



NACIONĀLAIS  
ATTĪSTĪBAS  
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA  
Eiropas Sociālais  
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001 “Ārstniecības un ārstniecības  
atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

# ĀRSTNIECISKĀ UN APRŪPES PERSONĀLA KOMANDAS DARBS, NODROŠINOT PACIENTU AR IEDZIMTU KOAGULOPĀTIJU APRŪPI DZĪVESVIETĀ

Rīgā  
2019

# ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls paredzēts programmas “Ārstnieciskā un aprūpes personāla komandas darbs, nodrošinot pacientu ar iedzimtu koagulopātiju aprūpi dzīvesvietā” dalībniekiem un sniedz teorētisko bāzi ar pamatjēdzieniem par asins recēšanas sistēmu, biežākajiem iedzimtajiem koagulācijas traucējumiem, to klīniskajām izpausmēm, komplikācijām, par diagnostikas, profilakses, dzīvesveida un ārstēšanas pamatprincipiem. Materiāls ir daļa no izglītības programmas, kuras laikā veselības aprūpes speciālisti iegūs nepieciešamās zināšanas, lai nodrošinātu komandas aprūpi ambulatori pacientu dzīvesvietā.

Materiāla izstrādē ir izmantota literatūra, kas sniedz informāciju par pēdējo gadu atklājumiem, pētījumiem un jaunākajiem sasniegumiem koagulācijas traucējumu patoģenēzes izpratnē un terapijā. Materiālā ir izklāstīts normāls asins recēšanas process, biežāko koagulācijas traucējumu – Villebranda slimības un hemofilijas – etioloģija, patoģenēze, klīniskie simptomi, komplikācijas un ārstēšanas iespējas. Tāpat ir arī sniegts īss ieskats reto koagulācijas traucējumu būtībā. Darbā ir atrodamas rekomendācijas vēlamo fizisko aktivitāšu izvēlei pacientiem ar dažādas pakāpes koagulācijas traucējumiem, aktualizēta fizioterapijas ārstnieciskā un profilaktiskā loma, pacienta un ģimenes iesaiste ārstniecības procesā.

Materiāla autori ir bērnu hematoonkologi Elizabete Cebura, Marika Grūtupa un Žanna Kovaļova.

# SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

aPTL	aktivētais parciālais tromboplastīna laiks
ADP	adenozīna difosfāts
cAMP	cikliskais adenozinmonofosfāts
CNS	centrālā nervu sistēma
CT	datortomogrāfija
DDAVP	desmopresīns
EAHAD	Eiropas Hemofilijas un asins recēšanas traucējumu asociācija (saīsin. no <i>European Association for Hemophilia and Allied Disorders</i> )
EDTA	etilēnediamīnetetraacetilskābe
FI	I koagulācijas faktors
F1a	aktivētais I koagulācijas faktors
FII	II koagulācijas faktors
FV	V koagulācijas faktors
FVII	VII koagulācijas faktors
FVIIa	aktivētais VII koagulācijas faktors
FVIII	VIII koagulācijas faktors
FVIIIa	aktivētais VIII koagulācijas faktors
FIX	IX koagulācijas faktors
FIXa	aktivētais IX koagulācijas faktors
FX	X koagulācijas faktors
FXa	aktivētais X koagulācijas faktors
FXI	XI koagulācijas faktors
FXIa	aktivētais XI koagulācijas faktors
FXII	XII koagulācijas faktors
FXIII	XIII koagulācijas faktors
GI	gastrointestināls
GP	glikoproteīns
IgG	imūnglobulīns G
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
NEJM	žurnāls <i>New England Journal of Medicine</i>
PKR	polimerāzes ķēdes reakcija
PL	protrombīna laiks
SSP	svaigi saldēta plazma
TF	audu faktors (no <i>tissue factor</i> )
t-PA	audu plazminogēna aktivators
TL	trombīna laiks
US	ultrasonogrāfija
VWD	Villebranda slimība ( <i>von Willebrand disease</i> )
VWF	Villebranda faktors ( <i>von Willebrand factor</i> )
WFH	Pasaules hemofilijas federācija (no <i>World Federation of Hemophilia</i> )

# SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads.....	6
1. Asins recēšanas process, koagulācijas process un iedzimtie koagulācijas traucējumi.....	8
1.1. Normāls asins recēšanas process .....	8
1.2. Iedzimtas slimības katrā asins recēšanas procesā.....	9
1.3. Iedzimtas koagulopātijas, to biežums .....	10
2. Hemofilija.....	12
2.1. Hemofilija A un hemofilija B – ģenētiskie un patofizioloģiskie cēloņi.....	12
2.2. Hemofilijas klīniskās izpausmes un to radītās komplikācijas .....	13
2.3. Laboratoriskā diagnostika .....	16
2.4. Hemofilijas specifiskie aspekti.....	18
3. Aizvietojošā terapija iedzimtu koagulācijas traucējumu gadījumā ambulatorajā etapā ....	20
3.1. Hemofilijas ārstēšanas principi.....	20
3.2. Profilaktiskā terapija smagas hemofilijas gadījumā .....	21
3.3. Inhibitori pret koagulācijas faktoriem .....	21
3.4. Ārstēšana akūtu asiņošanu gadījumos .....	22
3.5. Vecāku, pacientu un pedagogu apmācības programma par hemofiliju.....	25
4. Villebranda slimība .....	27
4.1. Saslimstība, patoģenēze un klasifikācija .....	27
4.1.1. Epidemioloģija .....	27
4.1.2. Patoģenēze.....	27
4.1.3. Klasifikācija un klīniskie simptomi.....	28
4.2. Laboratoriskā diagnostika .....	30
4.3. Ārstēšanas principi .....	32
5. Vecāku izglītības programma.....	34
5.1. Iedzimto koagulopātiju ģenētiskie pamati.....	34
5.2. Hemofilija – iedzimts koagulācijas traucējums.....	34
5.3. Hemofilijas prenatalās diagnostikas iespējas .....	34
5.4. Vecāku sargājošā attieksme.....	35
5.5. Kā palīdzēt bērnam dzīvot ar hemofiliju vai citu koagulācijas traucējumu .....	35
5.6. Bērna temperaments, intereses, emocionālā labsajūta, dzīvojot ar iedzimtu slimību .....	36
5.7. Aizvietojošās terapijas nozīme .....	36
5.8. Kā iemācīt bērnam novērtēt riskus, kas saistās ar iedzimto koagulopātiju .....	36

5.9. Hemofilijas pacientu biedrības – Pasaules hemofilijas federācija, Latvijas Hemofilijas biedrība .....	37
6. Fiziskās aktivitātes iedzimtu koagulopātiju gadījumos. Fizioterapijas nozīme .....	38
6.1. Fizisko aktivitāšu nozīme hemofilijas pacientiem.....	38
6.2. Sporta veidu izvēle, ņemot vērā asiņošanas risku .....	38
6.3. Fizioterapijas nozīme locītavu izmaiņu novērtēšanā.....	39
7. Jaunākie sasniegumi hemofilijas slimnieku aprūpē.....	41
Pielikumi.....	44

# IEVADS

Asinsreces traucējumi ir vienlaikus gan ļoti retas, gan biežas slimības. Bieži asinsreces traucējumi ir iegūtas slimības (piemēram, trombozes) vai slimības, kas ir kādas citas patoloģijas rezultātā radušies traucējumi. Savukārt iedzimti asinsreces traucējumi un, jo īpaši, koagulopātijas jeb asins nesarecēšana ir ļoti retas. Kaut gan reti sastopamas, tās tomēr ir sen zināmas slimības un bieži tiek sauktas par “karaļu slimību”, jo bija plaši izplatītas Eiropas karaliskajās ģimenēs 19. un 20. gadsimtā (Anglijas karalienes Viktorijas pēctečiem). Tajā laikā šādu cilvēku – ar asinsreces traucējumiem – mūža ilgums bija 20 gadi. Kopš tā laika saistībā ar asins recēšanu ir veikti daudzi atklājumi, sniegti skaidrojumi un sasniegti izcili ārstēšanas rezultāti, būtiski pagarinājusies cilvēku dzīvildze un krasi izmainījusies viņu dzīves kvalitāte.

Asiņošana kā pacientu sūdzība vai simptoms medicīnā ir ļoti bieža gandrīz ikviena ārsta ikdienā, tai skaitā ambulatorajā etapā. Vienlaikus tai ir plašs diferenciāldiagnožu saraksts. Ja ārstam ir aizdomas par asiņošanas pārmantoto vai iedzimto dabu, viņam ir nepieciešamas skaidras rekomendācijas par tālākiem veicamajiem soļiem slimības diagnostikā. Ja pacientam ir bijusi asiņošana operācijas laikā vai pēcoperācijas periodā, ārstam ir jānoskaidro tās cēloņi un jāzina, kā rīkoties, nosūtot pacientu uz nākamo ķirurģisko manipulāciju.

Mācību materiālā ir izklāstīta biežāko iedzimto koagulopātiju – Villebranda slimības un hemofilijas – pārmantojamība, diagnostika un ārstēšana, ir aprakstītas terapijas iespējas, akcentēti dzīvībai bīstamie stāvokļi un rīcība to gadījumos. Lasītājam tiek sniegts priekšstats par biežākajām hemofilijas komplikācijām un to risināšanas iespējām. Pēdējo gadu laikā ir krasi mainījusies pieeja hemofilijas slimnieku ārstēšanai, Latvijā ir būtiski palielinājusies dažādu kvalitatīvu un valsts pilnībā apmaksātu medikamentu pieejamība. Materiāls arī sniedz ieskatu par pēdējo gadu inovatīvās ārstēšanas virzieniem hemofilijas jomā, tai skaitā arī par gēnu terapiju.

Mācību materiālā liela loma ir pievērsta pacienta un ģimenes izglītošanas nozīmībai, viņu iesaistei ārstniecības procesā. Ja kādreiz pacientam ar smagu hemofiliju tika rekomendēts samazināt fizisko aktivitāti, tad šajā materiālā ir uzsvērtā pārdomātu un pareizi izvēlētu fizisko aktivitāšu loma labas dzīves kvalitātes nodrošināšanā.

Metodiskajā materiālā ir akcentēti vairāki specifiski jautājumi, ar kuriem primārās aprūpes ārsts saskaras hemofilijas pacienta aprūpes un ārstēšanas procesā, bet nianse varētu būt mazāk zināmas, piemēram, par vakcināciju, zobu higiēnu un līdzīgiem jautājumiem.

Primārās aprūpes ārsta un medicīnas māsas loma iedzimtu koagulopātiju veiksmīgā diagnostikā, vadīšanā, bērnu un pusaudžu perioda izdzīvošanā, veselas un veselīgas personības izveidē, profesijas izvēlē, turpmākās dzīves kvalitātes saglabāšanā ir nepārvērtējama. Lai viņš spētu pilnvērtīgi atbalstīt un konsultēt savu pacientu visos minētajos dzīves posmos, ir nepieciešamas padziļinātas zināšanas. Arvien plašāk hemofilijas pacientu ārstēšanas procesā iesaistās dažādu jomu speciālisti, tai skaitā fizioterapeiti. Materiālā izklāstītā informācija var noderēt visu iesaistīto specialitāšu profesionāļiem, lai kopā sasniegtu maksimālu rezultātu.

Šīs apmācības programmas mērķis ir sniegt veselības aprūpes ambulatorā etapa speciālistiem izpratni, zināšanas un prasmes par iedzimtu koagulopātiju patoģenēzi, etioloģiju, ģenētisko pārmantojamību, diagnostiku, iespējamām komplikācijām, ārstēšanu un profilaksi, lai nodrošinātu komandas aprūpi pacientiem ar iedzimtām koagulopātijām.

# 1. ASINS RECĒŠANAS PROCESS, KOAGULĀCIJAS PROCESS UN IEDZIMTIE KOAGULĀCIJAS TRAUCĒJUMI

## 1.1. Normāls asins recēšanas process

Asins sarecēšana pasargā cilvēka organismu no asins zuduma asinsvada bojājuma gadījumā, veidojot trombu, un šajā procesā iesaistās asinsvadi, trombocīti un koagulācijas faktori. [3]

Asins recēšanā izšķir vairākas fāzes: primāro hemostāzi, kuras rezultātā veidojas nestabils trombocītu trombs, un sekundāro hemostāzi, kas beidzas ar fibrīna tīkla veidošanos, stabilizējot trombu [1], savukārt fibrinolīze nodrošina kontrolētu tromba resorbciju. Primārā un sekundārā hemostāze aizsākas gandrīz vienlaicīgi.

Primārajai hemostāzei ir četras fāzes – vazokonstrikcija, kam seko trombocītu adhēzija, aktivācija un agregācija. Vazokonstrikcija ir sākotnējā atbilde uz asinsvada bojājumu, kuru izraisa bojātā endotēlija sintezētais endotelīns-1. Bojātā endotēlija vietā atklājas subendoteliālais kolagēns, atbrīvojas audu faktors, VWF no endotēlija *Weibel-Palade* granulām un iekaisuma mediatori. Šo faktoru klātbūtne nodrošina otrās fāzes – trombocītu adhēzijas – attīstību. [1; 3; 7] Trombocīti ar GP Ia/IIa receptoriem un VWF ar GP Ib/IX/V receptoriem piesaistās atklātajam subendoteliālajam kolagēnam. [3; 4; 7] Trombīns, kas nelielā daudzumā veidojas koagulācijas iniciācijas laikā, veicina trombocītu aktivāciju. [1]

Trombocītu aktivācijas rezultātā tie no gludas ovālas formas iegūst neregulāru formu ar daudziem pseidopodiju izaugumiem, tādējādi palielinot virsmu, kur norisināsies koagulācijas process. Tie sāk ekspresēt receptorus un piesaistes vietas koagulācijas faktoriem un kalcija joniem, kā arī atbrīvo no blīvajām granulām serotonīnu, kalciju, ADP un no alfa granulām – V koagulācijas faktoru, VWF un trombocītu izdalīto augšanas faktoru, kas papildus aktivē trombocītus. [3; 4; 7]

Trombocītu agregācija sākas līdz ar to aktivāciju. Pēc aktivācijas GP IIb/IIIa receptori saistās pie VWF un fibrinogēna. Fibrinogēns atrodas cirkulācijā un, veidojot savienojumu ar GP IIb/IIIa receptoriem trombocītu virsmā, tos savstarpēji savieno, veidojot nestabilu trombocītu trombu. [1; 3]

Sekundārā hemostāze notiek koagulācijas kaskādes veidā. Koagulācijas faktori cirkulē neaktīvā proenzīmu formā, un to aktivācija notiek daudzu secīgu proteolītisku reakciju veidā, t. s. iekšējā un ārējā koagulācijas ceļa laikā, kas izraisa aktīvu trombīna veidošanos.



Ārējā koagulācijas ceļa aktivācija notiek, FVII no asinīm kontaktējot ar audu faktoru (TF), kas izdalās endotēlija bojājuma gadījumā. Rezultātā veidojas VIIa. TF-VIIa komplekss aktivē FX, un var aktivēt arī FIX no iekšējā ceļa.

Par iekšējo koagulācijas ceļu tas nosaukts tāpēc, ka koagulācijas faktori atrodas asinīs. Iekšējais koagulācijas ceļš iesākas ar FXII aktivāciju kontaktā ar negatīvi lādēto subendoteliālo kolagēnu, veidojot FXIIa, kas savukārt aktivē FXI par FXIa; FXIa secīgi aktivē FIX un FVIII attiecīgi par FIXa un FVIIIa, savukārt FIXa un FVIIIa kopā ar kalcija joniem un fosfolipīdiem veido tenāzes kompleksu, kas aktivē FX un tālāk turpinās kopējā koagulācijas ceļā.

Kopējais koagulācijas ceļš sākas ar FXa, kas kopā ar FVa un kalcija joniem uz trombocītu fosfolipīdiem veido protrombināzes kompleksu, kas veicina protrombīna (FII) pārvēršanos trombīnā, savukārt trombīns nodrošina fibrinogēna (FI) pārvēršanos fibrīnā (FIa). Trombīns arī aktivē FXIII, kas saista fibrīna pavedienus un stabilizē recekli. [1; 4]

Fibrinolīzes procesā primārais enzīms ir plazmīns, kas nodrošina fibrīna tīkla sabrukšanu. Tā neaktīvajai formai plazminogēnam piemīt afinitāte pret fibrīnu, tādēļ plazminogēns, trombam veidojoties, iekļaujas tā sastāvā. Audu plazminogēna aktivators (t-PA) un urokināze pārvērš plazminogēnu par aktīvu plazmīnu. t-PA lēni izdalās bojātā endotēlija vietā, un fibrīna tīkls trombā tiek iznīcināts vairāku dienu laikā. Plazmīns stimulē jauna plazmīna veidošanos ar t-PA un urokināzes producēšanu, savukārt t-PA un urokināzi inhibē plazminogēna aktivatora inhibitors-1 un plazminogēna aktivatora inhibitors-2. [1; 3; 4]

Asinsreces regulēšanas procesu nodrošina arī šādi olbaltumi: proteīns C – galvenais organisma antikoagulants, kura aktivācija notiek trombīna klātbūtnē. Aktīvais proteīns C kopā ar proteīnu S un fosfolipīdiem kā kofaktoriem degradē FVa un FVIIIa, un antitrombīns degradē FIXa, FXa, FXIa un FXIIa, kura aktivitāte paaugstinās heparīna sulfāta klātbūtnē.

Prostaciklīns (PGI<sub>2</sub>) izdalās no endotēlija un aktivē trombocītu GP receptorus, savukārt šis process aktivē adenilciklāzi, kas sintezē cAMP, kas atgriezeniski inhibē trombocītu aktivācijas granulu izdalīšanu. [4; 7]

## **1.2. Iedzimtas slimības katrā asins recēšanas procesā**

Primārās hemostāzes etapā patoloģija ir VWD, kā arī iedzimti trombocītu defekti un asinsvada sieniņas izmaiņas. Bernāra–Suljē (*Bernard–Soulier*) sindroms ir trombocītu GP Ib deficīts, kas rada traucētu Ib/IX/V kompleksa ekspresiju trombocītu virsmā, kas ir VWF receptors, tādēļ asinsvada bojājuma vietā nenotiek VWF saistība ar trombocītiem. Šī ir trombocītu adhēzijas patoloģija, kurai asins ainā raksturīga makrotrombocitopēnija.

Glančnaņa (*Glanzman*) trombastēnija ir GP IIb/IIIa kompleksa pilnģgs vai daļģjs, kvalitatģvs vai kvantitatģvs deficģts, kas normā saista fibrinogģnu un VWF, tādģļ traucģta ir trombocģtu agregācija. Trombocģtu granulu sekrģcijas patoloģija ir t. s. pelģko trombocģtu sindroms jeb alfa granulu deficģts, kas traucģ to adhģzģju. Sindromam ir raksturģgi makrotrombocģti un viegla trombocitopģnija. Alfa granulu trģkuma dģļ trombocģti gaismas mikroskopijā izskatās pelģki. [2] Blģvo granulu deficģta gadģjumā ir traucģta trombocģtu aktivācija un vazokonstrikcija [1; 7].

Ir identificģti arģ citu kolagģna receptoru, ADP un tromboksāna A2 receptoru defekti. Citas retas patoloģijas, kā Čediaka–Higaši (*Chediak–Higashi*), Hermanska–Pudlaka (*Hermansky–Pudlak*) un Viskota–Oldriča (*Wiskott–Aldrich*) sindromu gadģjumā ir skartas trombocģtus uzkrājošās granulas. [6]

Sekundārās hemostāzes patoloģija ir iedzimti, kā arģ iegģti koagulācijas faktoru deficģti, K vitamģna deficģts, un tie var attģstģties aknu slimģbu gadģjumā.

### 1.3. Iedzimtas koagulopātijas, to biežums

Iespģjams ir jebkura koagulācijas faktora deficģts, taču to sastopamģba vispārģjā populācijā ir ļoti reta. Biežākās iedzimtās koagulopātijas ir hemofilija A (FVIII deficģts) un hemofilija B (FIX deficģts). Lielākajai daļai koagulopātijģ ir raksturģga viegla zilumu veidošanās, deguna un gļotādu asiņošana, nabas brģces asiņošana, asiņošana operācijas laikā un pģc tās, kā arģ smagas menstruācijas. Retāk (ģpaši gadģjumos, kad faktora lģmeņģ ir zemi) ir raksturģgas smagas, piemģram, intrakraniālas un intraartikulāras, asiņošanas. [3; 5; 9]

Kopsavilkumu par retām koagulopātijām *skat. 1. pielikumā.*

Literatģras avoti:

1. Bhaskar, A., Nair, S., Thomas, T. (2016). Cell based model of haemostasis. *Current Medical Issues Journal* 14:2, 52–58.
2. Grey platelet syndrome. (2016). Retrieved from: <https://www.omim.org/entry/139090>
3. Lanzkowsky, P. (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th edition. Elsevier, pp.378–390.
4. Mann, K. G., Brummel-Ziedins, K. (2009). Blood Coagulation. In Orkin, S. H., Fisher, D. E., ...Nathan, D. (Eds.) *Nathan and Oski Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th edition. Elsevier Inc. pp. 964–982.
5. Mumford, A., Ackroyd, S., Alikhan, R., ...O’Connell, N. (2014). Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *British Journal of Hematology*, 167, 304–326. DOI:10.1111/bjh.13058

6. Ramasamy, I. (2004). Inherited bleeding disorders: disorders of platelet adhesion and aggregation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 49(1), 1–35.
7. Schneppenheim, R., Zieger, B., Bildlingmaier, F., ... Berfgmann, F. (2018). Koagulopathien. In Ch. Niemeyer, A. Eggert (Hrsg), *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. (2. überarbeitete Auflage), S. 134–138. Ausburg: Springer Reference Medizin.
8. Sharathkumar, A., Shapiro, A. (2008). *Platelet Function disorders*. 2nd edition, World Federation of Hematology, pp.4–5. Retrieved from: <http://elearning.wfh.org/resource/platelet-function-disorders/>
9. World Federation of Hemophilia. (2009). *What are Rare Clotting Factor Deficiencies?* World Federation of Hemophilia, pp.28–29. Retrieved from: <http://elearning.wfh.org/resource/what-are-rare-clotting-factor-deficiencies/>

## 2. HEMOFILIJA

Hemofilija pieder saslimšanām, kuras tiek pārmantotas saistībā ar X-hromosomu un kurām ir raksturīgs FVIII (A hemofilija) vai FIX (B hemofilija) trūkums. No visiem hemofilijas pacientiem 80–85% ir pacienti ar A hemofiliju un tikai 10–15% – pacienti ar B hemofiliju. Abām saslimšanām ir vienādas klīniskās izpausmes un diagnostikas metodes, bet ir atšķirības slimību ārstēšanā. FXI deficītam ir atšķirīgs klīniskais fenotips, un šo slimību sauc par C hemofiliju. Trūkstošā faktora līmenis nosaka slimības smagumu: ja faktora līmenis ir zemāks par 1% – tā ir smaga slimības forma; ja trūkstošā faktora līmenis ir 1–5% – vidēji smaga; ja faktora līmenis ir 5–40% – viegla. Trūkstošā faktora līmenis parasti nosaka asiņošanas epizožu biežumu. Pacienti ar smagu hemofiliju ļoti bieži piedzīvo asiņošanas spontāni vai minimālu traumu gadījumā, pacientiem ar vidēji smagu un vieglu hemofilijas formu asiņošanas epizodes parasti ir saistītas ar traumām vai operācijām. Hemofilija ir sastopama visās etniskajās grupās, dažādu rasu pārstāvjiem.

### 2.1. A un B hemofilija – ģenētiskie un patofizioloģiskie cēloņi

A hemofilija ir sastopama vienam no 5000 jaundzimušo zēnu. FVIII gēns ir lokalizēts X-hromosomas garā pleca pozīcijā Xp28, tā garums ir 186 kb un tas sastāv no 26 eksoniem. FVIII tiek producēts aknu sinusoidālajās šūnās un asinsvadu endotēlija šūnās. FVIII proteīnam ir 6 domēni – trīs A domēni (A1, A2, A3), centrālais B domēns un divi C domēni (C1 un C2). Organismā FVIII cirkulē nekovalentajā kompleksā ar VWF. Pusizvades laiks FVIII kompleksā ar VWF ir aptuveni 12 stundas. Trombīna aktivācijas iespaidā notiek FVIIIa atbrīvošana no VWF, aktivētais FVIII saistās ar FIX kompleksā ar kalcija joniem, veidojot iekšējo tenāzes kompleksu. Hemofilijas gadījumā komplekss neizveidojas, un FXa, kas nepieciešams trombīna ģenerācijai, neveidojas. Tā rezultātā neveidojas arī fibrīna receklis un sākas asiņošana.

B hemofilija ir sastopama vienam no 30 000 jaundzimušo zēnu. FIX gēns lokalizēts X-hromosomas Xq27 reģionā, tā garums 33 kb, kodē K-vitamīna vienas ķēdes GP, kas sastāv no 415 aminoskābēm. FIX proteolītiski tiek aktivēts līdz FIXa, piedaloties iepriekš aktivētam FVIIa audu faktora, kalcija jonu un fosfolipīdu klatbūtnē. Tad notiek FX aktivācija FVIIIa,

fosfolipīdu un kalcija jonu klātbūtnē. FIX deficīts izraisa vāju iekšējā tenāzes kompleksa funkcionēšanu, samazinātu trombīna ģenerāciju, nespēju veidot un uzturēt stabilu recekli.

Vieglu B hemofiliju varētu būt grūti diagnosticēt jaundzimušo periodā sakarā ar fizioloģiski zemu FIX līmeni. Ģenētiskie testi apstiprina diagnozi, un tie būtu jāizmanto ģimenes ģenētiskai konsultācijai. Smagām formām tipiskas ir inversijas, vidēji smagām un vieglām formām – *missense* mutācijas. Pie citām hemofilijas mutācijām pieder *nonsense*, “lasīšanas rāmja” nobīdes mutācijas, insercijas, delēcijas un *splaising* mutācijas.

EAHAD ir datu bāze visām zināmām FVIII un FIX mutācijām [4].

## 2.2. Hemofilijas klīniskās izpausmes un to radītās komplikācijas

Klīniskā manifestācija abiem hemofilijas tipiem ir līdzīga, tai raksturīga asiņošana un pastiprināta zilumu un hematomu veidošanās. Asiņošanas vietas ir atkarīgas no bērna vecuma un slimības smaguma pakāpes. Turklāt dažādās vecuma grupās prevalē atšķirīgas problēmas.

Jaundzimušo periodā zēniem ar smagu hemofiliju var sākties intrakraniālās hemorāģijas klīnika, asiņošana pēc venopunkcijas, papēža punkcijas vai cirkumcīzijas. Intrakraniālās hemorāģijas risks jaundzimušajam ar hemofiliju ir 3–4%. Visiem jaundzimušajiem zēniem ar intrakraniālu asins izplūdumu būtu jāizslēdz hemofilijas diagnoze. Zīdaiņiem ir tipiskas mīksto audu hematomas, skolas vecuma bērniem – hemartrozes. Tipiskas ir lielo locītavu hemartrozes, bet tās var attīstīties arī citās locītavās. Hemartrozes varētu būt saistītas ar traumu vai spontānas.

Vieglai un vidēji smagai hemofilijas formai klīniskās izpausmes var sākties jebkurā vecumā ar asiņošanām vai hemorāģiskām parādībām traumu gadījumos vai asiņošanām ķirurģiskas vai stomatoloģiskas manipulācijas laikā vai pēc tās.

Visas sinoviālās locītavas potenciāli ir riska lokalizācija hemartrozes attīstībai, bet visbiežāk tiek skartas ceļgalu, potītes un elkoņa locītavas, retāk – gūžas un pleca locītavas. Asiņošana izraisa sinoviālā apvalka iekaisumu un hipertrofiju – hemofilijas artropātijas sākuma parādības. Agrīna tādas locītavas identificēšana ir būtiska locītavas funkcijas saglabāšanai. Vecāki bērni novēro “auras” sajūtu vai sastingumu pirms sāpju, pietūkuma, apsārtuma simptomātikas; mazākiem bērniem var parādīties ekstremitātes funkcijas ierobežojums, bērns saudzē attiecīgo kāju vai roku, izvairās balstīties uz to vai izmantot ekstremitāti, vēlāk rodas pietūkums un sāpes. Hemartrozes skartā ekstremitāte parasti atrodas fleksijas pozīcijā, var novērot muskulatūras spazmas.

Ne vienmēr ir iespējams diferencēt apkārtējo mīksto audu hematomas no hemartrozēm. Visbūtiskākā hemartrozes pazīme ir kustību apjoma ierobežojums. Pēc hemartrozes var attīstīties septisks artrīts, bet šī komplikācija ir reta. Rutīnas bāzes radioloģiskā diagnostika akūtai hemartrozei nav nepieciešama, bet traumas gadījumā rentgenogramma palīdz diferencēt hemartrozi no lūzuma. Ultraskaņas izmeklējums palīdz diferencēt sāpes gūžas un pleca locītavā, identificējot hemartrozes, kā arī palīdz diferencēt mīksto audu asiņošanas no hemartrozēm. Klīniskajā praksē tāda nepieciešamība rodas reti, jo ārstēšana galvenokārt ir atkarīga no klīniskās ainas. MRI varētu palīdzēt atpazīt nelielas izmaiņas – saišu ievainojumus, agrīnas locītavu deģeneratīvo izmaiņu pazīmes, un šis izmeklējums varētu būt noderīgs, kad nepieciešama suboptimāla atbilde uz terapiju. Visas izmeklēšanas ir jāveic pēc trūkstošā faktora substitūcijas, nezaudējot laiku asiņošanas epizodes novēršanai.

Locītavas aspirācija (artrocēnēze) varētu būt vajadzīga ļoti sāpošai, apjomīgai un uzspriegtai hemartrozei, kad nav atbildes uz terapiju 24 stundu laikā, īpaši, ja netiek panākta sāpju adekvāta kontrole. Septiska artrīta gadījumā locītavas aspirācija ar sinoviālā šķidruma mikrobioloģiskas kultūras iegūšanu ir ļoti būtiska. Aspirāciju izpilda aseptiskos apstākļos pieredzējis klīnicists. Pēc procedūras 2–3 dienas faktora līmenis ir jāuztur 40–60% robežās. Aspirācijas veikšanai gūžas vai pleca locītavā ir nepieciešama US kontrole.

Laikus neatklātas muskulatūras hematomas var izraisīt ilgtermiņa sekas – kontraktūras, funkcijas zudumu, neirovaskulārā kūlīša kompresiju. Parasti muskulatūras hematomas ir saistītas ar traumu, bet nereti pacients notikumus ar to nesaista. Asiņošana muskuļos / mīkstajos audos var sākties kā smeldze, sāpes vai pietūkums. Atslēgas simptoms ir sāpes un iesaistītā muskuļa kontrakcija. Asiņošana augšdelma, apakšdelma, plaukstu pamatnes, plaukstu un priekšējās vai mugurējās apakšstilba daļas muskuļos var novest pie nospieduma sindroma ar asinsvadu-nervu kūlīša bojājumu. Tas var izpausties ar tirpšanu, nejutīgumu un smagākos gadījumos ar perifērā arteriālā pulsa trūkumu.

Būtiska nopietnu komplikāciju novēršanai ir *m. iliopsoas* hematomas agrīna atpazīšana, jo šī hematoma lokalizācija var novest pie gūžas kaula galviņas avaskulāras nekrozes, kas prasa ātru izvērtēšanu un ārstēšanu. Šī muskuļu grupa pieder pie dziļajām struktūrām, tāpēc sāpju atpazīšana ir sarežģīta, pacientam ir grūti lokalizēt sāpes (gūža, vēdera lejasdaļa, vēdera sānu daļa, cirksnis). *M. iliopsoas* hematoma gadījumā pacients parasti atrodas guļus pozā, ar daļēji pie vēdera pievilktu kāju bojājuma pusē; sāpes pastiprinās, ja ekstremitāte atrodas pasīvā ekstensijā (kāja ir iztaisnota). Jušanas traucējumi *n. femoralis* inervācijas zonā var papildināt klīnisko ainu. Mīksto audu hematomu izvērtēšanai US izmeklējumiem ir ļoti svarīga loma, tas palīdz dinamikā izvērtēt hematoma izvietojumu, apjomu, regresiju vai progresiju. *M. iliopsoas* hematoma prasa rūpīgu izvērtēšanu, stingru gultas režīmu, adekvātu

faktora substitūciju, pacienta ikdienas režīma pārskatīšanu eventuālās traumas momenta identifikācijai.

Ilgstoša asiņošana no gļotādām ir tipiska zīdaiņiem ar vidēji smagu vai smagu hemofilijas formu, tā var būt pirmā slimības manifestācija. Mēles un lūpu saitītes ir biežākā asiņošanas lokalizācija ar asiņošanas uzvedību pēc *stop-start* tipa. Asiņošana var ilgt dienām ilgi. Deguna asiņošanas hemofilijas slimniekiem nenotiek biežāk par citām pacientu grupām. Menorāģijas var būt klīniskā izpausme sievietēm, kuras ir FVIII gēna mutācijas nesējas ar zemu FVIII līmeni.

Bīstamas asiņošanas lokalizācijas, kuras ātri var izraisīt nāvi, ir galvas smadzenes, elpceļi, plaušas, sirds. Atsevišķu lokalizāciju – muguras smadzeņu, acu, nieru, perifēro nervu kūlīšu – asiņošana varētu ātri izraisīt neatgriezenisku orgānu funkcijas bojājumu. Augšējo elpceļu obstrukciju var izraisīt mēles asiņošana, asiņošana retrofaringeālajā telpā, kakla mīkstajos audos, kas tipiski klīniski izpaužas stridora un progresējošā respiratorā distresa veidā. Maziem bērniem augšējo elpceļu obstrukcija ir jādiferencē no laringīta.

Asiņošanas simptomi CNS ir galvas sāpes, izmainīts apziņas stāvoklis, vemšana, krampji, lokālas neiroloģiskas pazīmes. Datortomogrāfija ir izvēles radioloģiskā metode sākotnējai pacienta izvērtēšanai. Izmeklējumu var atkārtot, pat ja sākotnēji izmaiņu nav bijis, bet simptomi persistē vai pievienojas jauni. Intrakraniālas asiņošanas gadījumā ir vajadzīga neatliekama neiroķirurga konsultācija, faktora aizvietošana augsta līmeņa sasniegšanai uz laika periodu līdz 14 dienām. [1]

Gastrointestinālas (GI) asiņošanas pazīmes ir asins spļaušana (hematohēzija), vemšana ar asinīm (hematemēze), melēna, un tās iemesli pacientam ar hemofiliju parasti ir tādi paši kā cilvēkiem bez hemofilijas. Tāpat var notikt asiņošana urīnceļos, kas parasti ir ar labdabīgu gaitu, bet ir jāizslēdz urīntrakta infekcijas – ir nepieciešams noteikt urīna kultūras, urīnvielas un kreatinīna līmeni. Ja ir aizdomas par urīnceļu obstrukciju, palīdz US izmeklējums. Makrohematūriju bez sāpju sindroma ārstē ar pietiekamu hidratāciju, nodrošinot labu urīna izvadi. Sāpju vai izteiktas makrohematūrijas gadījumā ir nepieciešama faktoru koncentrātu ievade. Makrohematūrijas gadījumā ir kontrindicēts antifibrinolītisko medikamentu lietojums, jo ir jāizvairās no recekļu veidošanās urīna izvadsistēmā un tās obstrukcijas. [7]

Hemofilijas norises un ārstēšanas gaitā var attīstīties komplikācijas. Ārstēšanas komplikācija ir inhibitoru veidošanās (*skat. 3.3. apakšnodaļā*). Pie vēsturiskām komplikācijām pieder hepatīta un HIV infekcijas, jo pirmie koagulācijas faktoru koncentrāti nebija brīvi no virālām infekcijām. Visbiežākās hroniskās komplikācijas ir saistītas ar locītavu bojājumu. Starp locītavu komplikācijām visbiežākais ir sinovīts, kas seko akūtai hemartrozei, jo sinoviālais apvalks pēc asiņošanas iekaist. Iekaisums pāriet hroniskā fāzē, izraisa sinoviālā

apvalka hipertrofiju, tā palielinot atkārtotu hemartrožu tendenci, locītava kļūst par t.s. “mērķa” locītavu. Šo jēdzienu lieto, ja vienā locītavā 6 mēnešu periodā rodas 3 vai vairāk spontānas hemartrozes. Hroniskā sinovīta klīnisko bojājumu konstatē ar specifisku palpatoro atradni – kā locītavas apjoma palielināšanos pat bez sāpju sindroma. US izmeklēšana vai MRI atspoguļo sinoviālā apvalka sabiezējuma pakāpi, dinamiskā palīdz izsekot locītavas bojājuma pakāpei. “Mērķa” locītavas problēma ir jārisina laikus un proaktīvi, lai pasargātu locītavas funkciju, un tam nepieciešama profilaktiskās ārstēšanas intensifikācija un fizioterapija. Būtiska nozīme locītavas uzvedības modeļa kontrolei ir pacienta dienasgrāmatai (papīra formātā vai elektroniski). Sinovektomijas (radioizotopas – ar radionuklīdiem-beta-emiteriem, ķirurģiskās – ar artroskopiju, ķīmiskās – ar tetraciklīniem, rifampicīnu) ir indicētas ļoti rezistentos gadījumos ar aktīvu asiņošanas fenotipu. [1; 4; 6]

Hronisks sinovīts savukārt izraisa lokalizētu skrimšļa un kaula bojājumu, rezultātā locītava zaudē savu kustīgumu un veidojas artropātija. Rodas funkcijas ierobežojums, kaulu osteoporoze kustību režīma samazinājuma dēļ. Rentgenoloģiski agrīnas artropātijas pazīmes netiek konstatētas. US izmeklējums pēc standartizēta protokola var palīdzēt agrīnai mīksto audu izmaiņu noteikšanai, hemosiderīna depoziņu konstatācijai, sinovija hipertrofijas izsekošanai. MRI sniedz vairāk informācijas par dzelzs depoziņiem, osteohondrālām izmaiņām, skrimšļa slāņa biezuma samazinājumu, kaulu erozijām un subhondrālām cistām. Hroniska sinovīta gadījumā būtiska ir sāpju sindroma atvieglošana, palīgierīču izmantošana un fizioterapija, pirms vēl ir fiksēta artropātija. Ķirurģiskas ārstēšanas iespējas ir locītavas nekrektomija, izlīdzināšanas osteotomija, artrodēze un locītavas protezēšana. [1; 5]

Reta hemofilijas komplikācija ir pseidotumors, kas veidojas pēc atkārtotām un neārstētām mīksto audu, parasti muskuļu, hematomām. Notiek hematomas iekapsulēšanās, lēna kalcifikācija, masa progresīvi palielinās un var novest pie apkārtējo audu un kaulu destrūkcijas. Visbiežākā lokalizācija ir iegurnis un garie kauli. Iniciāla terapija ir intensīva koagulācijas faktoru substitūcija, tai seko pseidotumora aspirācija, embolizācija, eventuāla staru terapija, ķirurģiska evakuācija. Ķirurģiskās manipulācijas ap pseidotumoriem ir augsta riska procedūras, jo pseidotumori ir ārkārtīgi labi caurasiņoti. [1]

### **2.3. Laboratoriskā diagnostika**

Iniciāla laboratoriskā diagnostika bērnam ar asiņošanu ietver pilnu asins analīzi, asins iztriepi, protrombīna laika/INR un aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTL) noteikšanu. Pilna asins analīze (asinis ar EDTA) ir nepieciešama trombocitopēnijas izslēgšanai. Asins iztriepe palīdz izvērtēt trombocītu skaitu, izmēru, agregātu veidošanos. Pseidotrombo-



citopēnija veidojas no trombocītu salipšanas pie asins parauga kolekcijas EDTA stobrā, un tā varētu tikt atpazīta asins iztriepē, un apstiprināta, atkārtoti savācot paraugu ar nātrija citrātu, kurš neizraisa trombocītu salipšanu. Iztriepe palīdz atšķirt blastus, leukocītu anomālijas [1].

PL/INR (asins citrāta stobrā) atspoguļo ārējo un kopējo koagulācijas kaskādes daļu (audu faktorus, FVII, FX, FV, FII, fibrinogēnu), rezultāts ir izteikts sekundēs un/vai procentos no normāla kontroles parauga un to salīdzina ar laboratorijas references intervāliem.

aPTL (asins citrāta stobrā) atspoguļo iekšējo un kopējo koagulācijas kaskādes ceļu (FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV, FII, fibrinogēnu). aPTL ir mazāk jutīgs pret kopējā koagulācijas kaskādes ceļa defektiem nekā PL. Rezultāts tiek atspoguļots sekundēs. Patoloģiski pagarināts aPTL, ja PL ir normāls, visbiežāk ir pierādījums FVIII vai FIX deficītam. aPTL normas robežās ne vienmēr izslēdz vieglu FVIII, FIX vai FXI deficītu. FXII deficīts arī izraisa pagarinātu aPTL bez klīniskas asiņošanas tendences. aPTL pagarinājums varētu liecināt par smagu VWD asociēta FVIII deficīta gadījumā. aPTL pagarinājums ir saistīts ar lupus antikoagulantiem, un tas arī var liecināt par inhibitoru klātbūtni, parauga kontamināciju ar heparīnu, savācot paraugu no centrālajiem katetriem. Recēšanas kaskādes izvērtēšanai ir jāizmanto saudzīga parauga savākšana no perifērās vēnas. Ja tas nav iespējams, heparīna neitralizācijai izmanto heparināzi, pievienojot to asins paraugam.

PL un aPTL pagarinājums liecina par iedzimtu faktoru (FX, FV, FII, fibrinogēna) deficītu kopējā recēšanas kaskādē, K vitamīna deficītu vai visbiežāk par iegūtu stāvokli ar dažādu faktoru deficītiem.

Lai gan pagarināts aPTL izraisa aizdomas par hemofiliju, taču diagnostiskā nozīme ir pazeminātiem atsevišķo faktoru (FVIII un FIX) līmeņiem. Smaguma pakāpju klasifikācija balstās uz atsevišķo faktoru deficīta līmeņiem. Parasti ir nepieciešams atkārtot skrīninga testus, piesardzīgi izvairoties no testa kļūdainas interpretācijas. Diagnoze tiek apstiprināta stabili izmainītu testu gadījumā. Būtiski ir atšķirt hemofiliju no citām koagulopātijām, balstoties uz asiņošanas fenotipu, muskuloskeletālām asiņošanām un laboratoriskās diagnozes apstiprināšanu. Vidēji vai smagi pazemināts FVIII līmenis var būt arī VWD gadījumā. Reti sastopamais (radniecisko laulību pēcnācēju vidū) kombinētais FVIII un FV deficīts reizēm var tikt sajaukts ar hemofiliju.

Inhibitoru diagnostikai izmanto sajaukšanas testu – sajaucot pacienta plazmu ar normālu plazmu attiecībā 1 : 1, ir jānotiek iepriekš pagarināta PL vai aPTL korekcijai; inhibitoru klātbūtnē, darbojoties inaktivējoši uz normālo paraugu, testu korekcija nenotiek.

Laboratorijas reaģenti PL un aPTL noteikšanai atšķiras pēc jutības, tāpēc, ja pastāv klīniskās aizdomas, testi ir jāatkārto, lai diagnosticētu vieglas koagulopātiju formas. Nopietnu

klīnisko aizdomu gadījumā ir jāveic faktoru noteikšana pat tad, ja skrīninga parametri (PL, aPTL) ir normāli.

## 2.4. Hemofilijas specifiskie aspekti

Hemofilijas diagnoze jaundzimušam bērnam var būt iespējama, ja ģimenē jau ir hemofilijas gadījumi pa mātes līniju, bet mātes gēna nesējas statuss nav zināms, kā arī gadījumos, ja jaundzimušajam ir aizdomīgi asiņošanas simptomi. Jaundzimušiem ar hemofiliju bieži attīstās intra- un ekstrakraniālas asiņošanas, un šo komplikāciju iespaido dzemdību gaita, instrumentālas manipulācijas dzemdībās (stangu vai vakuuma pielietošana). Instrumentālu dzemdību taktiku nedrīkst lietot, iespējams, slima bērna dzemdībās. Risks tiek samazināts, izmantojot ķeizargriezienu. Dzemdībās tādām bērnam ir jāpaņem nabas saites vai perifērās vēnas asins paraugs koagulācijas faktoru līmeņa noteikšanai; rezultāti ir jāinterpretē, piemērojot vecumam atbilstošus references intervālus (veselam jaundzimušajam FIX līmenis ir samazināts). Pirms analīžu rezultātu saņemšanas nav jānozīmē intramus-kulārais K vitamīns, var lietot perorālo K vitamīnu. Ja zīdainim pēc cirkumcīzijas operācijas nav asiņošanas, tas ne vienmēr izslēdz hemofilijas diagnozi. Faktoru koncentrāti jātur gatavībā, ja tomēr asiņošanas gadījumā rodas nepieciešamība tos lietot. Jaundzimušajiem ar hemofiliju asins paraugu ņemšanai vajadzētu izvairīties no artēriju punkcijām. Ar ilgāku spiedošu pārsēju parasti pietiek asiņošanas apturēšanai pēc venopunkcijas vai papēža punkcijas. Antifibrilītisko medikamentu lietošana ir atļauta. Visiem jaundzimušajiem ar vidēji smagu un smagu hemofilijas formu pirms izrakstīšanas no slimnīcas jāveic neirosonogrāfija, savlaicīgi jāpieraksta uz hematologa vizīti pienācīgai turpmākas uzraudzības nodrošināšanai. [2]

Pacientiem ar hemofiliju vakcinācija tiek nodrošināta atbilstoši valstī pieņemtajām vakcinācijas shēmām. Ja iespējams, ir jānodrošina zemādas vakcīnu ievades ceļš. Izņēmuma gadījumos ir atļauta 25 un 27 G izmēra adatu lietošana ar 5–10 minūšu spiedienu injekcijas vietā. Temperatūras un sāpju novēršanai rekomendē lietot acetaminofenu (paracetamolu). Rutīnas praksē netiek rekomendēta acetilsalicilskābes un nesteroida pretiekaisuma medikamentu izmantošana, jo šie medikamenti inhibē trombocītu funkciju.

Vidējas un smagas pakāpes hemofilijas pacienti profilaktiskas intravenozās injekcijas nereti lieto visa mūža garumā. Ideālā gadījumā tas būtu nodrošināms, izmantojot perifērās vēnas, bet maza vecuma bērniem biežu injekciju nepieciešamības gadījumā ir jālieto alternatīva implantējamā katetra, perifēri ievadīta centrālā katetra veidā. [8] Porta katetra (*Port-a-Cath*) priekšrocības ir zemāks infekciju risks un minimāla ietekme uz dienas aktivitātēm. Porta katetru parasti ievieto zemādas audos, pieeja katetram ir jānodrošina aseptiskos apstākļos, izmantojot speciālu katetram adaptētu adatu.

Būtisks hemofilijas uzraudzības komponents ir zobu ārstēšanas epizožu profilakse. Laba zobu higiēna nodrošina periodonta slimību profilaksi. Pacientiem ir jāapmeklē zobārsts

vismaz vienu reizi gadā. Zobārstniecības procedūru nepieciešamības gadījumā ir vajadzīgs labs kontakts starp speciālistiem – hematologu un stomatologu. Asiņošanas kontrolei mazu procedūru gadījumos parasti pietiek ar antifibrinolītiskiem medikamentiem, lokāli var lietot fibrīna līmi. Plašākām zobārstniecības procedūrām un nervu blokādēm (apakšējām alveolārām mandibulārām blokādēm, lingvālēm infiltrācijēm) ir nepieciešama nopietna faktora līmeņa paaugstināšana līdz brūces sadzīšanai 5–7 dienu laikā kopā ar antifibrinolītiķiem, sargājot trombus no fibrinolīzes.

Izmantotā literatūra:

1. Blanchette, V., Brandao, L., Breakey, V., Revel-Vilk, Sh. (2017). *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*. Basel: Karger.
2. Chalmers, E., Williams, M., Brennard, J., Liesner, R., Collins, P., Richards, M., et al. (2011). *Guidelines on the management of haemophilia in the fetus and neonate*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554256>
3. Journeycake, J., Quinn, C., Miller, K., Zajac, J., Buchanan, G. (2001). *Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535504>
4. Niemeyer, Ch., Eggert, A. (2018). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin: Springer.
5. Price, V., Carcao, M., Connoly, B., Chait, P., Daneman, A., Temple, M., et al. (2004). *A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099279>
6. Rodriguez-Merchan, E. C. (2012). *Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21535324>
7. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschotten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., Llinas, A., et al. (2013). *Guidelines for the management of hemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238>
8. Valentino, L. A., Kawji, M., Grygotis, M. (2011). *Venous access in the management of hemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030121>
9. Young, G., Tachdjian, R., Baumann, K., Panopoulous, G. (2014). *Comprehensive management of chronic pain in haemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372731>

# 3. AIZVIETOJOŠĀ TERAPIJA IEDZIMTU KOAGULĀCIJAS TRAUCĒJUMU GADĪJUMĀ AMBULATORAJĀ ETAPĀ

## 3.1. Hemofilijas ārstēšanas principi

Vispārīgie principi, kas jāievēro hemofilijas ārstēšanā, ir:

- 1) trūkstošā koagulācijas faktora aizstāšana;
- 2) pirms ķirurģiskas manipulācijas un operācijas slimnieks jā sagatavo, ievadot koagulācijas faktoru;
- 3) slimnieks nedrīkst lietot aspirīnu un to saturošus medikamentus, jo tie pasliktina trombocītu funkcijas; iespējami jāsamazina nesteroīdo pretiekaisuma medikamentu (NSAID) lietošana;
- 4) jāvairās no intramuskulārām injekcijām;
- 5) koagulācijas faktora koncentrātiem vai to aizstājējiem jābūt pieejamiem asins bankās vai aptiekās jebkurā diennakts laikā. [1]

Hemofilijas ārstēšanu mūsdienās var iedalīt divās lielās grupās, un tās ir:

- 1) medikamentu ievade akūtas asiņošanas gadījumā (*on-demand*) un
- 2) to regulāra profilaktiska lietošana asiņošanas novēršanai.

Ja asiņošana ir sākusies, ir svarīgi paaugstināt koagulācijas FVIII vai FIX līmeni, lai tas būtu pietiekams asiņošanas apturēšanai, un tā mērķa līmenis ir atkarīgs no asiņošanas veida un lokalizācijas. [2; 3] Ievadāmo preparātu daudzumu nosaka starptautiskajās vienībās (SV) uz kilogramu svara. Jo dzīvībai potenciāli bīstamāka hematoma lokalizācija, jo lielāks ir ievadāmā faktora daudzums un biežāka ievadīšana (*sk. 2. pielikumu*). [9] Ārstēšana ir jāturpina, līdz asiņošana pārtraucas. Tālākā ārstēšana var būt nepieciešama, lai novērstu asiņošanas atkārtosanos imobilizācijas vai fizioterapijas laikā. Profilaktiska terapija nozīmē, ka slimniekiem koagulācijas faktoru koncentrāti tiek ievadīti regulāri 2–3 reizes nedēļā atkarībā no hemofilijas smaguma pakāpes, asiņošanas fenotipa un katra slimnieka individuālās farmakokinētikas.

Daļai pacientu ar vieglu A hemofiliju var ordinēt desmopresīnu (DDAVP) 0,3 µg/kg, lai paaugstinātu FVIII līmeni un varētu izvairīties no koagulācijas faktoru lietošanas. Antifibrinolītiskie medikamenti (traneksāmskābe) ordinējami kā papildterapija gļotādas asiņošanas un stomatoloģisku procedūru gadījumos; tā ir kontrindicēta hematūrijas gadījumā. [1] Visos citos gadījumos ir jālieto FVIII vai FIX koncentrāti [3]. Šie faktori var tikt

izgatavoti no donoru plazmas (*plasma-derived*) vai ar rekombinantām tehnoloģijām (*recombinant factors*). No plazmas izgatavotie koncentrāti satur galvenokārt FVIII (daži arī VWF) vai FIX, tomēr tie satur arī nelielu daudzumu citus plazmas olbaltumus, ieskaitot arī albumīnu. Ar rekombinantām tehnoloģijām gatavotie FVIII un FIX koncentrāti var saturēt arī cilvēku vai dzīvnieku olbaltumus, kas tiek izmantoti šūnu kultūrās medikamentu ražošanas, attīrīšanas procesos. Jaunākās paaudzes rekombinantie faktoru koncentrāti nesatur cilvēku vai dzīvnieku olbaltumus.

### **3.2. Profilaktiskā terapija smagas hemofilijas gadījumā**

Profilaktisko terapiju var iedalīt primārajā, sekundārajā un terciārajā profilaksē. To galvenokārt izmanto smagas vai vidēji smagas hemofilijas gadījumā (*sk. 3. pielikumu*).

Primārā profilakse nozīmē regulāru nepārtrauktu\* faktora koncentrātu ievadi, kas ir uzsākta pirms dokumentētas osteohondrālas locītavu slimības (noteikta ar fizikālās un/vai radioloģiskās izmeklēšanas metodēm) attīstības un pirms otrās klīniski dokumentētās lielo locītavu (potītes, ceļa, gūžas, elkoņa, pleca) asiņošanas epizodes un pirms trīs gadu vecuma.

Sekundāra profilakse ir regulāra nepārtraukta\* faktora koncentrātu ievade, kas uzsākta pēc divām vai vairākām lielo locītavu (potītes, ceļa, gūžas, elkoņa, pleca) asiņošanas epizodēm, bet pirms fizikālā un/vai radioloģiskā izmeklēšanā dokumentētas locītavu slimības attīstības.

Terciārā profilakse nozīmē regulāru nepārtrauktu\* faktora koncentrātu ievadi, kas ir uzsākta pēc locītavas slimības attīstības, kas dokumentēta fizikālā izmeklēšanā un bojātās locītavas rentgena izmeklējumā. Profilakse novērš asiņošanas un locītavu destrukcijas, un tās mērķis ir saglabāt normālu muskuloskeletālo funkciju. [9]

\* Nepārtraukta ievade ir definēta kā mēģinājums ārstēt 52 nedēļas gadā un terapija saņemta vismaz 45 nedēļas gadā (85%) no iepriekš noteiktā terapijas plāna.

### **3.3. Inhibitori pret koagulācijas faktoriem**

Viena no hemofilijas ārstēšanas komplikācijām ir inhibitoru veidošanās pret koagulācijas faktoriem. Inhibitori – IgG antivielas pret konkrētu koagulācijas faktoru – visbiežāk veidojas smagas hemofilijas gadījumā – A hemofilijas gadījumā tie attīstās līdz pat 30% pacientu, B hemofilijas gadījumā – 6% pacientu. Vidēji tie veidojas pēc 20 koagulācijas faktora ievades reizēm (augstākais risks – līdz 50 faktora ievades reizēm). [8]

Zināmie inhibitoru veidošanās riska faktori ir hemofilijas smaguma pakāpe, etniskā grupa, inhibitori ģimenes anamnēzē, atsevišķas ģenētiskas mutācijas, koagulācijas faktoru ievades dienu skaits. [9] Bieži inhibitori ir pārejoši, veidojušies zemā koncentrācijā, un spontāni izzūd pēc neilga laika, kamēr citiem pacientiem tie ir augstā koncentrācijā un saglabājas. Inhibitorus diagnosticē un klasificē pēc titra, nosakot ar *Bethesda* metodi, kuras laikā pacienta plazma tiek sērījveidā šķaidīta un inhibitori noteikti *Bethesda* vienībās (BU). Inhibitoru titrs  $< 5$  BU tiek uzskatīts par zemu titru, bet  $\geq 5$  BU – par augstu inhibitoru titru. [6] Pacientiem ar inhibitoriem un B hemofiliju FIX koncentrāta ievade var būt bīstama un izraisīt smagu alerģisku reakciju, ieskaitot anafilaksi, jo FIX var saistīties ar inhibitoru, veidot kompleksus un precipitātus, tādējādi izraisot arī nefrotisko sindromu. [8]

Pacientiem ar augstu inhibitoru koncentrāciju ārstēšana var būt sarežģīta, jo ievadītais faktors uzreiz tiek neitralizēts un terapija nav efektīva. Šajos gadījumos ir iespējams lietot “aktivētos” koncentrātus – rekombinanto cilvēka faktoru VIIa vai aktivēto protrombīna koncentrātu (“*bypassing agents*”). Neatliekamā situācijā, kad pacients saņem faktora ievadi un vienu stundu pēc infūzijas tā līmenis nav palielinājies vai arī asiņošana turpinās, bet nav iespējams noteikt faktora līmeni vai inhibitori klātbūtni, viņš ir jāārstē kā pacients ar augsta titra inhibitoriem līdz brīdim, kad tos var noteikt. [5] Kad pacienta stāvoklis ir stabils, pacientiem ar inhibitoriem ir iespējams uzsākt imūnās tolerances indukciju pret FVIII, ievadot FVIII koncentrātu regulāri katru dienu 2x dienā pat bez asiņošanas; šādas terapijas ilgums ir 6–12 mēneši [3]. Inhibitoru eradikācijas terapijas daļa var būt arī imūnsupresīva terapija. [1]

### 3.4. Ārstēšana akūtu asiņošanu gadījumos

Akūtas asiņošanas gadījumā neatliekamais mērķis ir paaugstināt faktora līmeni, lai sasniegtu hemostāzi. Mērķa faktora aktivitātes līmenis ir atkarīgs no asiņošanas lokalizācijas un izteiktības (*sk. 2. pielikumu*) un asociētās traumas esamības vai asiņošanas “mērķa” locītavā. [9]

Nopietna, dzīvībai bīstama asiņošana vai galvas trauma pacientam ar hemofiliju ir neatliekama situācija, kur ir nepieciešama plaša izmeklēšana un neatliekama terapija ar faktora koncentrātu. Pacientam ar dzīvībai bīstamu asiņošanu terapija ir uzsākama, pat pirms diagnostika ir pilnībā pabeigta. Citiem vārdiem runājot, pirmkārt – ārstē, otrkārt – novērtē, treškārt – plāno tālāko terapiju pēc visu nozīmīgo faktoru izvērtēšanas! [5]

Nopietnās un dzīvībai bīstamās asiņošanas ir šādas lokalizācijas: CNS, acs, gūžas locītava, *m. iliopsoas*, dziļie muskuļi ar neirovaskulāru kompresiju vai ar potenciālu neirovaskulāra bojājuma risku, vēdera dobums, kā arī asiņošanas, kas var ietekmēt elpošanas

ceļus (rīkli, kaklu), nopietna asiņošana, kas var novest pie anēmijas, kuras korekcijai nepieciešamas asins produktu transfūzijas, ilgstošas asiņošanas, kas neadekvāti atbild uz veikto terapiju, kombinētas traumas. [5]

Pacients ar asiņošanu un hemofiliju ir jānogādā stacionārā, kur ir iespējams nodrošināt aizvietojošu koagulācijas faktoru ievadi. Apvienotās Karalistes hemofilijas centru ārstu organizācijas vadlīnijās rekomendēts, lai maksimālais laiks starp ierašanos slimnīcā un klīnisko izvērtēšanu nebūtu ilgāks par 15 minūtēm, un, ja terapija ir nepieciešama, tad tā tiktu uzsākta ne vēlāk kā 30 minūtes pēc stacionēšanas. Ja pacientam ir pieejams koagulācijas faktors, to var ievadīt jau mājās vai pa ceļam uz stacionāru. [5]

Kā jau iepriekš minēts, pacientam ar hemofiliju un galvas traumu, aizdomām par asiņošanu CNS faktora ievade nav jāatliek, gaidot izmeklējumus. Visas nopietnās galvas traumas ir jāuzskata par nozīmīgām (netriviālām), kamēr nav pierādīts pretējais (piemēram, ar CT vai MRI). Ja ir šaubas par asiņošanas nopietnību, labāk ārstēt pacientu tā, it kā asiņošana ir nopietna. Turklāt neatliekamā faktora ievade atsvēr konkrētā specifiskā medikamenta ievadi (citiem vārdiem sakot: ievadi atbilstošu koagulācijas faktoru, kāds ir pieejams, nevis tērē laiku, meklējot konkrētu medikamentu). [5]

Asiņošana locītavās – hemartroze – ir viena no visbiežākajām hemofilijas izpausmēm, un to raksturo ierobežots kustību apjoms sāpju dēļ vai citas neparastas sajūtas locītavā (piemēram, tirpšana, kas bieži ir pirms sāpēm), palpatori tūska, siltums vai kādas citas konkrētam pacientam raksturīgas pazīmes.

Galvenie locītavu asiņošanas novērtēšanas un ārstēšanas aspekti ir šādi:

- 1) koagulācijas faktors ir jāievada iespējami ātri pēc pirmo locītavas asiņošanas pazīmju parādīšanās (t. i., tirpšanas gadījumā, nevis sagaidot ierobežotu kustību apjomu vai pietūkumu);
- 2) papildu pasākumi, lai samazinātu asiņošanu, sāpes un iekaisumu, ietver slodzes mazināšanu, imobilizāciju, ekstremitātes pacelšanu, aukstuma aplicēšanu, atsāpināšanu pēc nepieciešamības (izvairoties no medikamentiem, kas ietekmē trombocītu aktivitāti, piemēram, no NSAID); priekšroka dodama selektīvajiem COX2 inhibitoriem. [5; 9]

Ja ir asiņošana muskuļos, terapija ir jāuzsāk iespējami ātri (pie pirmajiem simptomiem vai uzreiz pēc traumas). Izteiktām muskuļu hematomām pīķa faktora līmenim ir jābūt vismaz 50%. Tas prasa faktora ievadi visiem hemofilijas pacientiem neatkarīgi no hemofilijas smaguma pakāpes. Pacienti ar vieglu A hemofiliju ir iespējams ievadīt arī DDAVP. Izteiktai muskuļu asiņošanai parasti vajag vairāk nekā vienu faktora ievades reizi. Ķirurģiska dekompresija ir izmantojama tikai tad, ja konservatīvā terapija neaptur progresiju, un



konsultējoties ar hemofilijas aprūpes speciālistiem. Muskuļu asiņošanas var novest pie izteiktas hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, tāpēc hemoglobīna līmenis ir jāmonitorē, līdz asiņošana ir apturēta. [2; 5; 9]

Nelielas asiņošanas – deguna vai virspusēja ādas asiņošana – var tikt ārstētas ar lokālām metodēm: ar aukstuma, spiediena aplicēšanu vai bojātās vietas pacelšanu augstāk. Topiska terapija ar antifibrinolītiskiem aģentiem (traneksāmskābi, aminokapronskābi) un papildu terapija (ar fibrīna līmi, mikrofibrilāro kolagēnu) arī var būt efektīva. Reizēm, ja deguna asiņošana ieilgst vai ir ļoti izteikta, kad ir lieli asins zudumi, var būt nepieciešama aizvietojoša terapija ar koagulācijas faktoru. [2; 5] Asiņošanas gadījumā mutes dobuma gļotādā var izmantot ledus vai augļu sulas saldējuma aplikācijas, sasaldētus zobu šķilšanās gredzenus. Dažas dienas rekomendēts lietot mīkstu un vēsu edienus, lai mazinātu asiņošanas atkārtotās risku. Antifibrinolītiskus var norīt pēc mutes skalošanas vai irigācijas, jo maziem bērniem skalošana bieži neizdodas. Deguna asiņošanai parasti ir nepieciešams uz 10 minūtēm stingri saspiest deguna priekšējo daļu ar *plexus Kiesselbach* uz deguna starpsienas, jo lielākā daļa asiņošanu sākas no šīs vietas. Asiņošanas profilaksei lieto gļotādu mitrināšanas līdzekļus, retāk – lokālus steroīdus iekaisuma mazināšanai.

Atsevišķa hemofilijas ārstēšanas sadaļa ir pacientu sagatavošana ķirurģiskajai terapijai. Ārstēšana ir atšķirīga atkarībā no tā, vai situācija ir akūta vai plānveida, un visvairāk to nosaka operatīvās terapijas apjoms un lokalizācija. Pacientiem, kuriem nepieciešama akūta ķirurģiska procedūra, ir jāievada koagulācijas faktors tādā apjomā, lai nodrošinātu faktora līmeņa aktivitāti, adekvātu esošajai situācijai (*sk. 2. pielikumu*). Sagatavošanās plānveida ķirurģiskai ārstēšanai ietver pacienta, ģimenes un visu iesaistīto ārstu kopīgu darbu. Stingri tiek rekomendēta sadarbība ar hemofilijas centra ekspertiem, lai nodrošinātu efektīvu hemostāzi un drošu aprūpes plānu. Ir nepieciešama detalizēta plāna izstrāde hemostāzes nodrošināšanai pirms operācijas, operācijas laikā un pēcoperācijas periodā. Lai panāktu izcilu rezultātu, ļoti svarīga ir sadarbība starp ķirurgu, anesteziologu, hematologu un pacientu/ģimeni, turklāt jāņem vērā gan pacienta specifiskie, gan operācijas specifiskie riska faktori (ķirurga pieredze, anatomiskais reģions, bērna vecums, blakusslimības, inhibitoru statuss). Jāņem vērā fakts, ka koagulācijas faktoru pusizvades laiks mazākiem bērniem ir īsāks. Plānveida operācijas, ja iespējams, maziem bērniem jāatliek līdz brīdim, kad ir sasniegtas 20 koagulācijas faktoru ievades reizes, lai mazinātu inhibitoru veidošanās risku. Ķirurģiskā ārstēšana ir jāveic centrā, kur ir iespējama faktora līmeņa monitorēšana, ir nekavējotī pieejami nepieciešamie medikamenti (t. sk. *bypassing agents*) un ir klīnicisti ar nepieciešamajām zināšanām hemofilijas jomā. [5]

Asiņošanas bieži izraisa sāpes, īpaši, ja asinis krājas slēgtā telpā (locītavā). Sāpju kontrolei būtiska ir ātra faktoru substitūcija, un parasti šajā situācijā īslaicīga atsāpināšana ir pietiekama, lietojot acetaminofenu. Ledus pakas, imobilizācija, saudzējoša un piepacelta ekstremitātes pozīcija palīdz atvieglot sāpes. Ja iepriekš minēto faktoru iedarbība nav pietiekama, terapijā pievieno orālus opiātus – kodeīnu, oksikodonu, tramadolu. Akūta izteikta sāpju sindroma kontrolei lieto morfīnu vai fentanīlu, vecākiem pacientiem smagākā situācijā varētu ieamantot arī pacienta kontrolēto analgēziju. Bērna stresa novēršanai, īpaši pirms venopunkcijas procedūras, ļoti palīdz relaksācijas, uzmanības novēršanas paņēmieni, spēļu terapija. [5]

### **3.5. Vecāku, pacientu un pedagogu apmācības programma hemofilijas problemātikā**

Tā kā hemofilija ir hroniska slimība, tad pacientu un viņu ģimeņu izglītībai ir milzīga nozīme, lai nodrošinātu iespējami labu medicīnisko aprūpi un maksimāli apmierinošu dzīves kvalitāti. Uzreiz pēc diagnozes noteikšanas pacients un viņa vecāki tiek izglītoti par slimības būtību, iespējamo ārstēšanu, slimības un terapijas komplikācijām, par to, kā sadzīvot ar slimību un vienlaikus augt un attīstīties līdzvērtīgi ar vienaudžiem, jo iegūt izglītību bērnam ar hemofiliju ir tikpat svarīgi kā jebkuram citam bērnam. Ģimenēm tiek nodrošināta rakstveida informācija par hemofiliju, ārstēšanu, biežākajām komplikācijām, rekomendējamie dzīvesveida ierobežojumi.

Vecākiem ir būtiski izskaidrot profilaktiskās terapijas ieguvumus, neslēpjot iespējamus riskus. Ja bērnam jau ir bijušas divas asiņošanas vienā locītavā, ir ļoti svarīgi, lai vecāki izprastu hemofilijas artropātijas attīstības risku un būtu maksimāla viņu līdzestība piedāvātajai profilaktiskajai terapijai. Sākotnēji profilaktisku koagulācijas faktora ievadi veic medicīnas māsa, bet, bērnam augot, tai tiek apmācīti vecāki. Medicīnas māsas veic regulāras vizītes pie bērna mājās vai stacionāra apstākļos, lai pārliecinātos par vecāku prasmēm.

Apmācībai ir jāfokusējas uz: vispārējām zināšanām par hemofiliju; asiņošanas simptomu un biežāko komplikāciju atpazīšanu (izvērtēt potenciālās traumas smagumu, locītavu stāvokli); pirmās palīdzības pasākumiem; devas aprēķināšanu; medikamenta uzglabāšanu, sagatavošanu un ievadīšanu; aseptikas principiem; venopunkcijas (vai *Port-a-Cath* punkcijas) tehniku; ierakstu veidošanu par profilaktisku vai ārpuskārtas faktoru ievadi; izlietoto medikamentu flakonu, adatu uzglabāšanu un utilizāciju. [9]

Ja vecāki labi izpratīs slimības un profilaktiskās terapijas būtību, viņi spēs sagatavot bērnu arī sportiskām aktivitātēm, veicot profilaktisku faktora ievadi pirms plānotā pasākuma. Bērnā augot, viņš pats tiek apmācīts veikt faktora ievades, lai palielinātu neatkarību, kas ir īpaši svarīgi personības veselīgai attīstībai pusaudža gados. [6]

Ja vecāki būs zinoši, viņi spēs arī tālāk nodot nepieciešamo informāciju pirmsskolas izglītības iestādēs un skolās strādājošajiem pedagogiem un medicīnas darbiniekiem. Ir svarīgi, lai pedagogiem nebūtu aizspriedumu pret bērnu, kuram ir hemofilija, lai viņi neierobežotu bērna līdzdalību skolas aktivitātēs un vienlaikus lai nepieciešamības (traumas, spontānas asiņošanas) gadījumā neatstātu notikumu bez ievērības, būtu modri un ziņotu par to vecākiem. Ir izstrādāti speciāli izglītojoši materiāli par hemofiliju pirmsskolas izglītības iestādēs un skolās strādājošajiem pedagogiem. Būtu lietderīgi apsvērt iespēju vienu medikamenta devu glabāt skolā pie medicīnas māšas neatliekamai injekcijai. [6]

Izmantotā literatūra:

1. Lejniece, S. (2010). Asinsrades sistēma un ar to saistītās biežākās slimības. No: Lejniece, A. (Red.). *Klīniskā medicīna*. 1. daļa. (783.–928. lpp.) Rīga: Medicīnas apgāds.
2. Green, D. (2018). *Hemophilia and Von Willebrand Disease: Factor VIII and Von Willebrand Factor*. USA: Academic Press.
3. Green, D., Ludlam, C., A. (2004). *Bleeding disorders*. UK Health Press.
4. Hoots, W. K., Shapiro, A. D. (2019). *Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis*. Retrieved from <http://www.uptodate.com>
5. Hoots, W. K., Shapiro, A. D. (2018). *Treatment of bleeding and perioperative management in hemophilia A and B*. Retrieved from <http://www.uptodate.com>
6. Jones, P. (2012). *Living with Haemophilia*, 5<sup>th</sup> Edition. UK: Oxford University Press.
7. Lee, C. A., Berntorp, E. E., Hoots, W. H. (2014). *Textbook of Hemophilia*. UK: Wiley-Blackwell.
8. Kasper, C. K. (2004). Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. An introductory discussion for physicians. *Treatment of Hemophilia*; 34: 1–12.
9. Srivastava, A., Brewer, A. K., ... Street, A. (2012). *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 2<sup>nd</sup> edition, prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of WFH. Retrieved from <http://www.wfh.org>

## 4. VILLEBRANDA SLIMĪBA

### 4.1. Saslimstība, patogēnēze un klasifikācija

Von Villebranda slimība (VWD) ir visbiežāk sastopamais iedzimtais asins recēšanas traucējums cilvēkiem. Tā kā simptomi parasti ir viegli, tad liela daļa pacientu paliek nediagnosticēti. Tomēr visām VWD formām asiņošanas epizodes var būt smagas un prasīt ārstēšanu, īpaši ķirurģiskas iejaukšanās un zobu ārstēšanas laikā vai pēc tās. [1]

VWD diagnostika reizēm var būt sarežģīta, un ar to nodarbojas speciālisti koagulopātijas jomā. Tomēr primārās aprūpes ārstu loma VWD pazīmju un simptomu atpazīšanā arī ir nozīmīga. Visu VWD formu galvenā iezīme ir pazemināts Villebranda faktora (VWF) līmenis vai arī asinīs cirkulē izmainītas VWF formas (kvalitatīvs defekts).

#### 4.1.1. Epidemioloģija

VWD slimība ir izplatīta visā pasaulē, un tā ir sastopama arī citiem zīdītājiem, piemēram, suņiem un cūkām. Cilvēku populācijā tās izplatība ir atkarīga no izmantotās pieejas diagnozes definēšanai. Divos lielos prospektīvos epidemioloģiskos pētījumos līdz 1% pediātriskās populācijas tika atklātas klīniskās vai laboratoriskās VWD pazīmes. Savukārt vissmagākās formas slimība (3. slimības tips) tiek lēsta 1–3 gadījumi uz vienu miljonu populācijas. [6]

VWD slimnieku, kuri vēršas ar asiņošanas simptomiem pie ģimenes ārsta, varētu būt 1 uz 1000 gadījumiem. Visos VWD pētījumos sieviešu prevalence ir divkārt lielāka nekā vīriešu, visticamāk, saistībā ar iespējamu menorāģiju. [6]

#### 4.1.2. Patogēnēze

VWF ir iekodēts cilvēka 12. hromosomā. Tātad katra cilvēka VWF statusu nosaka kombinācija no mātes un tēva mantotajām VWF gēna kopijām. Gēns ir ļoti liels (178kb) un komplekss (52 eksoni), kas padara molekulārās ģenētikas analīzi komplicētu. [6]

VWF tiek sintezēts divu veidu šūnās – asinvalu endotēlijā un megakariocītos. Sekretētais VWF olbaltums ir veidots no 2050 aminoskābju apakšvienību atkārtojumiem, kas tiek sakārtotas lielos multimēros. Katra no šīm apakšvienībām satur kolagēna, FVIII un trombocītu (GPIb un GPIIb/IIIa receptoru) saistīšanās vietas. Normāla VWF multimēru izmēra, apakšvienību dažādu piesaistīšanās vietu esamība ir nepieciešamas fizioloģiskai VWF

funkcijai. Pēc sintēzes tas vai nu tiek sekretēts plazmā vai subendotēlijā, vai arī uzglabāts endotēlija citoplazmatiskajās organellās (*Weibel-Palade* ķermenīšos) un trombocītos (alfa granulās). Kā atbilde uz dažādiem fizioloģiskiem un farmakoloģiskiem stimuliem var notikt VWF atbrīvošanās no šīm krātuvēm. [5]

Atšķirībā no lielākās daļas koagulācijas faktoru VWF loma hemostāzē ir būt adhezīvam olbaltumam, kas piesaistās vairākiem ligandiem, kas savukārt ir kritiski komponenti hemostāzes procesā.

VWF saistās:

- 1) pie trombocītiem un subendotēlija, lai nodrošinātu trombocītu adhēziju pie bojātā asinsvada;
  - 2) pie aktivizētajiem trombocītiem, tādējādi veicinot to agregāciju;
  - 3) pie VIII koagulācijas faktora, lai novērstu tā kofaktora priekšlaicīgu degranulāciju.
- [2; 6]

### 4.1.3. Klasifikācija un klīniskie simptomi

Starptautiskā trombozes un hemostāzes biedrība 2006. gadā ir publicējusi oficiālu VWD klasifikāciju. Tajā VWD ir raksturota vai nu kā kvantitatīvs (1. un 3. tips) vai kvalitatīvs (2. tips) VWF defekts. [6]

**Villebranda slimības klasifikācija** [3; 6]:

**1. tips.** Viegls / vidēji izteikts VWF deficīts.

**2. tips.** Kvalitatīvas mutācijas:

**2.A tips** – samazināta trombocītu-atkarīgā funkcija ar izmainītiem multimēriem.

**2.B tips** – pastiprināta trombocītu saistīšana.

**2.M tips** – samazināta trombocītu-atkarīgā funkcija ar normāliem multimēriem.

**2.N tips** – samazināta VIII faktora saistīšana.

**3. tips.** Ļoti izteikts VWD deficīts (praktiski nav arī FVIII).

**1. VWD tips.** Tas ir visbiežākais VWD tips, kas veido ~ 80% no visiem VWD gadījumiem. Slimība tiek pārmantota autosomāli dominantā ceļā ar nepilnu penetranci. 1. slimības tipu raksturo viegls vai vidēji izteikts (5–50%) VWF līmeņa pazeminājums plazmā. Šīs slimības formas gadījumā VWF ir funkcionāli normāls un plazmas FVIII līmenis ir samazināts proporcionāli VWF līmenim. Slimība parasti manifestējas ar dažādām ādas un gļotādu asiņošanām, kuru izteiktība parasti korelē ar VWF deficīta līmeni. [5; 6]

**3. VWD tips.** Šo tipu sastop 1–3 cilvēkiem uz miljonu populācijas, lai gan populācijās, kur ir biežas laulības radnieku starpā, sastopamība ir daudz lielāka. Slimība tiek pārmantota

autosomāli recesīvā veidā, kur vecākiem ir viegli simptomi vai arī to nav vispār. 3. tipa VWD gadījumā VWF līmenis vienmēr ir < 5%, un bieži tas vispār nav nosakāms. FVIII līmenis ir pazemināts līdz 1–10%. Pacienti manifestējas ar atkārtotām, smagām ādas un gļotādu asiņošanām, kā arī ar biežām asiņošanām muskuļos un mīkstajos audos. Laika gaitā, ja netiek nodrošināta adekvāta ārstēšana, vai izveidoties hronisks muskuloskeletāls bojājums un var būt nepieciešama locītavu protezēšana. [5; 6]

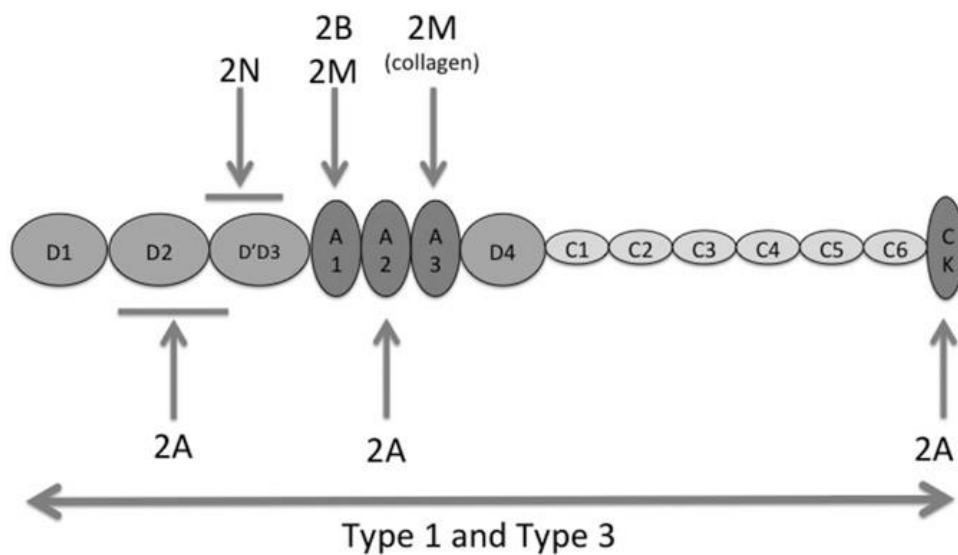
**2. VWD tips.** Šobrīd tiek izdalītas četras kvalitatīvi atšķirīgas slimības formas: 2A, 2B, 2.M un 2.N. Klīniskā aina 2. slimības tipam ir līdzīga 1. slimības tipa klīniskajai aintai.

2.A tips – šīs formas gadījumā ir zaudēta VWF-atkarīgā trombocītu adhēzija un ir selektīvs lielmolekulāro VWF multimēru deficīts.

2.B tips – šīs formas gadījumā mutācija veicina VWF saistīšanos pie trombocītu GPIb receptora, kas rezultējas spontānā VWF-trombocītu mijiedarbībā asinsritē. Rezultātā šīs formas pacientiem var būt arī viegla vai vidēji izteikta trombocitopēnija.

2.M tips – zaudēta no VWF atkarīgā trombocītu adhēzija, bet lielmolekulārie VWF multimēri ir neizmainīti.

2.N tips – tiek pārmantots autosomāli recesīvi, rodas mutācijas dēļ FVIII piesaistīšanās vietā. (skat. 4.1. attēlu). [5; 6]



Location of VWD Mutations

4.1. attēls. VWD mutāciju lokalizācija, kas izskaidro VWD dažādo apakštipu veidošanos [5, 3738]

1. un 3. tipa VWD veidojas atšķirīgu mutāciju rezultātā visa VWF secībā (garumā). Savukārt 2. apakštipa mutācijas ir lokalizētas konkrētos funkcionālos VWF domēnos, kas nosaka multimēru struktūru (2A) saistīšanos pie FVIII (2N), trombocītiem (2B un 2M) un kolagēna (2M).

VWD gadījumā ir aksturīga asiņošana no deguna, smaganām, asinsizplūdumi ādā, ilgstoša asiņošana pēc neliela ādas nobrāzuma vai operācijām. Asiņošana no deguna var būt spontāna; tā var notikt gan bieži, gan arī reti – tikai reizi gadā. Asiņošana no deguna tipiska ir bērnībā, bet, slimniekam pieaugot, tā kļūst retāka. [1]

Slimnieki bieži tiek hospitalizēti, rodoties asiņošanām pēc nelielām ķirurģiskām manipulācijām – zoba ekstrakcijas, tonsilektomijas. Sievietēm ir pastiprināta menstruālā asiņošana; reizēm tā var būt vienīgais pastiprinātas asiņošanas simptoms. Tāpēc ir ļoti svarīgi ievākt detalizētu anamnēzi. Mīksto audu, muskulatūras hematomas un hemartozes parasti ir ļoti reti, izņemot smagus 3. VWD tipa gadījumus, kad VWD un FVIII līmenis ir ļoti zems vai praktiski nav nosakāms (4.1. tabula). [3]

4.1. tabula

**Villebranda slimības (VWD) klīniskie simptomi, % [3; 7]**

<b>Simptomi</b>	<b>VWD</b>	<b>Hemofilija</b>	<b>Veseli</b>
Deguna asiņošana	63	20	5
Menorāģijas	60	NA	25
Asiņošana pēc zoba ekstrakcijas	52	64	5
Hemartozes	8	86	0

## 4.2. Laboratoriskā diagnostika

VWD saslimšanu nav viegli diagnosticēt. Hemostāzes laboratorijā VWD diagnozes kritiskie komponenti ietver kvantitatīvu un kvalitatīvu VWF un FVIII mērīšanu (*skat. 4.2. tabulu*) [7]. Primārās veselības aprūpes ārstiem ir jāzina šādi fakti par VWD diagnostiku: abi – gan VWF, gan FVIII – ir akūtās fāzes olbaltumi, tātad to līmenis plazmā var izteikti variēt dažādu faktoru ietekmē (ieskaitot stresu, fiziskās aktivitātes, menstruālo ciklu, hormonālo ārstēšanu un grūtniecību); ģenētiskie faktori, ieskaitot ABO asins grupu (cilvēkiem ar 0 asins grupu ir par ~ 25% zemāks VWF līmenis nekā cilvēkiem ar citām asins grupām), var būtiski ietekmēt VWF un FVIII līmeni; dažu diagnostisko testu (VWF:RCo un VWF multimēru tests) starplaboratoriju standartizācija ir sarežģīta. Laboratorisko rezultātu interpretācija

(skat. 4.3. tabulu), lai noteiktu VWD diagnozi, ir sarežģīta, tāpēc to iesaka atstāt koagulopātijas speciālistu ziņā. [6; 7]

4.2. tabula

**Villebranda slimības laboratoriskie testi [4; 6]**

Tests	Mērķis/iemesls
VIII faktora aktivitāte (VIII:C)	Mērīt VIII faktora funkcionālo aktivitāti
VWF antigēns (VWF:Ag)	Mērīt VWF līmeni
Ristocetīna kofaktors un/vai kolagēna saistīšanās aktivitāte (VWF:RCo un/vai VWF:CB)	Mērīt VWF funkcionālo aktivitāti
VWF multimēri	Nodrošināt vizualizāciju, kā VWF monomēri multimerizējušies (sakārtojušies ķēdēs)
Ristocetīna inducēta trombocītu agregācija (RIPA)	Mērīt, cik jutīgs ir VWF uz ristocetīnu (noderīgs VWD 2.B tipa diagnostikai)

4.3. tabula

**Villebranda slimībai raksturīgā laboratoriskā atrade  
atkarībā no VWD tipa [7, 191]**

VWD apakštīps	VWF:Ag	VWF:RCo	VIII:F:C	RCo:Ag attiecība	Multimēru izvietojums	RIPA
<b>1</b>	↓	↓	↓ vai ↔	< 0,6	Normāls	–
<b>2A</b>	↓	↓↓	↓ vai ↔	< 0,6	Izmainīts	↓
<b>2B</b>	↓	↓↓	↓ vai ↔	< 0,6	Izmainīts	↑
<b>2M</b>	↓	↓↓	↓ vai ↔	< 0,6	Normāls	–
<b>2N</b>	↓ vai ↔	↓ vai ↔	10–40%	> 0,6	Normāls	–
<b>3</b>	↓↓↓	↓↓↓	< 10%	–	–	–



### 4.3. Ārstēšanas principi

VWD ārstēšanu var iedalīt divās daļās – papildterapijā, kuras mērķis ir nodrošināt netiešu hemostāzes ieguvumu, un terapijā, kas paaugstina plazmas VWF un FVIII līmeni.

Papildterapija parasti tiek lietota nelielām ķirurģiskām manipulācijām, zobu ekstrakcijai un menorāģiju ārstēšanai. Tā ietver antifibrinolītisko aģentu, piemēram, traneksāmskābes un epsilonaminokapronskābes, kā arī topisko aģentu (fibrīna līmes) lietošanu asiņojošai vietai. Menorāģiju terapijā labu efektu dod estrogēnu terapija.

VWF un FVIII paaugstināšanai izmanto parenterāli vai nazāli ievadāmu DDAVP un VWF/FVIII koncentrātus. [6] DDAVP atbrīvo asinsvadu sienā esošo VWF. Vairumam slimnieku ar VWD 1. tipu DDAVP paaugstina VWF līmeni līdz hemostāzes nodrošināšanai nepieciešamajam (4.4. tabula). Pirms ordinēt pacientam DDAVP, ir jāievada tā testa deva un jānosaka VWF:Ag, VWF:RCo un FVIII līmenis pirms un 1, 2, 4 stundas pēc ievades. Pozitīva atbilde ir, ja VWF:Ag un FVIII līmenis ir > 50%. [5] DDAVP lietošana ilgāk par 3 dienām nav lietderīga, jo tas zaudē savu efektivāti. No DDAVP lietošanas jāizvairās 2B un 2M apakštipu gadījumos, jo tas var veicināt VWF saistīšanos ar trombocītiem, veicinot to agregāciju, un pazemināt to līmeni. Pacientiem, kuriem DDAVP ir neefektīvs vai kontrindicēts, vai ir paredzama nepieciešamība pēc hemostāzes atbalsta ilgāk par 2–3 dienām, ir indicēta VWF/FVIII koncentrātu ievade. [5; 6; 8] Šobrīd Pasaulē VWD ārstēšanai ir reģistrēti vairāki no plazmas atvasināti un viens rekombinantais VWF koncentrāts. Devas katram preparātam ir individuālas atkarībā no VWF un FVIII koncentrācijas un attiecības medikamentā. Ja nav pieejams kāds no šiem preparātiem, var ievadīt arī no plazmas atvasinātu FVIII koncentrātu. VWD pacientiem ar ļoti izteiktu asiņošanas fenotipu (izteiktām menorāģijām, gastrointestinālu asiņošanu, deguna asiņošanu, artropātiju) varētu apsvērt profilaktisku terapiju, 2–3× nedēļā ievadot VWF/FVIII koncentrātu. [2]

4.4. tabula

Atbildes reakcija uz DDAVP ievadi atkarībā no VWD tipa [4]

<b>1. tips*</b>	Izvēles terapija gadījumos, ja VWF līmenis >10%
<b>2. tips</b>	
<b>2A</b>	Efekts variabls (atbildes diapazons 5–10%)
<b>2B</b>	Var izraisīt trombocitopēniju; relatīvi kontrindicēts
<b>2M</b>	Efekts variabls (atbildes diapazons 10–20%)
<b>2N</b>	Izraisa cirkulējošā FVIII līmeņa paaugstināšanos, bet ir samazināts tā pussabrukšanas periods
<b>3. tips</b>	Neefektīvs

\* Atbildes diapazons smagas 1. tipa VWD gadījumā 20–30%.

Izmantotā literatūra:

1. Lejniece, S. (2010). Asinsrades sistēma un ar to saistītās biežākās slimības. No: Lejnieks, A. (Red.). *Klīniskā medicīna*. 1. daļa. (783.–928. lpp.) Rīga: Medicīnas apgāds.
2. Green, D. (2018). *Hemophilia and Von Willebrand Disease: Factor VIII and Von Willebrand Factor*. USA: Academic Press.
3. Green, D., Ludlam, C. A. (2004). *Bleeding disorders*. UK Health Press.
4. Federici, A. B., Mazurier, C., Berntorp, E., et al. (2004). Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*; 103: 2032–2038.
5. Lillicrap, D. (2013). Von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*; 122 (23): 3735–3740.
6. Lillicrap, D., James, P. (2009). Von Willebrand disease: an introduction for the primary care physician. *Treatment of Haemophilia*; 47: 1–7.
7. Nichols, W.L., Hultin, M. B., ... Yawn, B. P. (2008). Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*, 14(2): 171–232.
8. Sharma, R., Flood, V. H. (2017). Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*, 130 (22): 2386–2392.

## **5. VECĀKU IZGLĪTĪBAS PROGRAMMA**

### **5.1. Iedzimto koagulopātiju ģenētiskie pamati**

Vecākiem ir svarīgi apzināties, ka iedzimta koagulopātija nozīmē slimību uz visu mūžu, kuras smaguma pakāpe saglabājas nemainīga, un ka indivīds, kurš nes patoloģisko gēnu, to potenciāli var tālāk nodot saviem bērniem. Lielākā daļa iedzimto koagulopātiju tiek pārmantotas recesīvi, kas nozīmē, ka ir jāamanto divi patoloģiski gēni (viens no tēva un otrs no mātes), lai slimība izpaustos, jo, ja ir tikai viens bojāts gēns, otrs tā vietā strādās pietiekami efektīvi un attiecīgais koagulācijas faktors būs adekvātā līmenī. Hemofilijas gadījumā FVIII un FIX gēns atrodas dzimumhromosomā (X hromosomā), un vīrieša dzimuma gadījumā šūnā ir viena X un viena Y hromosoma, savukārt recesīvs patoloģisks gēns X hromosomā izraisa saslimšanu, jo Y hromosomā nav to līdzsvarojošā vesela gēna. Savukārt sievietes organismā ir divas X hromosomas, tādēļ, ja viena nes patoloģisko gēnu, otrā gēns būs funkcionāli aktīvs un koagulācijas faktora līmenis būs adekvāts vai viegli pazemināts. Hemofilija 30% gadījumu nav pārmantota, bet to izraisa no jauna radušās mutācijas grūtniecības laikā.

### **5.2. Hemofilija – iedzimts koagulācijas traucējums**

Hemofilija ir iedzimta asins recēšanas slimība, kuras gadījumā asinīs trūkst vai ir samazinātā daudzumā asinsreces faktors – specifiska olbaltumviela, kas kontrolē asiņošanu. Cilvēki ar hemofiliju neasiņo straujāk kā veseli indivīdi, bet var asiņot ilgāk. Izšķir divu tipu hemofiliju – biežāk sastopamo hemofiliju A, kuras gadījumā trūkst FVIII, un daudz retāk izplatīto hemofiliju B, kam raksturīgs FIX trūkums. Hemofilijas smaguma pakāpe nosaka, cik nopietna ir patoloģija, savukārt slimības smagumu nosaka tas, cik daudz koagulācijas faktora trūkst. Saņemot aizvietojošu terapiju, iespējams kontrolēt saslimšanas izpausmes. Hemofilijas smaguma pakāpe dzīves laikā nemainās.

### **5.3. Hemofilijas prenatalās diagnostikas iespējas**

WFH rekomendē pēc iespējas noteikt gēna nēsāšanas statusu hemofilijas pacientu riska grupā esošajām sievietēm. [6] Ģenētiķa konsultācija ir ieteicama ģimenēm, kurās ir personas ar hemofiliju, lai apzinātu riskus un plānotu turpmākās grūtniecības. Riska grupas grūtniecēm prenatalā hemofilijas diagnostika auglim ļauj atbilstoši vadīt grūtniecību un dzemdības, lai mazinātu riskus, kā arī ļauj vecākiem izdarīt izvēli pārtraukt grūtniecību, ja nevēlas bērnu ar

hemofiliju. Neinvazīvas metodes ir augļa dzimuma noteikšana, ko iespējams veikt ar US, kuru var veikt no 11. grūtniecības nedēļas, bet precīzāk to būtu iespējams noteikt no 15. grūtniecības nedēļas. [3; 6] Otra metode ir izmeklēt mātes asinīs cirkulējošo augļa ģenētisko materiālu, ko veic ar PĶR, izmantojot Y hromosomas specifiskos marķierus. Šo izmeklējumu var veikt pēc septītās grūtniecības nedēļas. Ar šīm metodēm var noteikt tikai augļa dzimumu, un nevis to, vai viņš ir gēna nesējs. [3; 6] Hemofilijas gēna diagnosticējošas metodes ir horija bārkstiņu biopsija, jo horija bārkstiņās ir arī auglim raksturīgais ģenētiskais materiāls, kur var noteikt patoloģiskā gēna esamību. Šo manipulāciju var veikt agrīni – no 11. līdz 14. grūtniecības nedēļai. Otra metode ir amniocentēze, kuru var veikt no 15. līdz 20. nedēļai, un no amnija šķidrums iegūtās augļa šūnas var izmantot hemofilijas diagnostikai. Mākslīgās apaugļošanas gadījumā iespējams veikt preimplantācijas skrīningu un implantēt embriju, kas nenes hemofilijas gēnu vai ir sieviešu dzimuma, kā arī izmantot vesela donora olšūnu. [3; 6]

#### **5.4. Vecāku sargājošā attieksme**

Vecāku uzmanība un traumu profilakse pacientiem ar koagulopātiju ir ļoti svarīga, taču tā nedrīkst būt pārmērīga, ierobežojot normālu bērna attīstību un funkcionēšanu. Pārmērīga aizsardzība un aktivitāšu ierobežošana izraisa sociālu izolāciju un traucētu psihoemocionālo attīstību. [2] Vecāku pārmēru aizsargājošo attieksmi var novērst, bērnam iesaistoties interešu izglītībā un apmeklējot pirmsskolas izglītības iestādi. [1; 2] Vecāku loma bērna drošības nodrošināšanā būtu informēšana par saslimšanu, traumu profilaksi, pirmās palīdzības sniegšana asiņošanas gadījumā un piemērotu paš aizsardzības līdzekļu lietošana atkarībā no fizisko aktivitāšu veida, nodrošinot bērnam locītavu aizsargus, ķiveri u. tml. Pusaudžu vecums visbiežāk saistās ar terapijas režīma pārtraukumiem un augstāku traumatisma risku, tādēļ pastāv risks arī šajā posmā veidoties vecāku pārmērīgai kontrolei un aizsardzībai. [2; 4]

#### **5.5. Kā palīdzēt bērnam sadzīvot ar hemofiliju vai citu koagulācijas traucējumu**

Pacientiem un ģimenēm ir nepieciešams saņemt psiholoģisku atbalstu, lai palīdzētu pieņemt diagnozi un ikdienas izmaiņas, kas ar to saistītas. Jau maza bērna vecumā bērns ir jāiesaista ārstēšanas procesā, saprotamā veidā jāiemāca gan pacients, gan vecāki par slimības būtību un medikamentu ievades nepieciešamību. Vecākiem ir jānodrošina un jāļauj pašam bērnam runāt ar ārstu, uzdotot jautājumus. Pacientam jau agrīni ir jāiemāca slimības nosaukums, ko paziņot akūtas situācijas gadījumā, un jāiemāca atpazīt asiņošanas simptomus,

kā arī ir jāveicina socializācija un kontakti ar vienaudžiem, tāpat arī jāmudina atklāti runāt par slimību ar draugiem. Pusaudžu vecumā atbildība par pieņemtajiem lēmumiem un terapiju ir pakāpeniski jānodod pacienta rokās. [1; 6]

## **5.6. Bērna temperaments, intereses un emocionālā labsajūta, dzīvojot ar iedzimtu slimību**

Ar mūsdienās pieejamo aizvietojošo terapiju arī smagas formas hemofilijas pacienti var iesaistīties ikdienas aktivitātēs un interešu grupās kopā ar veseliem vienaudžiem, kas ir jāveicina, taču jāpatur prātā riska faktori un traumu momenti. Ierobežojumi un problēmas, kas saistītas ar slimības esamību (piemēram, sāpes, skolas kavējumi, dažādu palīgierīču – kruķu un šinu – lietošana), var radīt emocionālu diskomfortu un pazemināt pašvērtējumu. [2; 4; 5]

## **5.7. Aizvietojošās terapijas nozīme**

Koagulācijas faktoru ievade nodrošina trūkstošā faktora aizvietošanu, lai nodrošinātu normālu asins recēšanas procesu. Profilaktiskas terapijas gadījumā asinīs tiek uzturēts noteikts koagulācijas faktora līmenis, pasargājot no asiņošanas. Tās priekšrocības ir samazināts locītavu bojājuma attīstības risks, iespēja nodarboties ar sportu un fiziskām aktivitātēm un samazināts spontānu asiņošanu risks. [6]

## **5.8. Kā iemācīt bērnam novērtēt riskus, kas saistās ar iedzimto koagulopātiju**

Atkarībā no bērna vecuma ir nepieciešams stāstīt par saslimšanu viņam saprotamā veidā un vienmēr izskaidrot, kādēļ kāda aktivitāte ir liegta, kā arī skaidrot injekciju veikšanas nepieciešamību. Traumas gadījumā jāļauj izprast likumsakarības starp traumas gūšanas veidu, sekām un ārstēšanu, lai līdzīgās situācijās novērstu un novērtētu riskus. Pusaudžu vecumā pakāpeniski jāveicina pacienta patstāvības veidošanās un atbildības uzņemšanās par savu veselību. Arī kontakti ar citiem pacientiem un viņu pieredze palīdz izprast saslimšanu un ar to saistītos riskus un sekas. [2; 6]

## 5.9. Hemofilijas pacientu biedrības

Pasaules hemofilijas federācija (WFH) ir starptautiska organizācija, kuras mērķis ir paplašināt zināšanas par iedzimtām asinsreces saslimšanām, nodrošināt adekvātu un drošu terapijas pieejamību pasaulē. WFH izstrādā un publicē vadlīnijas hemofilijas un koagulopātiju ārstēšanai, kas paredzēti veselības aprūpes speciālistiem, kā arī izstrādā informatīvos materiālus pacientiem un ģimenēm. WFH mājas lapas adrese ir [www.wfh.org](http://www.wfh.org).

Latvijas Hemofilijas biedrība apvieno pacientus ar iedzimtām asinsreces slimībām. Biedrība pārstāv pacientu intereses veselības aprūpes veidošanā, ir sagatavojusi informatīvus materiālus pacientiem, kā arī publicē pacientiem aktuālu jaunāko informāciju par ārstēšanu un veselības aprūpes organizēšanu. Latvijas Hemofilijas biedrības mājas lapas adrese ir <http://www.hemofilija.lv/>.

Literatūras avoti:

1. Bertamino, M., Riccardi, F., Banov, L., ... Molinari, A. C. (2017). Hemophilia care in the pediatric age. *Journal of Clinical Medicine*, 5, 54. DOI:10.3390/jcm600054.
2. Cassis, F. (2007). Psychosocial care for people with hemophilia. World Federation of Hemophilia. Retrieved from: <https://elearning.wfh.org/resource/psychosocial-care-for-people-with-hemophilia/>
3. Chalmers, E., Villiams, M., Bernard, J., ... Richards, M. (2011). Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *British Journal of Haematology*, 154, 208–215. Retrieved from DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08545.x
4. Garsia-Dasi, M., Torres-Ortun, A., Cid-Sabatel, R., Barber, J. (2016), Practical aspects of psychological support of the patient with haemophilia from diagnosis in infancy through childhood and adolescence. *Hemophilia*, 22 (5), 1–10. DOI:10.1111/hae.13018
5. Jones, P. (1994). *Growing up with Hemophilia. Four Articles on Childhood*. World Federation of Hemophilia. Retrieved from <http://elearning.wfh.org/resource/growing-up-with-hemophilia-four-articles-on-childhood/>
6. Skrivastava, A., Brewer, A., Mauser-Bunschoten, E. P., ... Street, A. (2012). *Guidelines for the Management of Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, p.11–12. Retrieved from <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>

# **6. FIZISKO AKTIVITĀŠU UN FIZIOTERAPIJAS NOZĪME IEDZIMTU KOAGULOPĀTIJU GADĪJUMOS**

## **6.1. Fizisko aktivitāšu nozīme hemofilijas pacientiem**

Fizisko aktivitāšu veicināšana ir neatņemama hemofilijas pacientu aprūpes sastāvdaļa, kaut vēsturiski dalība sportā slimniekiem tika liegta. Mūsdienās, pastāvot terapijas iespējām un novērtējot vispārējos ieguvumus, viedoklis ir pretējs, un fizisko aktivitāšu veicināšana ir iekļauta Pasaules hemofilijas federācijas vadlīnijās. [7] Regulāras fiziskās aktivitātes nodrošina fizisko veselību, normālu neiromuskulāro attīstību, vēršot uzmanību uz muskuļu spēka, koordinācijas, funkcionālo spēju attīstību, veselīgu ķermeņa masas uzturēšanu un veselīgu pašvērtējumu. [7] Pacientiem, kuriem ir regulāras fiziskās aktivitātes, ir retākas asiņošanas epizodes, lielāks muskuļu spēks un labākas funkcionālās spējas, un ikdienā viņi neatšķiras no vienaudžiem.

Hronisku locītavu bojājuma un funkciju traucējumu attīstību un progresiju var aizkavēt ar fiziskām aktivitātēm, attīstot muskuļu spēku, ķermeņa līdzsvaru un atjaunojot propriocepciju. [2; 6] Regulāras fiziskās aktivitātes un sporta nodarbības uztur kardiovaskulārās sistēmas veselību, pasargā no aptaukošanās, kas sekundāri rada papildu slodzi locītavām, paaugstina pašvērtējumu, un tām ir arī sociāla loma, jo veicina pacienta socializāciju ar vienaudžiem, nodrošinot psiholoģisku piederību grupai ar līdzīgām interesēm. [2] Hemofilijas pacientiem ir rekomendēti regulāri spēka, pretestības un balsta treniņi, lai nodrošinātu adekvātu kaulu blīvuma uzturēšanu, ņemot vērā osteopēnijas attīstības risku, taču pirms to veikšanas ir jāizvērtē svaru nesošās locītavas funkcionālais stāvoklis. [7]

Izvēlētajām fiziskajām aktivitātēm ir jāatbilst individuālajām fiziskajām spējām, interesēm un pieejamajiem resursiem. Rekomendēts tiek izvēlēties organizētas sporta nodarbības, jo tajās ir iespējams nodrošināt adekvātu uzraudzību un nepieciešamo aizsargājošo inventāra lietošanu.

## **6.2. Sporta veidu izvēle, ņemot vērā asiņošanas risku**

Sporta veidi tiek iedalīti atbilstoši traumu gūšanas un attiecīgi arī asiņošanas riskam, lai palīdzētu indivīdam izvēlēties atbilstošu sporta veidu. Riski tiek iedalīti piecās kategorijās ar atbilstošu koeficientu no viens līdz trīs. Aktivitātes, kuras tiek novērtētas ar koeficientu 2,5–3,

cilvēkiem ar koagulopātiju ir riskantas. Nacionālā Hemofilijas savienība ASV ir izdevusi informatīvas vadlīnijas vecākiem un pacientiem, lai veicinātu veselīgu dzīvesveidu un drošu sporta veida izvēli. [1] Līdzīgas rekomendācijas ir ieviesusi arī Pasaules hemofilijas federācija. Pie augsta traumatisma un asiņošanas riska pieder aktivitātes, kurās iespējams fizisks kontakts un sasišanās, piemēram, bokss, hokejs, regbijs, futbols, karatē, kā arī sporta veidi, kam raksturīgs liels paātrinājums, piemēram, motosports, kalnu slēpošana, kur iespējams gūt dzīvību apdraudošas traumas. Turklāt, izvēloties sporta veidu, ir jāņem vērā arī individuālie faktori, piemēram, hemofilijas smaguma pakāpe, kā arī profilaktiskā terapija un tās intensitāte, ko var pielāgot izvēlētajām aktivitātēm, kā arī esošā fiziskās attīstības pakāpe un trenētība, jo, pēkšņi uzsākot fiziskās aktivitātes, bez iepriekšējas sagatavotības, palielinās traumu gūšanas un asiņošanas risks. [3; 4; 7] Lai droši nodarbotos ar sportu un fiziskām aktivitātēm, pacientam ar hemofiliju ir jāizvērtē konkrētās aktivitātes traumu risks, paša fiziskās spējas un intereses, terapijas nosacījumi un drošības pasākumi. Sporta veidu iedalījums pēc asiņošanas riska pakāpes atspoguļots 4. pielikumā.

### **6.3. Fizioterapijas nozīme locītavu izmaiņu novēršanā**

Atbilstoši WHF rekomendācijām fizioterapeitam un/vai fizikālās terapijas ārstam ir jābūt vienam no hemofilijas pacientu terapijas komandas dalībniekiem. [3; 7]

Profilaktiska fizioterapija ir neatsverama, jo uzlabo muskuļu spēku un samazina intraartikulāru asiņošanu biežumu. Attīstīta muskulatūra un tās spēks ap locītavām pasargā no hemartrožu veidošanās, uzlabojot locītavas stabilitāti un mazinot traumu risku. [2; 7] Pēc akūtas intraartikulāras vai muskulāras asiņošanas agrīnas fizioterapijas uzdevums ir atvieglot sāpes, atjaunot pilnu kustību apjomu, atjaunot spēku un muskuļa garumu un aizsargāt pret atkārtotu saasiņojumu. Fizioterapija un rehabilitācija ir jāuzsāk agrīni pēc hemartrozes, traumas vai operācijas adekvātas aizstājterapijas aizsegā. [2]

Fizioterapijas uzdevums ir arī novērst muskuļu disbalansu, kas var veidoties saistībā ar hemartrozi un intramuskulāru hematomu. Muskuļu disbalanss rada gaitas izmaiņas, predisponē locītavas hronisku izmaiņu attīstībai, kā arī mazina stabilitāti un kustību apjomu. [2] Propriorecepcija ir process, ar kuru organisms "sajūt" locītavas novietojuma izmaiņas. Proprioreceptori, kas lokalizēti locītavas kapsulā, tiek bojāti, kad tā iestiepjas saasiņojuma laikā. Propriorecepcijas zudums rada locītavas nespēju pietiekami ātri reaģēt uz pozīcijas maiņu, tā radot jauna bojājuma iespēju. [6] Agrīna fizioterapija palīdz saglabāt propriorecepciju, jo propriorecepcijas treniņš uzlabo locītavas stabilitāti, tādējādi samazinot tālāku locītavu bojājumu iespēju, tādēļ šie vingrojumi ir atzīti kā obligāti. [8] Piemērojot



fizioterapiju, ir jāņem vērā katra pacienta individuālās vajadzības. Fizioterapija jāturpina tik ilgi, līdz tiek sasniegts locītavai raksturīgais kustību apjoms un muskulatūras spēks, neaizmirstot par simetriju. Svarīgi ir jebkuru vingrojumu un terapijas elementu sākt saudzīgi, pakāpeniski palielinot slodzi. Izteiktu sāpju vai muskuļa atrofijas gadījumā to var uzsākt ar izometriskiem vingrojumiem. [6]

Literatūras avoti:

1. Anderson, A., Forsyth, A. (2017). *Playing it safe: bleeding disorders, sports and exercise*. National Hemophilia Foundation. Retrieved from [https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Playing-It-Safe\\_0.pdf](https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/Playing-It-Safe_0.pdf)
2. Beeton, K., Rodriguez-Merchan, E., C., Alltree, J., Cornwall, J. (2012). *Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia*. World Federation of Hemophilia, pp.2–5. Retrieved from <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1158.pdf>
3. Hernandez, G., Baumann, K., Knight, S. ... Cooper, D. (2018). Ranges and drivers of risk associated with sports and recreational activities in people with haemophilia: results of the Activity-Intensity-Risk Consensus Survey of US physical therapists. *Haemophilia*, 24(7), 5–26.
4. Howell, C., Scott, K., Patel, D. R. (2017). Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Translational Pediatrics*, 6(3), 174–180., DOI: 10.21037/tp.2017.04.07
5. Mulder, B. (2006). *Exercises for People with Hemophilia*. World Federation of World Federation of Hemophilia, pp.2–8. Retrieved from <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf>
6. Riske, B. (2007). Sports and exercise in haemophilia: benefits and challenges. *Haemophilia*, 13(2), 29–304.
7. Skrivastava, A., Brewer, A., Mauser-Bunschoten, E. P., ... Street, A. (2012). *Guidelines for the Management of Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, pp.11–12. Retrieved from <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
8. Von Mackensen, S. (2007). Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 13(2), 38–43.

## 7. JAUNĀKIE SASNIEGUMI HEMOFILIJAS SLIMNIEKU APRŪPĒ

21. gadsimta sākumā hemofilijas standarta terapija ir biežas (2–3 reizes nedēļā vai pat ik pārdienas) trūkstošā faktora injekcijas, un to mērķis ir sasniegt 1–3% faktora līmeni locītavu invalidizācijas novēršanai un normāla kustību režīma nodrošināšanai. Taču locītavu problēmas tomēr veidojas, neskatoties uz intensīvo ārstēšanu. Pacienti vēlas retākas injekcijas, ne intravenozas, ar labāku locītavu aizsardzību un optimālā variantā gribētu tikt izārstēti no šīs monoģenētiskās saslimšanas. Tāpēc zinātnieki meklē jaunas ārstēšanas pieejas, un šobrīd jau skaidri iezīmējas trīs jauni virzieni, kas ir dažādos attīstības etapos.

Pirmais virziens ir pagarinātas darbības preparātu lietošana. Pagarinātas darbības FVIII lietošana var samazināt injekciju biežumu līdz vienai vai divām reizēm nedēļā, kas, iespējams, ir pieticīgs dzīves kvalitātes uzlabojums, tomēr būtiski ietekmē pacienta dzīvi. Šobrīd notiek aktīvi pētījumi ar dažāda veida FVIII Fc fragmenta pārveidotiem rekombinantiem pagarinātas darbības FVIII, nošķeļot FVIII no kompleksa ar VWF, lai būtiski pagarinātu pusizvades periodu un padarītu injekciju nepieciešamību retāku. Pagarinātas darbības FIX preparāti ļautu veikt injekcijas retāk, vienlaikus nezaudējot “sliekšņa” līmeni, kas nepieciešams drošai dzīves kvalitātei un kustību režīmam. Esošo pētījumu ietvaros tiek baudīts pagarinātās darbības FIX efekts, veicot injekcijas vienu reizi divās nedēļās. Pašlaik pieejamie un lietotie standarta FVIII un FIX preparāti ir labi izpētīti ilgā laika periodā; pagarinātas darbības preparāti tiek lietoti neilgi, un pētījumi gan ar iepriekš ārstētiem hemofilijas pacientiem dažādās vecuma grupās, gan ar bērniem, kuri vēl iepriekš nav ārstēti, joprojām turpinās. Šobrīd ziņojumi par preparātu drošību un efektivitāti izskatās cerīgi. [5]

Otrais revolucionārais pagrieziena punkts hemofilijas pacientu dzīvē ir subkutānas terapijas iespējas ar medikamentiem *emicizumab*, *fitusiran*, *concizumab*. Neskatoties uz vienādu ievades ceļu, darbības patogēnēze šiem preparātiem radikāli atšķiras. *Emicizumab* ir jauna bispecifiska anti-vielā, kas imitē FVIII darbību koagulācijas kaskādē, vielai ir raksturīgs garš pusizvades laiks. *Emicizumab* ir ievadāms subkutāni, sākotnēji vienu reizi nedēļā, vēlāk vienu reizi divās nedēļās, pēc tam vienu reizi mēnesī. Vielai nav izteikts līmeņa maksimums pēc injekcijas, līmenis pieturas vienādi augsti stabils, nodrošinot stabili augstu aizsardzības līmeni. Sākotnēji medikaments tika pārbaudīts pacientiem ar inhibitoru formām, un rezultāti publicēti *New England Journal of Medicine (NEJM)* 2017. gadā. Šobrīd notiek pētījumi profilakses režīmā pacientiem bez inhibitoriem, un rezultāti ir publicēti šajā pašā žurnālā 2018. gadā. *Emicizumab* neveido inhibitorus, inhibitoru klātbūtne neiespaido vielas darbību.

Tomēr jāteic, ka, neraugoties uz tik būtiskām priekšrocībām, ir ziņojumi arī par trombotiskām komplikācijām ārstēšanas laikā. Turpinot profilaksi ar *emicizumab*, tomēr notiek arī t. s. “izlaušanās” asiņošanas. [7]

Šobrīd izpētes fāzē ir koagulācijas procesa noteikšana *emicizumab* un pagarinātas darbības FVIII un FIX lietošanas laikā, jo standarta koagulācijas kontrole ar vienas fāzes aPTL mērījumu šajos gadījumos nedarbojas, tāpēc jāpielieto hromogēnā metode.

Citi subkutānie preparāti ar pavisam citu darbības principu strādā pret dabīgiem antikoagulantiem un pieder pie “balansa atjaunošanas” grupas. Ir zināms, ka hemofilijas gadījumā ir izjaukts balanss starp prokoagulantiem un antikoagulantiem, tas ir iedzimts koagulācijas vājums. Teorētiski var atjaunot balansu, nevis nostiprinot prokoagulantu pusi, bet darbojoties pret dabīgajiem antikoagulantiem – antitrombīnu III, TFPI (audu faktora patoģenēzes ceļa inhibitoriem), proteīnu C un S, jo šo vielu deficīts darbosies prokoagulantu pusē. No šīs grupas klāsta jāmin *fitusiran* (antitrombīna III inhibitors), *concizumab* (TFPI blokators) un citi vēl pētniecības fāzē esoši aģenti. Ir noskaidrots, ka trombīna ģenerācijas “pīķi”, lietojot šos preparātus, ir līdzīgi veselo brīvprātīgo pacientu trombīna ģenerācijas “pīķiem”, bet tiek ziņots arī par nopietnām blaknēm (trombozēm) pētījumu pacientiem. Līdz preparātu izpētei bērniem vēl tiks apkopoti drošības un efektivitātes aspekti pētījumos ar pieaugušajiem. [1; 2; 7]

Daudzu gadu garumā par pievilcīgu ārstēšanas iespēju tiek uzskatīta gēnu terapija, ja vien dzīves laikā izdotos nodrošināt trūkstošā faktora ekspresiju un izstrādi efektīvai asiņošanas epizožu profilaksei. Neskatoties uz daudzsološiem pētījumiem ar dzīvnieku modeļiem, solījumu klīniskā realizācija ir lēna un sarežģīta. Pēdējo 20 gadu laikā ir sākušies klīniskie pētījumi ar gēnu terapiju. Vislabākie rezultāti tika nodemonstrēti *NEJM* 2011. gadā ar sešiem pieaugušiem pacientiem ar smagu B hemofiliju, jo bija sasniegti terapeitiskie FIX līmeņi, izmantojot uz aknām vērsto gēnu terapiju ar AAV-8 (adeno-asociēto vektoru). 2014. gadā *NEJM* tika publicēti gēnu terapijas pētījumu rezultāti ar 10 smagas B hemofilijas pacientiem, liekot uzsvāru uz terapijas efektivitāti un drošību. Efekta ilgums vēl nav skaidrs, bet ir saprotams, ka uz kādu laiku pacienta smago slimības formu var pārvērst vieglā formā. 2017. gadā *NEJM* publicēja datus par AAV-8 vektora gēnu pārvešanu deviņiem pieaugušajiem ar smagu A hemofiliju. Joprojām paliek līdz galam nenoskaidroti drošu vektoru jautājumi, pacienta imūnās sistēmas stimulācijas aspekti, īpaši plašam un komplicēti uzbūvētam FVIII gēnam. Līdz praktiskai gēnu terapijas pielietošanai paies vēl laiks, bet optimistiski jāpiebilst, ka cilvēce sev nodrošinās tādu iespēju nākotnē. [3; 4; 6]

Literatūras avoti:

1. Chelle, P., Montmartin, A., Damien, P., Piot, M., Cournil, M., Lienhart, A., Genre-Volot, F., Chambost, H., Morin, C., Tardy-Poncet, B. (2019). *Tissue factor pathway inhibitor is the main determinant of thrombin generation in haemophilic patients*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690836>
2. Chowdary, P. (2018). *Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI): a novel approach to the treatment of haemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30302740>
3. Davidoff, A., Nathwani, A., Nienhuis, A. (2014). *Our journey to successful gene therapy for hemophilia B*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236090/>
4. High, K. (2014). *Gene therapy for hemophilia: the clot thickens*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25397928>
5. Lambert, T., Benson, G., Dolan, G., Hermans, C., Jiménez-Yuste, V., Ljung, R., Morfini, M., Zupančić-Šalek, S., Santagostino, E. (2018). *Practical aspects of extended half life products for the treatment of haemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30210757>
6. Nathwani, A., Reiss, U., Tuddenham, E., Rosales, C., Chowdary, P., McIntosh, J. et al. (2014). *Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B*. Retrieved from <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407309>
7. Pipe, S. W., Weyand, A. C. (2019). *New therapies for hemophilia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559264>

# PIELIKUMI

## Retas koagulopātijas [1; 2; 3]

Faktora deficīts	Biežums	Asiņošanas smagums	Laboratoriskas izmaiņas	Terapijas rekomendācijas
1	2	3	4	5
Fibrinogēns: Afibrinogenēmija Hipofibrinogenēmija Disfibrinogenēmija	5 : 10 milj.  nav zināms 1 : 1 milj.	Nav viegla  Parasti viegla  Parasti viegla, iespējamās trombozes	↑PT, ↑aPTL, ↑TL, ↓ fibrinogēns (Klausa metode)  Disfibrinogenēmija: ↑PT un/vai ↑aPTL, ↑TL, ↓ fibrinogēna aktivitāte (Klausa metode) Jaundzimušajiem izmeklējums jāatkārto pēc 3-6 mēnešiem.	Afibrinogenēmija un hipofibrinogenēmija: fibrinogēna koncentrāts vai krioprecipitāts  Disfibrinogenēmija: hemorāģiska disfibrinogenēmija – fibrinogēna koncentrāts vai krioprecipitāts; trombotiska disfibrinogenēmija – tromboprolifakse ar mazmolekulāru heparīnu vai kumarīna antikoagulantiem
Protrombīns	1 : 2 milj.	Parasti viegla	↑PT, ↑APTL, ↓protrombīna līmenis	Traneksāmskābe: viegla asiņošanas. Protrombīna kompleksa koncentrāts (PCC): smaga asiņošana un liela operācija, profilaktiski pirms dabīgām dzemdībām un plānota ķeizargrieziena. SSP: ja PCC nav pieejams
V faktors	1 : 1 milj.	Parasti viegla	↑PT, ↑APTL, ↓FV faktora līmenis. Jaundzimušā vecumā FV līmenis svārstīgs, tas pieaug 1 nedēļas laikā, atkārtoti noteikt 6 mēnešu vecumā	Traneksāmskābe: viegla asiņošana. SSP: trombocītu masas transfūzija, smagas asiņošana vai operācija. SSP: pirms dzemdībām vai ķeizargrieziena. Profilaktiska terapija apgrūtināta, apsverama jaundzimušajiem ar intrakraniālu hemorāģiju

VII faktors	1 : 0,5 miljons	Smaga, ja FVII līmenis ir zems	<p>↑PT, APTL-N, ↓FVII</p> <p>Jaundzimušajiem FVII 0,28–1,04 IU/mL, pieaug 6 mēnešu laikā</p>	<p>Traneksāmskābe: viegla asiņošana, neliela operācija ar augstāku asiņošanas risku, visas asiņošanas un operācijas ar zemu asiņošanas risku.</p> <p>FVII koncentrāts vai rekombinētais aktivētais FVII: smaga asiņošana vai liela operācija ar asiņošanas risku.</p> <p>Apsvērt īslaicīgu profilaksi jaundzimušajiem līdz 6–12 mēnešiem, ja FVII līmenis 1–5%.</p> <p>Apsvērt ilgstošu profilaksi, ja anamnēzē ir smagas asiņošanas un FVII &lt; 1%.</p> <p>Grūtniecēm, ja plānots ķeizargrieziens vai FVII &lt; 2% trešajā trimestrī, vai asiņošanas anamnēzē.</p> <p>SSP</p>
X faktors	1 : 1 miljons	Vidēji smaga un smaga, ja FX ir zems	<p>↑PT, ↑APTL, ↓FX līmenis;</p> <p>Jaundzimušajiem FX līmenis 0,12–0,68 IU/mL, nepieciešama atkārtota noteikšana 6 mēnešos</p>	<p>Traneksāmskābe: viegla asiņošana vai neliela operācija.</p> <p>PCC: smaga asiņošana vai liela operācija; pirms dzemdībām, ja X &lt; 2% trešajā trimestrī vai asiņošanas anamnēzē.</p> <p>SSP: ja nav pieejams PCC</p>
XI faktors	1 : 1miljons (AR) 1 : 30 000 (AD)	Parasti viegla līdz vidēji smaga asiņošana, ja zems FXI līmenis	N vai ↑APTL, ↓FXI	<p>Traneksāmskābe: viegla asiņošana, neliela operācija ar asiņošanu, dzemdībās, ja FXI 15–70% trešajā trimestrī.</p> <p>SSP: smaga asiņošana, operācijas, pirms dzemdībām, ja FXI līmenis trešajā trimestrī &lt; 15 %.</p> <p>FXI koncentrāts</p>

XIII faktors	1 : 2–3 miljoni	Smaga. Raksturīga slikta brūču dzišana	PT, APTL, TL – N ↓FXIII Jaundzimušajiem FXIII sasniedz normu pirmajā nedēļā	Traneksāmskābe: viegla asiņošana un mazas operācijas. FXIII koncentrāts: liela operācija, smaga asiņošana, profilaktiski, ja FXIII <10%
Kombinēts V un VIII faktors	1 : 2 miljoni	Parasti viegla	↑PT, ↑APTL, ↓FV, ↓FVIII	Traneksāmskābe: viegla asiņošana un maza riska operācijas. SSP: smaga asiņošana vai augsta asiņošanas riska operācijas, dzemdībās, ķeizargrieziena op. – ja FV < 20% trešajā trimestrī. VIII faktora koncentrāts vai desmopresīns: papildus pie smagas asiņošanas un augsta riska operācijas un grūtniecēm, ja VIII < 50% trešajā trimestrī

<sup>1</sup> Lanzkowsky, P. (2011). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th edition. Elsevier, pp.378–390.

<sup>2</sup> Mumford, A., Ackroyd, S., Alikhan, R., ...O'Connell, N. (2014). Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *British Journal of Hematology*, 167, 304–326. DOI:10.1111/bjh.13058

<sup>3</sup> World Federation of Hemophilia. (2009). *What are Rare Clotting Factor Deficiencies?* World Federation of Hemophilia, pp.28–29. Retrieved from: <http://elearning.wfh.org/resource/what-are-rare-clotting-factor-deficiencies/>



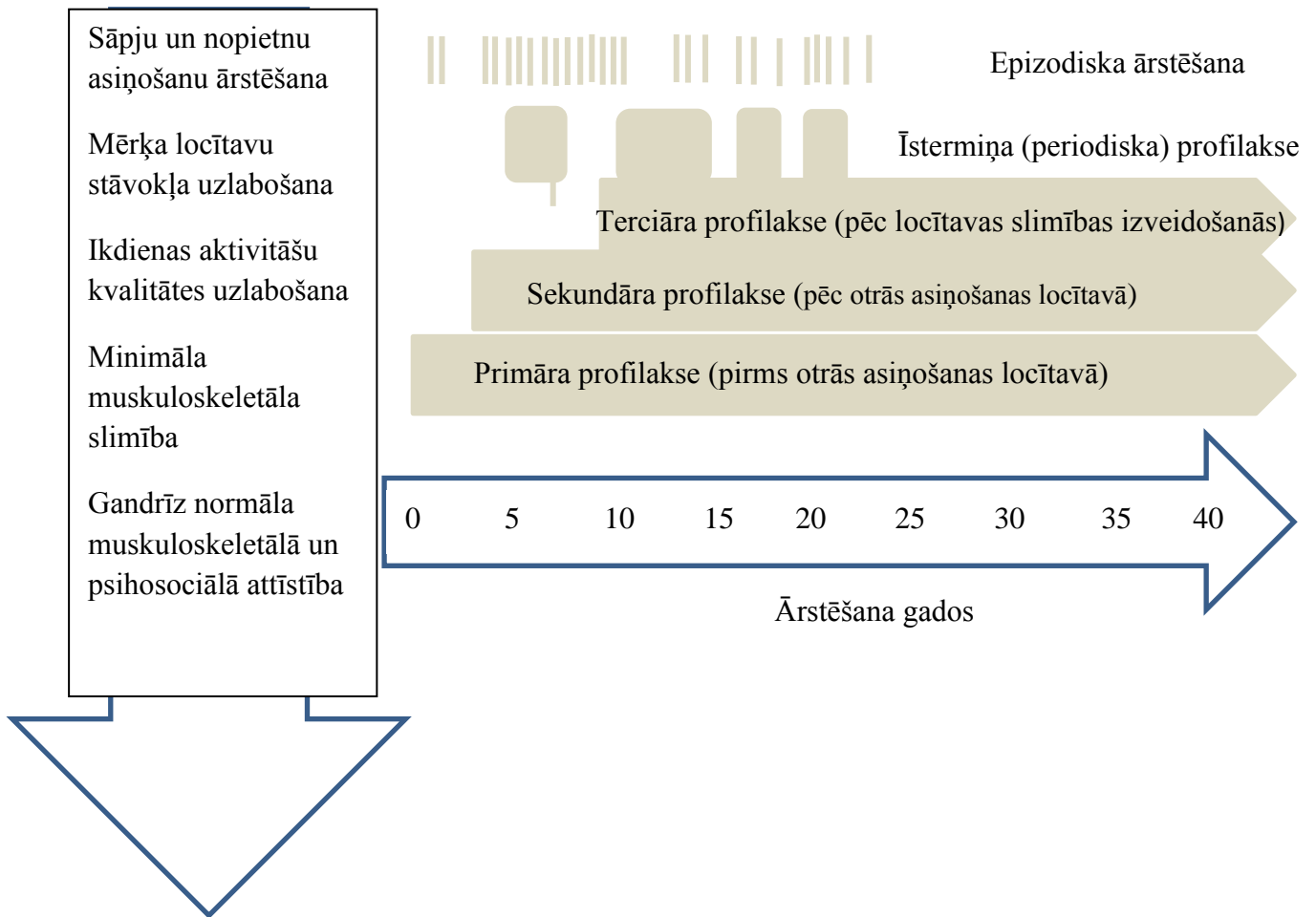
## Vēlamais plazmas faktora piķa līmenis un administrēšanas ilgums [1, 69]

Asiņošanas veids	Hemofilija A		Hemofilija B	
	Vēlamais faktora līmenis (% no normas)	Ievades ilgums (dienas)	Vēlamais faktora līmenis (% no normas)	Ievades ilgums (dienas)
<b>Locītava</b>	40–60	1–2, reizēm ilgāk, ja atbilde nav adekvāta	40–60	1–2, reizēm ilgāk, ja atbilde nav adekvāta
<b>Virspusēja muskuļu/ nav NV nospieduma (izņemot <i>m. iliopsoas</i>)</b>	40–60	2–3, reizēm ilgāk, ja atbilde nav adekvāta	40–60	2–3, reizēm ilgāk, ja atbilde nav adekvāta
<b><i>M. iliopsoas</i> un dziļie muskuļi ar neirovasikulāru bojājumu un ievērojamu asins zudumu</b>				
sākuma	80–100	1–2	60–80	1–2
uzturošā	30–60	3–5, reizēm ilgāk nekā sekundāra profilakse pirms fizioterapijas	30–60	3–5, reizēm ilgāk nekā sekundāra profilakse pirms fizioterapijas
<b>CNS/ galva</b>				
sākuma	80–100	1–7	60–80	1–7
uzturošā	50	8–21	30	8–21
<b>Rīkle un kakls</b>				
sākuma	80–100	1–7	60–80	1–7
uzturošā	50	8–14	30	8–14
<b>Gastrointestināla</b>				
sākuma	80–100	7–14	60–80	7–14
uzturošā	50		30	
<b>Nieru</b>	50	3–5	40	3–5
<b>Dziļa brūce</b>	50	5–7	40	5–7
<b>Ķirurģija (liela)</b>				
preoperatīva	80–100		60–80	
postoperatīva	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	7–14
<b>Ķirurģija (maza)</b>				
preoperatīva	50–80		50–80	
postoperatīva	30–80	1–5 atkarībā no procedūras veida	30–80	1–5 atkarībā no procedūras veida

<sup>1</sup> Srivastava, A., Brewer, A. K., ... Street, A. (2012). *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 2<sup>nd</sup> edition, prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of WFH. Retrieved from <http://www.wfh.org>

### Koagulācijas faktoru aizvietošanas stratēģija dažādos vecumos un to ietekme uz iznākumu [9, 68]

Pieaugoša faktora aizvietošanas intensitāte



## Sporta veidu iedalījums atbilstoši asiņošanas riskam [3, 15]

Sporta veida asiņošanas risks		
Zems	Vidējs līdz augsts	Augsts
Šaušana	Basketbols	BMX riteņbraukšana
Beisbols	Beisbols	Bokss
Riteņbraukšana	Boulings	Futbols
Makšķerēšana	Sporta vingrošana	Sporta vingrošana
Dejošana	Dejošana	CrossFit
Apļa treniņš	Niršana	Hokejs
Kanoe laivošana	Kanoe laivošana	Motosports/motokross
Kajaka laivošana	Kajaka laivošana	Cīņu sports
Frīsbijis	Lēkšana ar lecamauklu	Svarcelšana
Frīsbija golfs	Braukšana ar ūdensmotociklu	Klinšu kāpšana (ārā)
Golfs	Kalnu riteņbraukšana	Rodeo
Pārgājiens	Upju raftings	Regbija
Klinšu kāpšana (iekšelpās), virvju ceļi	Klinšu kāpšana (iekšelpās), virvju ceļi	Vrestlings
Tai-Či	Skriešana	Lakross
Braukšana ar skrejriteni (nemotorizētu)	Braukšana ar skrejriteni (motorizētu un nemotorizētu)	Kalnu slēpošana
Skeitbords	Skeitbords	Ūdensslēpošana
Slidošana	Slidošana	
Skrituļslidošana	Skrituļslidošana	
Pilates	Distanču slēpošana	
Jāšana	Snovbords	
Airēšana	Sērfošana	
Airēšanas trenižieris	Tenis	
Spēka/pretestības treniņš	Viegatlētika	
Velotrenižieris	Volejbols	
Snorkelēšana	Ūdenspolo	
Peldēšana		
Iešana		