų.

Apie hemofiliją jau rašoma Talmude ir Biblijoje. Hemofilijos terminą 1820 m. pasiūlė Schonlein. 1893 m. nustatyta, kad hemofilija sergančio ligonio krešėjimo laikas yra pailgėjęs. Sumažėjęs VIII F kiekis hemofilija A sergančiam ligoniui išaiškintas 1947 m., o 1952 m. – kad hemofilijos B priežastis yra sumažėjęs IX F kiekis. Pirmoji kraujo transfuzija hemofilija sergančiam žmogui buvo atlikta 1930 m., o krioprecipitato – 1964 metais.

1985 m. buvo klonuoti hemofilijos genai.

Hemofilija A. Hemofilijos A genas – vienas iš didžiausių žmogaus genų. Jis būna X chromosomoje. Gali būti įvairios šio geno mutacijos nuo kurių pobūdžio priklauso ne tik hemofilijos tipas, bet ir ligos eiga, inhibitorinės formos ir kt. Hemofilija paveldima recesyviniu būdu. Paprastai serga berniukai, mergaitės labai retai. Moterys yra defektyvaus geno perdavėjos. X

chromosomoje esantis hemofilijos genas perduodamas visoms ligonio dukterims, o jos visos tampa A hemofilijos perdavėjomis. Visi ligonio sūnūs esti sveiki, nes savo X chromosomą gauna iš sveikos motinos. Moterys, hemofilijos nešėjos, gali pagimdyti pusę berniukų, sergančių hemofilija, ir pusę mergaičių – hemofilijos nešėjų. Moterys – hemofilijos pernešėjos hemofilija neserga, nes 2-oji X chromosoma užtikrina 1/4-1/2 VIII faktoriaus sintezės, o tokio jo kiekio užtenka normaliai hemostazei.

Paveldima hemofilija A nustatoma 70-75% atvejų, kitų atvejų priežastis yra naujos mutacijos.

Hemofilija B, arba Christmas liga, yra sąlygojama recesyviniu būdu paveldėto ir su X chromosoma susijusio IX krešėjimo faktoriaus trūkumo. IX krešėjimo faktoriaus geno mutacija būna daug rečiau, todėl sergamumas šia liga tesudaro 8-15% sergančių hemofilija.. Hemofilijos B simptomatika, ligos sunkumas ir eiga yra tokie pat kaip hemofilijos A, todėl šias dvi ligas galima diferencijuoti tik remiantis laboratoriniais tyrimais.

Hemofilija C – XI krešėjimo faktoriaus deficitas, autosominiu būdu paveldima koagulopatija, kuri perduodama dominantiškai. Dažniausiai serga Aškenazi žydai. Kliniškai skiriama latentinė, mažoji, ir ryški forma. 50% tokių ligonių būna latentinė ligos forma, kuomet kraujuoja tik esant didelėms traumoms ar operacijų metu. Kai yra ryški forma, gali gausiai spontaniškai kraujuoti iš nosies, susidaryti kraujosruvų poodyje, ilgai kraujuoti per mėnesines ir po chirurginių intervencijų.

Klinika

Hemofilijai A, B ir C būdinga kraujavimas į poodį, į sąnarius, tarp raumenų. Mažiems vaikams susidaro hematoma po plaukuotosios galvos dalies antkauliu ir aponeuroze. Taip pat dažnai kraujuoja iš dantenu, nosies gleivinės, virškinimo trakto, lytinių organų, būna hematurija. Ypač pavojingi yra kraujavimai iš plačių žaizdų, pilvo ertmės hematomos ir intrakranijiniai kraujavimai, kuomet būtina skubi pagalba. Ligos sunkumas ir kraujavimų dažnumas tiesiogiai priklauso nuo kraujo plazmoje esančio VIII ir IX faktoriaus kiekio. Pagal tai skiriama šios ligos formos:

labai sunki forma, kai VIII ir IX F būna nuo 0 iki 1%,

sunki – nuo 1% iki 2%,

vidutiniškai sunki – nuo 2 iki 5%,

lengva, – kai daugiau kaip 5%.

Augančiam vaikui stebima ligos apraiškų evoliucija. Tik gimusiam kūdikiui būna didelės kefalohematomos, poodinės kraujosruvos, ilgai kraujuoja iš bambutės. Dažnai liga išryškėja po pirmosios injekcijos į raumenis. Injekcija gali tapti pavojingos ir didelės tarpraumeninės hematomos priežastis. Dygstant dantis, paprastai gausiai nekraujuoja, bet šio amžiaus vaikams

gana dažnas kraujavimas iš burnos ertmės dėl gleivinės sužeidimo įvairiais kietais daiktais. Liga ypač sustiprėja, kai ligonis pradeda vaikščioti. Po menkos traumos galimos didelės galvos, sričių apie akis, sėdmenų ir lytinių organų hematomos. Kuo sunkesnė hemofilija, tuo anksčiau pradeda kraujuoti į sąnarius. Dažniausiai pažeidžiami 1-3 (kelių, čiurnos ir alkūnių) sąnariai. Kliniškai skiriama ūminės hemartrozės (pirminės ir recidyvuojančios), lėtinės hemoraginės-destrukcinės osteoartrozės (artropatijos) ir antrinis imuninis reumatoidinis sindromas – kaip pagrindinio proceso komplikacija.

Ūminei hemartrozei būdinga staiga prasidėjęs (dažniausiai po nedidelės traumos) labai stiprus sąnario skausmas. Sąnarys padidėja, oda virš jo tampa karšta, paraudusi ir įtempta. Kai yra didelė hemartrozė, pasireiškia fluktuacija. Skausmas greitai mažėja po pakankamos plazmos preparatų dozės arba ištraukus kraują iš sąnario. Jeigu skausmas po šių priemonių nemažėja, reikia pagalvoti apie papildomą patologiją – intrasąnarinį lūžį, audinių įstrigimą ar uždegimą.

Lėtinė hemoraginė-destrukcinė artropatija formuojasi po pakartotinių kraujavimų į tą patį sąnarį. Dažnai kartotiniai kraujuojant į sąnario ertmę, ardoma kremzlė, storėja sinovijinis dangalas, didėja jo trapumas. Kraujyje esančių granulocitų išskiriami proteoliziniai fermentai, irstant eritrocitams susidaręs hemosiderinas, makrofagų oksidacijos procesai sąlygoja uždegiminę reakciją, todėl sinovija proliferuoja, atsiranda jos išaugų, kraujuojančių nuo menkausios traumos, o kremzlė vis daugiau pažeidžiama, gali plyšti, pasireiškia kaulų destrukcija. Progresuojant hemofilinei artropatijai, pažeidžiama sąnario kapsulė, kremzlė, kaulai ir minkštieji audiniai. Lėtinė artropatija gali sukelti skausmą atsistojus ar suteikus galūnei didesnę krūvį net tada, kai nekraujuoja. Kartais sąnario skausmas, nesusijęs su kraujavimu, gali būti dėl asepsinio sąnario uždegimo. Jam būdinga subfebrili temperatūra, nedidelis sąnario patinimas, skausmingi judesiai. Manoma, kad tai sąlygoja metaboliniai ir imuniniai sąnario procesai.

Vaikui augant, sąnarinis pažeidimas progresuoja ir dėl kraujavimo į apie sąnarį esančius audinius. Ypač sunkios ir pavojingos yra didelio ploto poodinės, tarpraumeninės, subfascijinės ir retroperitoninės hematomos. Pamažu didėdamos, jos gali pasidaryti labai didelės, sukaupti iki 0,5-3 l kraujo. Dėl jų gali pasireikšti mažakraujystė, aplinkinių audinių destrukcija, kraujagyslių bei nervų nekrozė, jos gali spausti organus ir audinius. Gali būti kraujavimas iš inkstų, iš virškinimo trakto, į galvos ir nugaros smegenis. Kūdikiams ir mažiems vaikams CNS kraujavimas gali būti spontaniškas arba dėl labai nedidelės traumos. Ankstyvieji simptomai dažnai minimalūs: irzlumas, verksmingumas, kartais mieguistumas, pykinimas, vėmimas.

Hemofilijai būdinga užsitęsęs kraujavimas po traumos ir operacijos. Ligoniai, sergantys lengva hemofilijos forma, kai VIII ir IX faktorių koncentracija yra 2,5-5% normalaus kiekio, dažniausiai nepatiria sunkių kraujavimų į sąnarius. Jiems dažniausiai kraujuoja dėl traumos ar chirurginių procedūrų. Kartais išryškėja kraujavimas iš inkstų ir virškinimo sistemos. Tačiau netgi šiems ligoniams gali būti gyvybei pavojingų kraujavimų net ištraukus dantį. Labai dažnai lengva hemofilijos forma nustatoma jau suaugusiesiems užsitęsus pavojingam kraujavimui.

Diagnostika

Hemofiliją reikia įtarti visiems berniukams, kuriems yra hematominis kraujavimas ir pažeistas atramos-judamasis aparatas. Tokiam ligoniui būtina atlikti detalų kraujo tyrimą, kraujo krešėjimo laiką ir kraujavimo laiką, koagulogramą. Toliau nustatomas deficitinio faktoriaus kiekis. Jei šeimoje yra hemofilija sergantis ligonis, visos tos šeimos moterys turi būti ištirtos dėl galimo šio geno perdavimo. Tai nustatoma DNR polimorfizmo tyrimais genetikos laboratorijoje. Hemofilijos perdavėjoms esti sumažėjęs VIII ar IX faktorių aktyvumas iki 25-49. Prenatalinė diagnozė atliekama tiriant choriono gaurelius 10-12-ąją nėštumo savaitę arba amniocentezės būdu po 15-osios savaitės. Vaisiaus kraujas gali būti tiriamas 20-ąją savaitę.

Hemofilijos B perdavėjos irgi nustatomos atliekant tiesioginę geno mutacijų analizę. Hemofilijos B perdavėjos gali būti nustatytos atlikus plazminio IX F aktyvumo tyrimą (faktoriaus būna ryškiai sumažėję).

Gydymas

Pagrindinis gydymo būdas, sergant hemofilija – papildyti trūkstamo faktoriaus kiekį ir užtikrinti normalią hemostazę. Sergant hemofilija, yra du gydymo būdai: ligonio gydymas jam kraujuojant (on demand) ir profilaktinis, kuomet ligonis periodiškai gauna trūkstamo krešėjimo faktoriaus ir yra apsaugomas nuo kraujavimų. Dabar hemofilijai A gydyti ir jos profilaktikai vartojama faktorių koncentratų, gaunamų iš donorinės plazmos, atitinkamai ją apdorojus termiškai ir chemiškai, bei gaminant rekombinantinius krešėjimo faktorius genų inžinerijos būdu. VIII ar IX faktoriaus koncentratai kas 8-24 val. leidžiami srove į veną. Dozė priklauso nuo kraujavimo intensyvumo ir svyruoja nuo 20~v/kg iki 100~v/kg kūno masės. Kai yra ūminis kraujavimas į sąnarius, skubiai sušvirkščinama į veną atitinkamo krešėjimo faktoriaus, ligonis nuraminamas, paguldomas. Rekomenduojama galūnę imobilizuoti 2-3 dienoms, bet dabar dažniausiai dedamas tik spaudžiamasis tvarstis ir galūnę sutvarstoma elastiniu tvarščiu. Prieš sutvarstant, 3-5 min. uždedamas ledas, kad susitrauktų arteriolės ir kapiliarai. Spaudžiamasis tvarstis laikomas tol, kol sąnaryje yra kraujo. Būtina kojas pakelti ir laikyti pakeltas pirmąsias paras. Kai kraujuoti nustoja,

sąnario srityje dedama ledo 30 min. 3-5 kartus per parą, kol skauda ar patinę. Spaudžiamasis tvarstis turi būti naudojamas pastoviai, išskyrus tuos momentus, kai dedamas ledas. Nustojus kraujuoti, pradedamas pasyvus visų raumenų, judinančių sąnarį, tempimas, mankšta. Nedideles hemartrozės pradėjus anksti gydyti, paprastai užtenka 1-2 injekcijų krešėjimo faktorių preparatų. Jei kraujuoja gausiai, krešėjimo faktorių preparatų skiriama 3-4 dienas, tik mažesnėmis dozėmis. Krešulio stabilumui pagerinti, ypač, jei kraujuoja iš burnos gleivinės, skiriama fibrinolizinės sistemos slopintojų: ε-aminokaprono rūgšties, transheksamo rūgšties (Cyclokapron).

Iš fizioterapinių priemonių hemartrozei gydyti taikomos rezorbciją skatinančios ir raumenų įtempimą atpalaiduojančios procedūros: UAD, ultragarsas, elektroforezė su KJ, hidrokortizonu, lidaze, bioptonas. Ypač intensyvios pagalbinės terapijos reikia, kai yra didelės kraujosruvos į minkštuosius audinius. Pasireiškus hematomos infekavimo požymiams, nedelsiant skiriama antibiotikų, jei įmanoma – hematoma punktuojama. Išorinis kraujavimas iš nosies, dantenu, po traumų, greta antihemofilinių preparatų, yra stabdomas trombino, šaltos ̢-aminokapronino rūgšties, adroksono tamponais, hemostatine kempine. Tamponas laikomas 1-2 paras, paskui atmirkius atsargiai išimamas.

Profilaktinis hemofilijos gydymas yra 3 rūšių: pirminis, antrinis ir periodinis. Pirminė profilaktika skiriama jau naujagimiui tik diagnozavus sunkią hemofilijos formą. Antrinė profilaktika skiriama 2-3 aisiais gyvenimo metais po pirmųjų kraujo išsiliejimų į sąnarius. Periodinė profilaktika skiriama laikinai, kai susiformuoja sąnarys-taikinys, įvairių chirurginių intervencijų metu arba ligonio intensyvios atsatomosios reabilitacijos metu. Profilaktinis gydymo dozė parenkama pagal ligonio amžių, ligos formą, poreikį ir skiriama 2-3 kartus savaitėje.

Komplikacijos ir jų profilaktika

Viena iš pagrindinių hemofilijos komplikacijų yra lėtinė osteoartrozė. Norint jos išvengti, turi būti imamasi visų priemonių, mažinančių galūnių traumavimą. Tai ortopediniai batukai su auliukais, ortezai, minkštos pagalvėlės, įsiūtos į kelnes kelių srityje, pagalvėlės, apsaugančios alkūnes. Draudžiamos visos sporto šakos, susijusios su griuvimu, šuoliais ir traumomis. Būtina kasdienė intensyvi gydomoji fizikultūra, stiprinanti raumenis ir raiščius, fizioterapinės vandens, purvo ir elektrinės procedūros, masažas. Po didelių sąnarių ar minkštųjų audinių kraujavimų atrofuoja raumenys. Tokie ligoniai turi būti gydomi specialiose ortopedinėse reabilitacijos įstaigose. Jiems stengiamasi pagerinti pažeistų sąnarių funkciją, individualiai parenkamos ortopedinės priemonės. Lėtinei osteoartrozei gydyti taikoma rentgenoterapija ir chirurginis gydymas.

Svarbi hemofilija sergančių ligonių problema – progresuojanti osteoporozė. Jos profilaktikai skiriama kalcio preparatų su vitaminu D, maistas, turintis daug kalcio. Dažnai kraujuojantiems vaikams gali pasireikšti anemija. Kartais reikia skirti geležies ir folio rūgšties preparatų.