

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ
ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ՊՐՈՖ. Ռ.Հ.ՅՈԼՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԱՐՅՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԵՂԻՆԵ ՍԵՅՐԱՆԻ ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ

***ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՍԻՆՈՎԷԿՏՈՄԻԱՅԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՀԵՄՈՖԻԼԱՅԻՆ ԱՐԹՐՈՊԱՏԻԱՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ
ՀԱՄԱԼԻՐՈՒՄ***

Ա տ ե ն ա խ ո ս ու թ յ ու ն

ԺԴ.00.03 – «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման

Գիտական ղեկավար՝

Բժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Ս.Ս.Դադբաշյան

ԵՐԵՎԱՆ 2017

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ	3
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ	10
1.1. Հեմոֆիլիաների ժամանակ զարգացող հոդային ախտահարումները	10
1.2. Հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը	24
1.3. Քրոնիկ սինովիտների բուժումը	29
1.4. Կյանքի որակի ցուցանիշները բուժման արդյունավետության գնահատման գործում	34
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	37
2.1. Հիվանդների ընդհանուր բնութագիրը	40
2.2. Հակահեմոֆիլային բուժման նկարագիրը	48
2.3. Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի հեմոստատիկ բուժման նկարագիրը	50
2.4. Ներհոդային կորտիկոստերոիդային բուժման մեթոդի նկարագիրը	51
2.5. Բուժական սինովեկտոմիայի (քիմիական և վիրաբուժական) մեթոդների նկարագիրը	53
2.6. Կյանքի որակի գնահատումը	55
2.7. Տվյալների վիճակագրական մշակում	56
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ	57
3.1. Հակահեմոֆիլային պատրաստուկների և պլազմայի կիրառման արդյունավետության համեմատականը	57
3.2. Հեմոֆիլայով հիվանդների հոդային ախտահարումների վերլուծությունը...	66
3.3 Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման համեմատական վերլուծությունը.....	70
ԳԼՈՒԽ 4. ՀԵՄՈՖԻԼԱՅԻՆ ԱՐԹՐՈՊԱՏԻԱՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ ԿՅԱՆՔԻ ՈՐԱԿԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐՈՎ	78
ԱՄՓՈՓՈՒՄ	86
ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ	98
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ	99
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	100
ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ	

FI	–	1-ին գործոնի գլոբուլին/ֆիբրինոգեն
FII	–	2-րդ գործոնի գլոբուլին/պրոթրոմբին
FIII	–	3-րդ գործոնի գլոբուլին/հյուսվածքային թրոմբոպլաստին
FIV	–	4-րդ գործոնի գլոբուլին
FV	–	5-րդ գործոնի գլոբուլին/Լեյդենի գործոն
FVI	–	6-րդ գործոնի գլոբուլին
FVII	–	7-րդ գործոնի գլոբուլին
FVIII	–	8-րդ գործոն
FIX	–	9-րդ գործոնի գլոբուլին
FX	–	10-րդ գործոնի գլոբուլին
FXI	–	11-րդ գործոնի գլոբուլին
FXII	–	12-րդ գործոնի գլոբուլին
FXIII	–	13-րդ գործոնի գլոբուլին/ֆիբրին կայունացնող գլոբուլին
GP-Ia	–	թաղանթային գլիկոպրոտեիդ α
GP-Ib	–	թաղանթային գլիկոպրոտեիդ β
HBcore	–	կոր հակածին
HbsAg	–	հեպատիտ B-ի հակածին
HCV	–	հեպատիտ C-ի վիրուս
HIV	–	Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս
NOVOSEVEN	–	հակահեմոֆիլային 7-րդ գործոնի պատրաստուկ
RF	–	ռևմատոիդ գործոն
PGH2	–	պրոստագլանդին- H2
ULS	–	ալանինամինոտրանսֆերազ
ԱՄԹԺ	–	ակտիվ մասնակի թրոմբոպլաստինային ժամանակ
ԱՍՏ	–	ասատամինոտրանսֆերազ
թ.ս.պ.	–	թարմ սառեցված պլազմա
ԱԴՖ	–	ադենոզինդիֆոսֆատ
ԼԴՀ	–	լակտատդեհիդրոհենազ
կգ	–	կիլոգրամ

- մգ – միլիգրամ
մլ – միլիլիտր
ՄՄ – միջազգային միավոր
նկ – նկար
ՈւՁՀ – ուլտրաձայնային հետազոտություն

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը - Արթրոպատիան հեմոֆիլիայի ամենից հաճախ հանդիպող քրոնիկ բարդություններից է, ինչը հիմնականում հակահեմոֆիլային բուժման բացակայության արդյունք է, և առաջանում է կրկնվող հոդային արյունազեղումներից: Որպես կանոն հոդային արյունազեղումները՝ հեմարթրոզները, կազմում են հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների 90%-ը [1, 5, 25, 43, 65]: Խոշոր հոդերի արթրոպատիաները հեմոֆիլայով հիվանդների կյանքի որակի իջեցման և հաշմանդամության հիմնական պատճառներն են [46, 95, 115]:

Կրկնվող (ռեցիդիվող) ներհոդային արյունահոսություններն ուղեկցվում են սինովիալ թաղանթի ասեպտիկ բորբոքմամբ՝ առաջացնելով ի սկզբանե սուր, և հետագայում՝ քրոնիկ սինովիտ: Հիպերտրոֆիայի ենթարկված սինովիալ թաղանթն արտազատում է ակտիվ էնզիմներ, որոնք ցիտոկինների օգնությամբ խթանում են ցիտոլիտիկ պրոցեսները և քայքայում հոդի կառուցվածքային ամբողջականությունը [93, 125]: Փոփոխված և վնասված սինովիալ թաղանթը հետագայում կրկնվող հեմարթրոզների պատճառ է հանդիսանում [30, 144]:

Վերջին տարիներին հեմոֆիլիայի արյունահոսական դրսևորումների բուժումն իրականացվում էր հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով, մինչ պատրաստուկների կիրառումը հիվանդները բուժվում էին միայն թ.ս.պ.-ով և կրիոպրեցիպիտատով:

Սինովիտների բուժման արդյունավետ մեթոդներն են. վաղ տարիքում կանխարգելիչ հակահեմոֆիլային դեղորայքի ներերակային ներարկումները, սովորաբար հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով բուժումը, կորտիկոստերոիդներով հոդային բարդությունների բուժումը, քիմիական սինովեկտոմիա, վիրաբուժական սինովեկտոմիա, ֆիզիոթերապիա, ոչ ստերոիդային դեղորայքի կիրառումը:

Զարգացած երկրներում վաղուց հրաժարվել են թ.ս.պ.-ից և կիրառում են միայն հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ: Հարևան երկրներում հեմոֆիլիայի բուժման թերապևտիկ մոդելը՝ «բուժում ըստ անհրաժեշտության» թե՛ թ.ս.պ.-ով, կրիոպրեցիպիտատով, և թե՛ հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով, ուղեկցվում

է հողային բարդություններով՝ շուրջ 70-75% և վիրուսային հեպատիտների կրությամբ շուրջ 90-94% հիվանդների մոտ: Այդ երկրներում նշված բուժման բանաձևը փոխարինվել է «կանխարգելիչ» մոդելով, ինչն ավելի արդյունավետ է և անվտանգ: Դա հեմոֆիլիայի բուժման կատարելագործման իրական ճանապարհն է [12, 18, 24]: Նախկինում՝ մինչ 1998-2000թթ., հեմոֆիլայով հիվանդների կյանքի միջին տևողությունը կազմում էր 30 տարի, իսկ երեխաների մոտ 12 տարեկանից հաշմանդամություն էր զարգանում: Ներկայումս վերը նշված երկրներում «կանխարգելիչ» մոդելի շնորհիվ հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ ստացողների ընդամենը 10%-ն են հաշմանդամ [20, 178]:

Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության նախարարության պրոֆ. Ռ.Հ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի Հեմոֆիլիայի Ռեգիստրի տվյալների համաձայն՝ Հայաստանում ներկայումս գրանցված են տարբեր տեսակի հեմոֆիլիաներով տառապող 173 հիվանդներ: Այդ հիվանդների մոտ հաշմանդամությունը կազմում է 70% [10]: Նշված ցուցանիշը լիարժեք չի արտացոլում Հայաստանում առկա հիվանդների ճշգրիտ քանակը՝ ելնելով հիվանդների ակտիվ արտահոսքից և հիվանդության թեթև ձևերի հայտնաբերման, ախտորոշման դժվարությունից, հիվանդության ժառանգական բնույթը սքողելու ավանդական մտածելակերպից [10]:

Հարկ է նշել, որ առ այսօր Հայաստանում չեն իրականացվել հեմոֆիլիայի տարատեսակների հողային ախտահարումների համաճարակաբանությանը նվիրված հետազոտություններ, չեն ներդրվել արթրոպատիաների համալիր բուժման գործնական մեթոդներ, ինչպես նաև բացահայտված չէ դրանց արդյունավետության համեմատականը: Իրականացված չէ հայկական պոպուլյացիայում հեմոֆիլիայի տարատեսակների ժամանակ զարգացող արթրոպատիաների կառուցվածքա-ֆունկցիոնալ խանգարումների համալիր հետազոտության վերլուծությունը: Հայկական բժշկական պրակտիկայում երբևէ չի իրականացվել քիմիական սինովիոթեզի կիրառումը, ոչ ստերոիդային խմբի դեղորայքի և խոնդրոպրոտեկտորների կիրառման, ստերոիդային

արթրոցենտեզի արդյունավետության, քիմիական սինովէկտոմիայի և վիրաբուժական սինովէկտոմիայի համեմատությունը: Մեր հանրապետությունում բացակայում են նաև հեմոֆիլիայի ինհիբիտորային ձևերի ժամանակ արթրոցենտեզի, քիմիական սինովէկտոմիայի կիրառման արդյունավետության մասին տվյալները: Իրականացված չեն հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով և թ.ս.պ.-ով բուժման արդյունավետության համեմատությունը, ուսումնասիրված չեն դրանց արդյունավետությունը և ուղեկցող բարդությունները:

Աշխատանքի նպատակը

Աշխատանքի նպատակն է եղել վերլուծել հեմոֆիլիայով հիվանդների հոդային բարդությունների կառուցվածքը Հայաստանում, դրանց վաղ ախտորոշման, բուժման ժամանակակից մոտեցումները և մշակել դեստրուկտիվ արթրոզների զարգացման և հաշմանդամության կանխարգելման արդյունավետ եղանակներ:

Նշված նպատակի իրականացման համար առաջադրվել են հետևյալ **խնդիրները**.

- վերլուծել հակահեմոֆիլային բուժօգնության արդյունավետությունը և զարգացած բարդությունների հաճախականությունը՝ բուժման յուրաքանչյուր տեսակի դեպքում;
- ուսումնասիրել Հայաստանում հեմոֆիլիայի տարատեսակների հոդային ախտահարումների տարածվածությունը և առանձնահատկությունները, արթրոպատիաների կառուցվածքային կազմը;
- ուսումնասիրել հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ ուղեկցող հիվանդությունների և հակամարմինների առկայությունը և դրանց ազդեցությունը հեմոֆիլիային արթրոպատիաների ձևավորման վրա;
- իրականացնել հեմոֆիլիայի հոդային բարդությունների բուժման տեսակների՝ կորտիկոստերոիդներ, քիմիական սինովէկտոմիա, վիրաբուժական սինովէկտոմիայի արդյունավետության վերլուծությունը;
- ներդնել հեմոֆիլիային արթրոպատիաների բուժման առավել արդյունավետ, ոչ ինվազիվ, հոսպիտալացում չպահանջող և անվտանգ ճանապարհ, ինչը

կբարելավի հիվանդների կյանքի որակի ցուցանիշները, կկանխարգելի զարգացող հաշմանդամությունը:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

Առաջին անգամ հետազոտվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաների տարածվածությունը Հայաստանում և կատարվել է դրանց տարատեսակների ժամանակ զարգացող հոդային ախտահարումների համալիր հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը:

Իրականացվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետության վերլուծություն և մշակվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ալգորիթմ: Առաջին անգամ Հայաստանում՝ որպես հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման միջոց, իրականացվել է քիմիական սինովէկտոմիայի ձևափոխված եղանակը և ապացուցվել վերջինիս արդյունավետությունը: Ձևափոխման հիմքում կապրոնաթթվի կիրառումն է՝ ի հավելումն հաստատված մեթոդի:

Գործնական նշանակությունը

Ստացված տվյալները հնարավորություն կտան ժամանակին կազմակերպել հիվանդներին տրվող բուժօգնությունը և նոր մոտեցմամբ բարձրացնել հեմոֆիլիայի բուժման արդյունավետությունը՝ կանխարգելելով վաղ հաշմանդամությունը:

Համալիր բուժման մեջ հետազոտությունների արդյունքները թույլ կտան հիմնավորել քիմիական սինովէկտոմիայի կիրառման անհրաժեշտությունը հեմոֆիլային արթրոպատիաների ժամանակ՝ բարձրացնելով բուժման արդյունավետությունը և հիվանդների կյանքի որակը:

Աշխատանքում մշակված հեմոֆիլային արթրոպատիաներով հիվանդների վարման ալգորիթմը համարվում է որպես կլինիկական ուղեցույց, ինչը հնարավորություն կտա բժիշկ-արյունաբաններին հստակ կազմակերպել բուժման մարտավարությունը:

Ատենախոսության փորձարկումը

Աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել և զեկուցվել են՝ Հեմոֆիլիայի Համաշխարհային ֆեդերացիայի XXIX կոնգրեսում (Արգենտինա, 2010); Հեմոֆիլիայի Համաշխարհային ֆեդերացիայի 50-ամյակին նվիրված հոբելյանական XXX կոնգրեսում (Փարիզ, 2012); «Արյունաբանության և փոխներարկաբանության արդի խնդիրները» խորագրով միջազգային գիտագործնական կոնֆերանսում (Տաշքենդ, 2013); Հայկական բժշկության միջազգային 11-րդ կոնգրեսում /AMWC/ (Լոս-Անջելես, 2013); «Հեմոսթազ: Խնդիրներ և նվաճումներ» միջազգային գիտագործնական կոնֆերանսում (Երևան, 2014); «Հեմոֆիլիայով հիվանդների ախտորոշման և բուժման հեռանկարները Հայաստանում» միջազգային ուսուցողական գիտաժողովում /International Training Workshop/ (Երևան, 2016); «Թրոմբոզների և հեմոսթազի հակասությունները» միջազգային գիտաժողովում (Մոսկվա, 2016):

Հրատարակումները

Աշխատանքի թեմայով Հայաստանի և արտասահմանյան բժշկական մամուլում հրապարակվել են 12 գիտական աշխատություններ:

Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը

Ատենախոսությունը շարադրված է համակարգչային տեքստի 119 էջերում և բաղկացած է ներածությունից, գրական ակնարկից, հետազոտության նյութի և մեթոդների նկարագրությունից, 4 գլուխներում շարադրված արդյունքներից, քննարկումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից և օգտագործված գրականության ցանկից: Աշխատանքը լուսաբանված է 7 աղյուսակներով, 7 նկարներով և 24 գծապատկերներով: Գրականության ցանկը բաղկացած է 187 սկզբնաղբյուրից:

ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

1.1. Հեմոֆիլիաների ժառանգակ զարգացող հոդային ախտահարումները

Հեմոֆիլիան ժառանգական հիվանդություն է, ինչը բնորոշվում է արյան մակարդեղիության համակարգի խաթարմամբ և իրենից ներկայացնում է բժշկական, սոցիալական և տնտեսական խնդիր ինչպես հիվանդի, այնպես էլ հանրության համար [1, 2, 12, 33, 63, 79]:

Արյան մակարդման համակարգում գենետիկական ախտահարումները կապված են մակարդման պլազմային գործոնների պակասով/անբավարարությամբ և թրոմբոցիտների մոլեկուլյար անոմալիաներով: Այդ խանգարումները բնորոշվում են հիմնականում մակարդման գործոններից որևէ մեկի անբավարարությամբ, իսկ առավել ծայրահեղ դեպքերում՝ 2 կամ ավելի գործոնների համակցված պակասությամբ [3, 23]:

Հեմոֆիլիայի ամենատարածված տեսակներն են A, B, C տեսակները և Վիլբերանդի հիվանդությունը (անգիոհեմոֆիլիա), որոնք կազմում են արյան մակարդեղիության հիվանդությունների 92-95%-ը [4, 12]: Վիլբերանդի հիվանդությունը ժառանգվում է աուտոսոմ-դոմինանտ ձևով և սեռի հետ շղթայակցված չէ՝ կարող են հիվանդանալ թե՛ տղամարդիկ, և թե՛ կանայք (առավել ծանր է ընթանում): Այս հիվանդության հանդիպման հաճախականությունը կազմում է 2 դեպք՝ 100 000 բնակչության հաշվով [1, 10]:

Հեմոֆիլիա A և B համարվում են սեռի հետ շղթայակցված հիվանդություններ: Հեմոֆիլիայով հիվանդների դուստրերը համարվում են հավաստի հետերոզիգոտ կրողներ և գենը փոխանցողներ (կոնդուկտորներ), հետևաբար հիվանդությունն ունի ընտանեկան բնույթ: Վերոհիշյալ գործոնների պակասը բերում է կոագուլյացիայի կասկադում թրոմբինի գեներացիայի անբավարարության: Հեմոֆիլիայի 1/3 դեպքերը ժառանգական բնույթ չեն կրում, գենի փոփոխությունը (մուտացիան) կատարվում է տվյալ արական սեռի պտղի մոտ՝ սպորադիկ դեպքեր [12, 72]: Հիվանդության ծանրությունը պայմանավորված է կլինիկական դրսևորումներով և արյան պլազմայում պրոկոագուլյանտների ցուցանիշների մակարդակով [8]:

Հեմոֆիլիայի տարածվածությունը բոլոր ազգերի մոտ, անկախ աշխարհագրական դիրքից, էթնիկական և ռասայական պատկանելությունից, նույնն է՝ 10 000 բնակչության հաշվով մեկ դեպք: Ընդհանուր պոպուլյացիայում FVIII և FIX մակարդակն արյան մեջ կազմում է 70-120%: Հեմոֆիլիա A-ի ծանր ձևը (FVIII ակտիվությունը՝ <1%) հանդիպում է 16 000 բնակչության հաշվով մեկ դեպք [1, 20]:

Հեմոֆիլիան ունի պատմական անցյալ: Դեռևս հին Թալմուդում մ.թ.ա. II դարից եկող արձանագրություններում նկարագրվում են տղաներ, ովքեր մահացել են ծիսական թլփատումից առաջացած արյունահոսությունից: Այս հիվանդությամբ տառապել են Անգլիայի Վիկտորիա թագուհու սերունդների մի շարք տղաներ, այդ թվում նաև նրա ծոռը՝ արքայազն Ալեքսեյը [1]:

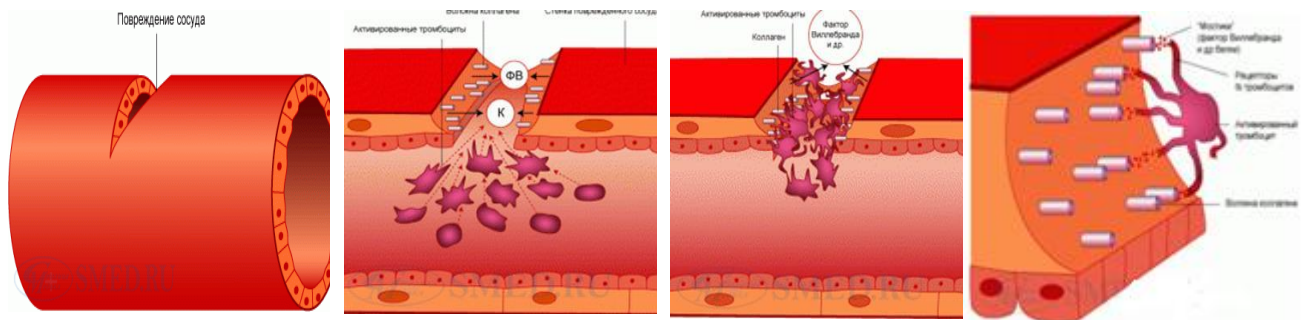
Դեռևս 1936 թվականին Patek A.J. և Taylor F.H.L. աշխատանքային խմբի կողմից նշված արյունահոսական բնույթի հիվանդությունը ախտորոշվեց որպես հեմոֆիլիա: Անցալ դարի 50-ականներին բացահայտվեցին առաջին հակահեմոֆիլային պատրաստուկները և դրանց ստացումը մարդկային պլազմայից [1, 8, 81]:

Այս կամ այն գործոնի անբավարարությունը կապված է նշված գեներում տարբեր տեսակի մուտացիաների հետ [8, 12, 50]: Հեմոֆիլիաներ A-ի և B-ի դեպքում FVIII և FIX սպիտակուցների գեները զետեղված են X քրոմոսոմի Xq28 և Xq27 հատվածներում [133]:

Հեմոֆիլիայով հիվանդ տղամարդու (հոմոզիգոտ) և գենը կրող կնոջ (հետերոզիգոտ) ամուսնությունից մեծ է նրանց դստեր հեմոֆիլիայով հիվանդ լինելու հավանականությունը: Ինչպես հայտնի է, մակարդեղիության համակարգը իրենից ներկայացնում է արյան բջիջների, արյունատար անոթների, պլազմային սպիտակուցների և ցածր մոլեկուլար նյութերի հավասարակշռված փոխազդեցություն: Արյան ռեոլոգիական վիճակի պահպանումը օրգանիզմի ներքին միջավայրի հոմեոսթազի և բջջային բաղադրիչների, հյուսվածքների և օրգանների ֆիզիոլոգիական կենսագործունեության պահպանման ընդհանուր օրինաչափության դրսևորումն է:

Մակարդելիության համակարգը գտնվում է մշտապես գերզգայուն վիճակում: Օրգանիզմի ֆունկցիոնալ հանգստի վիճակում գրանցվում են այս համակարգի բաղադրիչների սպառման և սինթեզի ցածր մակարդակներ: Վնասվածքի կամ ախտաբանության (աուտոիմուն հիվանդություններ, աթերոսկլերոզ, քաղցկեղ և վիրահատական միջամտություններ, կոտրվածքներ, երակային կանգ, քիմիաթերապիա, վիրուսային ինֆեկցիաներ և այլն) հետևանքով մակարդելիության համակարգի բաղադրիչների փոխազդեցությունը զգալիորեն ակտիվանում է:

Մակարդման գործընթացը (Նկ. 1) սկսվում է անոթների էնդոթելի վնասումից և ավարտվում թրոմբոցիտային-ֆիբրինային ցանցի (հեմոստատիկ խցան, թրոմբ) հյուսմամբ, ինչը մեխանիկական խցան է համարվում՝ կանխելով արյան ծավալային կորուստը և նպաստելով հյուսվածքների վերականգմանը [29]:



Նկ. 1. Անոթի պատի վնասվածքից մինչև թրոմբոցիտային խցանի ձևավորման փուլերը

Արյան մակարդուկի/թրոմբի ձևավորմանը մասնակցում են մակարդելիության երեք օղակները՝ **անոթա-թրոմբոցիտային, պլազմա-կոագուլյացման և ֆիբրինոլիտիկ**: Առաջնային՝ անոթա-թրոմբոցիտային, օղակի գործունեությունն իրականացվում է անոթային պատի, թրոմբոցիտների, լեյկոցիտների և էրիթրոցիտների համակարգված աշխատանքով: Ինչպես հայտնի է, անոթային պատը բաղկացած է երեք շերտից՝ արտաքին սուբէնդոթելից ու բազալ թաղանթից (ինտիմա), մեդիալ՝ հարթ մկանային շերտ և

ներքին՝ էնդոթելից: Ընդ որում, մեդիալ և արտաքին շերտերը թրոմբոզեն են, իսկ ներքինը՝ աթրոմբոզեն:

Անոթային էնդոթելում իրականացվում են կենսաբանական ակտիվ տարբեր նյութերի՝ պրոկոագուլյանտ՝ Վիլբերանդի գործոն, պրոֆիբրինոլիտիկ՝ պլազմինոգենի հյուսվածքային խթանիչ, հակաֆիբրինոլիտիկ՝ պլազմինոգենի խթանիչի ճնշիչ, հակամակարդիչ՝ թրոմբոմոդուլին, անոթային տոնուսի կարգավորիչ՝ անգիոտենզին, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ճնշիչ, վազոկոնստրիկցիայի ճնշիչ՝ պրոստացիկլինի, կենսասինթեզն ու մասնակի արտազատումը:

Ֆիզիոլոգիական պայմաններում էնդոթելը կանխում է ադիեզիայի, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի, նաև մակարդելիության ակտիվացման գործընթացները: Էնդոթելի այս ունակությունը՝ արյունը պահպանել հեղուկ վիճակում, իրականացվում է պրոստացիկլինի սինթեզով և ի հաշիվ էնդոթելային բջիջների բացասական լիցքի: Բացի այդ, էնդոթելային սպիտակուց թրոմբոմոդուլինը կանխում է թրոմբագոյացումը: Թրոմբոմոդուլինի հիմնական գործառույթներից է թրոմբինի ապակտիվացումը և նրա ձևափոխումը հակամակարդիչ համակարգի հզոր խթանիչ C պրոտեինի [81]:

Էնդոթելը մասնակցում է ֆիբրինոլիզին՝ ի հաշիվ պլազմինային համակարգը ակտիվացնող հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանիչի սինթեզի և արյունատար հունի մեջ արտազատման:

Հեմոսթազի կարգավորման գործում կարևոր դեր ունի անոթներում հոսքի արագությունը, ինչն իր հերթին կախված է արյունատար անոթի տրամագծից: Հոսքի արագությունը զարկերակներում ավելի մեծ է, քան երակներում, հետևաբար, մակարդուկի առաջացումն ավելի բնորոշ է երակներին: Վնասվելուց փոքր անոթները ջղաձգվում են, ինչը պայմանավորված է հարթ-մկանային շերտի կրճատմամբ: Զղաձգումը ռեֆլեկտոր է և տևական՝ ի հաշիվ սերոտոնինի, թրոմբոքսան A_2 -ի, կատեխոլամինների և այլ նյութերի: Անոթների վնասումն ուղեկցվում է թրոմբոցիտների ակտիվացմամբ, ինչը պայմանավորված է (վնասված էրիթրոցիտներից և անոթներից) ԱԴՖ-ի, կոլագենային և ֆիբրինյար

կառուցվածքների բարձր կոնցենտրացիաներով: Արյան անմիջապես շփումը կոլագենի հետ հանգեցնում է GP-Ia, GP-Ib և Վիլբերանդի գործոնի ընկալիչներով ուղեկցվող թրոմբոցիտների ադիզիային (կաշունակությանը) [2, 4, 6, 29]:

ԱԴՖ-ի, թրոմբոքսան A_2 -ի և կատեխոլամինների ազդեցությամբ թրոմբոցիտները միմյանց սոսնձվում են՝ ձևավորելով թրոմբոցիտների ագրեգատներ՝ թրոմբոցիտար խցանի հիմքը [2, 4, 122]: Ագրեգացիայի ակտիվացմանը նպաստում է նաև թրոմբինը: Թրոմբոցիտների արմատումը և ագրեգացիան ուղեկցվում են Ca^{2+} իոնների առկայությամբ թրոմբոցիտների ձևափոխմամբ և թաղանթի վրա (GP IIb-IIIa) ֆիբրինոգենի ընկալիչների գոյացմամբ, ինչն էլ միմյանց է միացնում դարձելի կապով ակտիվացված թրոմբոցիտները: Ամուր թրոմբոցիտային խցանը առաջանում է երկրորդային ագրեգացիայից հետո, որն ուղեկցվում է PGG₂, PGH₂, թրոմբոքսան A_2 -ի, Ca^{2+} իոնների, թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոնի, ադրենալինի, նորադրենալինի, ֆիբրինոգենի արտազատմամբ: Այդ նյութերի արտազատումը պայմանավորված է թրոմբոցիտների ակտոմիոզինային համակարգի ակտիվացմամբ, ինչը հանգեցնում է թրոմբոցիտներից վերը թվարկածի արտազատմանը՝ ի հաշիվ թրոմբոցիտի ներսում ճնշման բարձրացմանը: Դրանից զատ, նշված համակարգի ակտիվացումը հանգեցնում է թրոմբոցիտային խցանի ռետրակցիային (կրճատմանն ու սեղմմանը) [80, 97, 102]:

Այսպիսով, մակարդեղիության անոթա-թրոմբոցիտային կամ առաջնակի հեմոսթազը ներառում է հետևյալ փուլերը՝ անոթային պատի վազոկոնստրիկցիա, թրոմբոցիտների ադիզիա և ագրեգացիա (թրոմբոցիտների միաձուլում)՝ սպիտակ մակարդուկի/թրոմբի առաջացմամբ:

Երկրորդային հեմոսթազը կամ մակարդեղիության պլազմա-կոագուլյացիոն օղակն ապահովում է արյան պլազմայի մակարդումը՝ անոթային պատի վնասվածքի հատվածում անլուծելի ֆիբրին պոլիմեր հանդիսացող պաշտպանիչ մակարդուկի առաջացումը: Մակարդեղիության համակարգը բաղկացած է սպիտակուցային բնույթի 15 պլազմային գործոններից, կալցիումի իոններից և թրոմբոցիտային III գործոնից [29]:

FI – I գործոն՝ ֆիբրինոգենը գլիկոպրոտեին է, որն արտադրվում է լյարդի պարենքիմատոզ բջիջներում և արտազատվում արյան հուն՝ ֆիբրինոգեն A-ի ձևով: Թրոմբինի ազդեցությամբ ֆիբրինոգենը ձևափոխվում է անլուծելի սպիտակուց ֆիբրինի [173]: Ֆիբրինոգենի քանակի ավելացումն արյան մեջ բերում է էրիթրոցիտների նստեցման արագության, արյան մածուցիկության կտրուկ բարձրացման, քանի որ այն համարվում է բորբոքման առաջնային սուր փուլի պատասխանատու սպիտակուց:

FII – II գործոն՝ պրոթրոմբին (թրոմբինի անկայուն ձևը) սինթեզվում է լյարդում վիտամին K-ի մասնակցությամբ՝ վիտամին K-կախյալ: Լյարդի ֆունկցիայի խանգարման և վիտամին K-ի անբավարարության պարագայում պրոթրոմբինի մակարդակը արյան մեջ նվազում է: FII-ի բարձր մակարդակը նպաստում է թրոմբոզների զարգացմանը: Որպես կանոն, հիպերպրոթրոմբինեմիան համարվում է ռիսկի գործոն, եթե ակտիվ է պրոթրոմբինազան, նվազել են արյան մեջ հեպարինի և հակաթրոմբին III-ի ակտիվությունները և ընկճված է ֆիբրինոլիզը:

FIII – III գործոն՝ հյուսվածքային թրոմբոպլաստին (ոչ ակտիվ հյուսվածքային պրոթրոմբինազա, ապոպրոտեին C՝ թերմոզգայուն լիպոպրոտեիդ), որը հիմնականում մասնակցում է տեղային հեմոսթազի գործընթացներին: Պլազմային FVIIa, FIV գործոնների հետ շփվելիս այն ակտիվացնում է FX-ը: Արյան ձևավոր տարրերից միայն մոնոցիտներն են ունակ սինթեզել հյուսվածքային թրոմբոպլաստին [87]: Ցանկացած նեկրոբիոտիկ պրոցեսների, բջիջների ծավալային քայքայման, սեպտիկ պրոցեսների, վիրահատական միջամտությունների և քիմիաթերապիայի դեպքում մեծ քանակությամբ հյուսվածքային թրոմբոպլաստին է արտազատվում շրջանառող արյան հուն:

FIV – IV գործոն՝ կալցիումի իոններ, որոնք ունեն առաջնակի նշանակություն պրոթրոմբինազի ակտիվացման համար և պրոթրոմբինի ձևափոխմանը թրոմբինի: Արագացնում են ֆիբրինոգեն-ֆիբրինային ռեակցիան: Կալցիումի իոններն անհրաժեշտ են մակարդեղիության գործոնների և բջջաթաղանթի ֆոսֆոլիպիդային շերտի փոխազդեցության համար: Կալցիումի

իոններն ունակ են կապել հեպարինը՝ արագացնելով արյան մակարդելիությունը և ճնշել ֆիբրինոլիզը: Առանց կալցիումի իոնների խանգարվում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան և արյան մակարդուկի ռետրակցիան (կրճատումը) [89]:

FV – V գործոն՝ պրոակցեներին, զգայուն գործոնը առաջանում է լյարդում, բայց, ի տարբերություն պրոթրոմբինային համալիրի (II, VII, IX և X), նրա սինթեզը վիտամին K-կախյալ չէ: Այն անհրաժեշտ է ներքին պրոթրոմբոկինազի (FXa+FV կոմպլեքսի) առաջացման համար: Այս դեպքում ակտիվանում է FXa և պրոթրոմբինը ձևափոխվում է թրոմբինի, այս համալիրին միանում են FXa, Ca^{2+} և ֆոսֆոլիպիդները: Մակարդելիության գործընթացի ժամանակ FV և FII սպիտակուցները յուրացվում են ամբողջությամբ, այդ պատճառով հետագայում չեն հայտնաբերվում շիճուկում:

FVI – ակցեներին, VI գործոնի ակտիվ ձևը – Հաշվի առնելով, որ առանձին գործոն ընդունվում է միայն հակամակարդիչ նյութի ոչ ակտիվ՝ նախագործոնային ձևը, ակցեներինը չի նշվում մակարդելիության գործոնների անվանացանկում:

FVII – պրոկոնվերտին կամ կոնվերտին, այն սինթեզվում է լյարդում վիտամին K-ի մասնակցությամբ: FXII, FXa, կալիկրեինը FVII կարող են վերածել իր ակտիվ ձևի՝ FVIIa: Հիմնականում FVII նպաստում է հյուսվածքային պրոթրոմբինազայի առաջացմանը և պրոթրոմբինի ձևափոխմանը թրոմբինի, շրջանառվող արյան մեջ ակտիվացնում է FX-ը: Այն համարվում է արգինին-էսթերազային ակտիվությամբ օժտված սերինային պրոտեազա [3, 4, 6, 111]:

FVIII – հակահեմոֆիլային գլոբուլին A կամ պլազմային թրոմբոպլաստինային գործոն A՝ բարդ կառուցվածքով գլիկոպրոտեիդ է: Այն շրջանառվող արյան մեջ հանդիպում է երեք ենթամիավորների ձևով՝ FVIII-կոֆերմենտ, մակարդիչ ենթամիավոր, FVIII-հակաձին, հիմնական հակաձնային մարկեր, և FVIII-Վիլբերանդի գործոն, որը կապված է FVIII հակաձնի հետ [2, 3, 4, 116]:

FIX – Քրիսմասի գործոն, հակահեմոֆիլային գլոբուլին B, պլազմային թրոմբոպլաստինային բաղադրիչ, առաջանում է լյարդում, վիտամին K-կախյալ

է, մակարդելիության ընթացքում ամբողջությամբ չի յուրացվում և պահպանվում է արյան շիճուկում ավելի ակտիվ տեսքով, քան պլազմայում [4, 12]:

FX – Ստյուարտ-Պրաուերի գործոն, արտադրվում է լյարդում ոչ ակտիվ վիճակում՝ վիտամին K-ի մասնակցությամբ: Հեմոսթազի ապահովման համար անհրաժեշտ է FX-ի 10%-ը, նրա մակարդակը կապված է պրոթրոմբինային ժամանակի հետ:

FXI – թրոմբոպլաստինի պլազմային նախորդը, առողջ մարդկանց արյան մեջ նրա մակարդակը կազմում է 71-185%, մակարդելիության ժամանակ այն չի յուրացվում, մեծ քանակությամբ հայտնաբերվում է արյան շիճուկում: Նրա ակտիվ ձևն առաջանում է FXIIa-ի, Ֆլետչերի և Ֆիցջերալդ-Ֆլոթի գործոնների մասնակցությամբ:

FXII – Հագեմանի շփման գործոն, ներանոթային մակարդելիության նախաձեռնողը, ակտիվացնում է պլազմայի պրեկալիկրեինները, որոնք վերածվում են կինիններ արտազատող կալիկրեինների: Դրանով FXII-ը ծառայում է իբրև ֆիբրինոլիզի խթանիչ: Կալիկրեինը 10 անգամ ուժեղ է ակտիվացնում FXII, քան պլազմինը և FXIa-ն: Հեղուկ միջավայրում Ֆլետչերի գործոնը համարվում է Հագեմանի գործոնի կարևորագույն խթանիչ:

FXIII – ֆիբրին կայունացնող գործոն, ֆիբրինազա, Լակի-Լորանդի գործոն, հայտնաբերվում է անոթային պատում, թրոմբոցիտներում, էրիթրոցիտներում, երիկամներում, թոքերում, մկաններում, ընկերքում: Պլազմայում գտնվում է ֆիբրինոգենի հետ կապված պրոֆերմենտի տեսքով: Թրոմբինի ազդեցությամբ FXIII-ը վերածվում է FXIIIa ակտիվ ձևի: Առողջ մարդկանց արյան մեջ նրա մակարդակը կազմում է 80-120% (մակարդուկը լուծվում է 50-100 վարկյանում): Ֆիբրինազի 10%-ը ապահովում են լիարժեք հեմոսթազը, այս գործոնի 2%-ը բավարար է արյունահոսության կանգի համար: Ֆիբրինազի մասնակցությամբ առաջացած մակարդուկները դժվարությամբ են ենթարկվում լիզիսի: Եթե FXIII-ի մակարդակը նվազում է, ապա մակարդուկները արագ լուծվում են, նույնիսկ եթե արյան ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը նորմալ է:

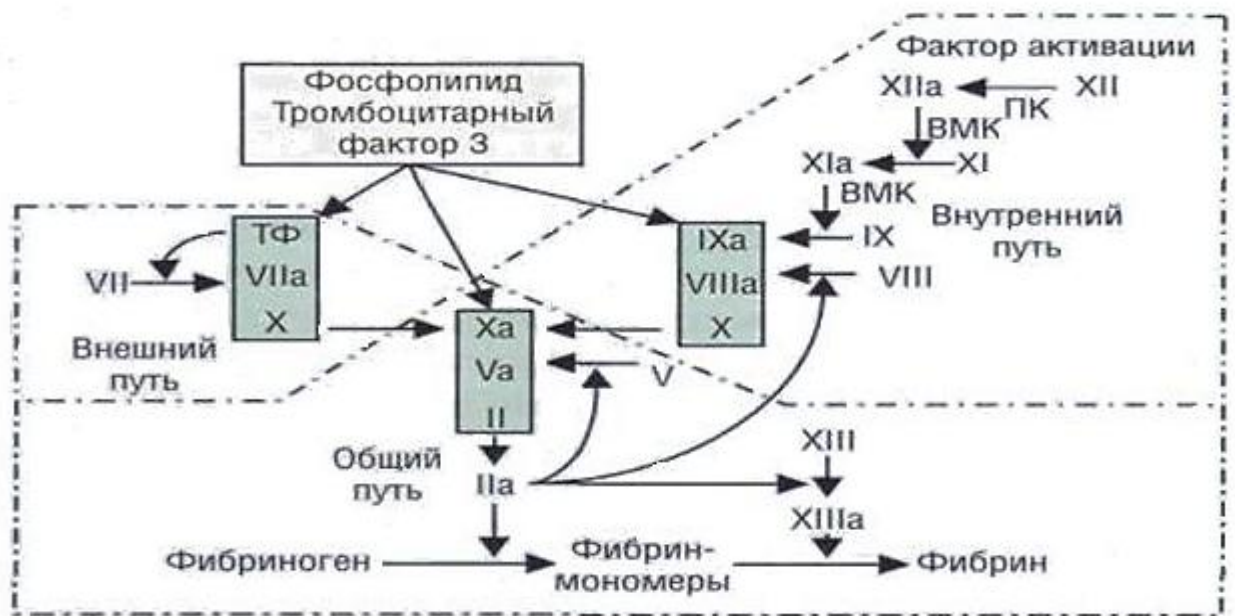
Ֆլետչերի գործոն – **պլազմային պրեկալիկրեին**, մասնակցում է շփման գոտու մակարդելիության ռեակցիաներին: Եթե այն բացակայում է օրգանիզմում, խանգարվում է մակարդելիության ընդհանուր ժամանակը, չնայած I-XIII գործոնները գտնվում են նորմայի սահմաններում: Այդ պարագայում դանդաղում է պրոթրոմբինի ակտիվացման ներքին համակարգը: Ֆլետչերի գործոնը ակտիվացնում է FVII և FIX-ը՝ կապելով FX-ի ակտիվացման ներքին և արտաքին համակարգերը: Պրեկալիկրեինը ձևափոխվում է կալիկրեինի՝ FXIIa-ի ազդեցության ներքո:

Ֆիցջերալդի գործոն, **պլազմայի բարձր-մոլեկուլային կինինոգեն**, որը կալիկրեինի ազդեցությամբ ձևափոխվում է կինինի, մասնակցում մակարդելիության համալիրում FXI-ի ակտիվացմանը՝ նպաստելով FXIIa-ի ակտիվացմանը: Մակարդելիության ընթացքում այն չի յուրացվում, հետևաբար ակտիվությունը չի նվազում ոչ անմիջական հակամակարդիչների ազդեցությամբ: Ֆիցջերալդի գործոնի բացակայությամբ օրգանիզմում խանգարվում է ներքին համակարգի ակտիվացումը կառլինով:

Վիլբերանդի գործոն – **FVIII բարձր մոլեկուլային բաղադրիչն է**, որն առաջանում է էնդոթելում, արտազատվում է արյան հոսք և միանում մակարդիչ բաղադրիչին (VIII:C, VIII:K)՝ մակարդելիության համակարգում FVIII-ի հետ առաջացնելով լիարժեք երկու մոլեկուլներից բաղկացած համալիր: Վիլբերանդի գործոնի մի մասը էնդոթելից տեղափոխվում է սուբէնդոթել և այնտեղ կապվում կոլագենային մանրաթելերի և միկրոֆիբրիլների հետ, որոնք Վիլբերանդի գործոնի կապման կենտրոններն են: Այս գործոնն անհրաժեշտ է սուբէնդոթելի նկատմամբ թրոմբոցիտների կաշունակության համար:

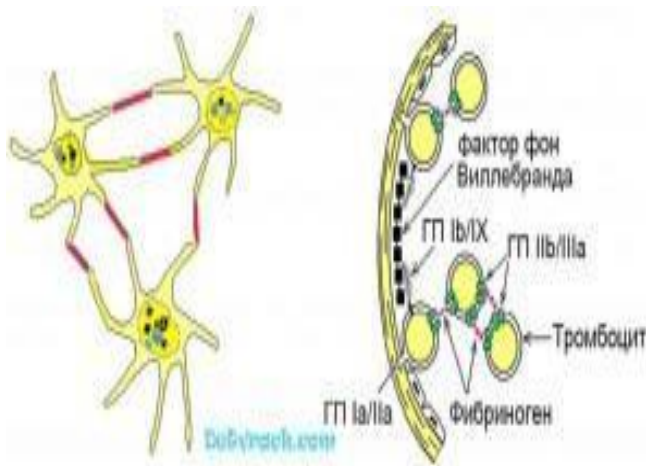
Վիտամին K – մակարդելիության հակահեմոռագիկ ճարպալույծ վիտամին, որն օրգանիզմ է ներմուծվում հիմնականում սննդով և, մասնակիորեն, արտադրվում է աղիների միկրոֆլորայով: Աղիներում ներծծվում է լեղաթթուների առկայության ներքո: Վիտամին K չի մասնակցում հեմոսթազին, սակայն նպաստում է լյարդում մակարդելիության FII, FVII, FIX, FX և FXI սինթեզմանը (վիտամին K-կախյալ սպիտակուցների համալիր):

Մակարդման թվարկված բոլոր գործոնները կազմավորում են մակարդելիության համակարգը [60, 166], որը պայմանականորեն բաժանվում է պրոթրոմբինի և թրոմբինի ձևավորման՝ արտաքին և ներքին ուղիների (Նկ. 2): Մակարդման համակարգի հիմնական բաղկացուցիչներն են. արյունատար անոթների էնդոթելը, թրոմբոցիտները, մակարդիչ ու ֆիբրինոլիտիկ գործոնները, դրանց ճնշիչ գործոնները, ֆոսֆոլիպիդները, պրոստագլանդինները, ցիտոկինները, հորմոնները, Ca^{2+} իոնները:

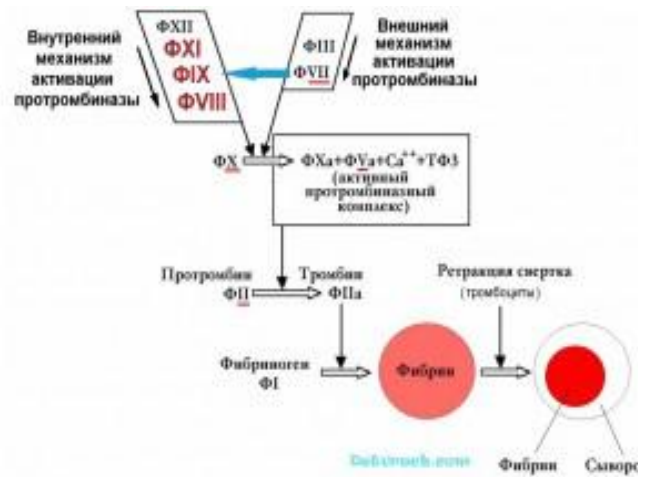


Նկ. 2. Պլազմային հեմոսթազի խթանման կասկադ

Այն ունի կասկադային կառուցվածք, ինչը նշանակում է մի կողմից՝ առաջնային ազդակի պատասխանի բազմակի ուժգնացում, մյուս կողմից՝ մի շարք ռեակցիաների խիստ հաջորդականացում, երբ մեկ ռեակցիայի վերջնանյութը համարվում է մյուսի կատալիզատոր: Մակարդելիության գործընթացի վերջնական փուլում ակտիվանում է ֆիբրինոլիտիկ համակարգը և սկսվում է մակարդուկի ասեպտիկ քայքայումը [2, 4, 5, 90]:



**Նկ. 3. Թրոմբոցիտների ադիզիան
և ագրեգացիան**



**Նկ. 4. Կոագուլյացիոն հեմոսթազի
սխեման**

*(կարմիրով նշված են հեմոֆիլիան
պայմանավորող անբավարար գործոնները)*

Ագրեգացիայի ժամանակ ակտիվացված թրոմբոցիտներն առաջացնում են կեղծ ոտքեր/հավելումներ՝ գերաճուկներ, որոնք կապվում են ֆիբրինոգենի մոլեկուլներով (Նկ. 3, նշված է կարմիրով): Գլիկոպրոտեինների օգնությամբ թրոմբոցիտները կապվում են սուբէնդոթելին (անկայուն կապ), ապա Վիլեբրանդի գործոնի օգնությամբ արյան անոթի պատին առաջանում է կայուն ադիզիա:

Հեմոֆիլիայի առկայության դեպքում խանգարվում է պրոթրոմբինազի ակտիվացման ներքին ուղին՝ կոագուլյացիոն օղակը, և զարգանում է թրոմբինի գեներացիայի անբավարարություն (Նկ. 4):

Հիվանդության ծայրահեղ ծանր և ծանր ձևերի ժամանակ անբավարար գործոնի մակարդակն արյան մեջ կազմում է 1-2% (<0.02 IU/mL): Հեմոռագիկ համախտանիշը դրսևորվում է դեռևս վաղ մանկական տարիքում: Նման դեպքում լեզվի կամ շրթունքի սանձիկի վնասվածքից առաջանում է սուր արյունահոսություն, փափուկ հյուսվածքների հետվնասվածքային արյունահոսություններ կամ ինքնակամ (սպոնտան) հոդային արյունազեղումներ՝ հեմարթրոզներ: Որոշ հիվանդների մոտ անմիջապես ծննդաբերությունից հետո առաջանում են կեֆալոհեմատոմաներ, մելենա, պորտալարից տևական արյունահոսություններ, վերջույթների երակների կատետերիզացիայից՝ հեմատոմաներ [1, 21, 67, 135]:

Հետազայում, նման երեխաների մոտ, ատամների ծկլթման ժամանակ կամ կաթնատամները փոխելուց, ատամնաբնից զարգանում են երկարատև արյունահոսություններ: Դեռահասները հաճախ ունենում են արյունահոսություններ, որոնք առաջանում են վնասվածքից կամ ինքնաբուխ [8, 17, 63, 72]:

Հեմոֆիլիայի միջին ծանրության ձև – անբավարար գործոնի մակարդակն արյան մեջ կազմում է մինչև 5% (0.02-0.05 IU/mL): Հիվանդության դրսևորումը բնորոշվում է նախադարձական տարիքում: Հեմոռագիկ համախտանիշը դրսևորվում է արյունամիզությամբ, հոդային արյունազեղումներով և փափուկ հյուսվածքային արյունազեղումներով՝ հեմատոմաներով: Արյունահոսական դրվագներն ավելի սակավ են, քան ծանր ձևերի ժամանակ [8, 22, 138]:

Հեմոֆիլիայի թեթև ձև – անբավարար գործոնի մակարդակն արյան մեջ 5%-ից ավելին է (>0.05 ՝ մինչև <0.40 IU/mL): Հեմոռագիկ համախտանիշը դրսևորվում է դարձական տարիքում, վիրաբուժական միջամտություններից, ատամի հեռացումից և այլ լուրջ վնասվածքներից: Նման հիվանդներն արյունահոսական դրվագներ համեմատաբար քիչ են ունենում [67]:

Թրոմբոզների և Հեմոսթազի Միջազգային Ստանդարտիզացիայի Կոմիտեն և Հեմոֆիլիայի Համաշխարհային Ֆեդերացիան, գիտական աշխատանքների հստակ կազմակերպման համար, խորհուրդ են տալիս հիվանդության ծանրության աստիճանը դասակարգել ըստ մակարդման օղակում անբավարար գործոնի՝ պրոկոագուլյանտային, ակտիվության, այլ ոչ թե ըստ հիվանդության կլինիկական դրսևորման [66, 139]:

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն՝ արյունահոսությունների հաճախականությունը ծանր հեմոֆիլիայով հիվանդ երեխաների 93%-ի մոտ տարեկան հանդիպում է արյունահոսական 21 դրվագ, որոնցից 11-ը՝ հեմարթրոզների ձևով: Չափահաս հիվանդների մոտ հանդիպում են արյունահոսության 20 դրվագ, որոնցից շուրջ 15-ը հեմարթրոզներն են: Առավել հաճախ հանդիպող արյունահոսական վիճակները ներկայացվում են ստորև (աղյուսակ 1):

**Հեմոֆիլիայի ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող
արյունահոսական բարդությունները**

Արյունահոսության ձևերը	Հիվանդները, %
Արյունազեղում ենթամաշկ և մկաններ	93.1
Հեմարթրոզներ	91.2
Հետվնասվածքային արյունահոսություններ	74.5
Քթային արյունահոսություններ	46.1
Ատամնաբնից արյունահոսություններ	38.2
Լնդային արյունահոսություններ	37.3
Մակրոհեմատուրիա (արյունամիզություն)	28.4
Աղեստամոքսային արյունահոսություններ	19.6
Ներքին արյունահոսություններ	6.9
Գլխուղեղի արյունազեղումներ	5.9
Հեմաթորաքս	3.9

Կրկնվող հեմարթրոզներն ուղեկցվում են սինովիալ թաղանթի ասեպտիկ բորբոքմամբ՝ առաջացնելով ի սկզբանե սուր, և հետագայում քրոնիկ սինովիտ: Սինովիտի (սուր կրկնվող և հարաճուն քրոնիկ) հետևանքով քայքայվում են աճառային մատրիքսը, ոսկրային հյուսվածքը, առաջանում է հոդաշապիկի ֆիբրոզ [148]:

Ի սկզբանե ախտահարվում են սինովիոցիտները հետևյալ մեխանիզմով՝ հոդի խոռոչում կուտակված էրիթրոցիտների բաղադրության մեջ հեմոսիդերինը խթանում է հյուսվածքային մետալոպրոտեազներին, որոնց մասնակցությամբ առաջանում են հեմոսիդերին-օքսիդատիվ ռեակցիաներ:

Սուր սինովիտի հետևանքով սինովիալ թաղանթը ենթարկվում է հիպերտրոֆիայի, որը հետագայում քրոնիկ սինովիտի պատճառ է: Նշված մեխանիզմին նպաստում է նաև աուտոսենսիբիլիզացիան, բորբոքային այտուցի հետևանքով զարգացած հիպօքսիան:

Բորբոքային պրոցեսի մեջ ընդգրկվում է նաև աճառային մատրիքսը՝

ենթարկվելով դիսպլազիայի: Հեմոֆիլային արթրոզը դրսևորվում է հարիոդային ապարատի, աճառների կառուցվածքային ախտահարումներով, դեստրուկցիայով, կոնտրակտուրաներով և անկիլոզով: Առավել հաճախ ախտահարվում են ծնկային (44%), արմնկային (25%) և սրունք-վեզային (15%) հոդերը:

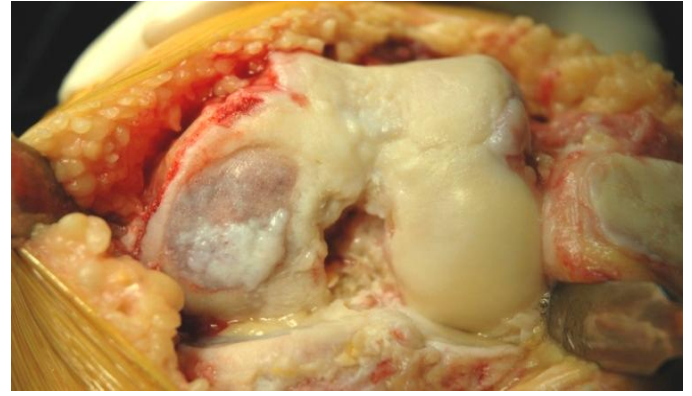
Հեմարթրոզին նպաստող գործոնները կախված են հոդի տիպից՝ բեռնակիր հոդեր և ծանրաբեռնվածության բնույթը, հոդի կայունությունը՝ մկանների և ջլերի թերզարգացումը, ինչպես նաև հոդի գերշարժունակությունը՝ ստերեոտիպ շարժումներ, ստատիկայի խանգարումներ, մարմնի երկայնական առանցքի խանգարումներ: Ուշագրավ է նաև մարմնի զանգվածը՝ ավելորդ քաշը որպես օրենք հեմարթրոզին նպաստող գործոն է համարվում:

Կրկնվող հեմարթրոզներն առաջացնում են հոդերի քրոնիկ բորբոքում, դեստրուկտիվ օստեոարթրոզներ և հետագայում՝ հոդային դեֆորմացիաներ (անկիլոզ, կոնտրակտուրաներ), ինչը և բերում է հաշմանդամության: Կրկնվող հեմարթրոզների հետևանքով գրանցվում են մի շարք բարդություններ: Սահմանափակվում է հոդի ծալման և տարածման ֆունկցիան, խանգարվում հոդի համատեղելիությունը՝ կոնգրուենտություն, հոդամակերեսների անհամաչափություն: Անխուսափելի են ջլային ապարատի թերաճը՝ հիպոտրոֆիան, ոսկրային ներաճումները, հոդաճեղքի նեղացումը 2-3 անգամ, սուբխոնդրալ սկլերոզը: Նման դեպքերում գրանցվում են հոդաշապիկի քրոնիկ բորբոքում, քրոնիկ դեստրուկտիվ հոդաբորբեր և արթրոզներ, որոնք հանգեցնում են անկիլոզի [28, 93]:

Հեմոֆիլային օստեոարթրոզի ժամանակ տեղի են ունենում դեգեներատիվ փոփոխություններ հոդի աճառային շերտում՝ աճառային մատրիքսի դիսպլազիա, ոսկրի սուբխոնդրալ հատվածում՝ դեստրուկցիայի ձևով (նկ. 5Բ), անխուսափելի է սինովիալ թաղանթի պրոլիֆերացիան (նկ. 5Ա)՝ պրոտեոգլիկանների կառուցվածքային խանգարումով: Տուժում են նաև հոդը կազմող մկանները և կապանները: Նման հոդերում գրանցվում է ոսկրի էպիֆիզար հատվածի օստեոպորոզ, ավելի ուշ փուլում՝ կիստոզ վերակառուցումներ:



5Ա. Սինովիալ պրոլիֆերացիա



5Բ. Ոսկրի սուբխոնդրալ հատվածի դիսպլազիա

**Նկ. 5. Սինովիալ թաղանթի կառուցվածքային խանգարումներ
և հոդի աճառային մատրիքսի քայքայում**

Դեստրուկտիվ օստեոարթրոզների հետևանքով խախտվում է կեցվածքը, առաջանում է ողնաշարի և կոնքի ծուրություն, վերջույթի ֆիզիոլոգիական առանցքի խախտում, մկանային հիպոտրոֆիա, ատրոֆիա՝ փականային ապարատի թուլացում: Դրանք հանգեցնում են օստեոպորոզի, վալգուսային դեֆորմացիաների, հոդի դեֆիգուրացիայի, ինչպես նաև կայուն կոնտրակտուրաների և կոշտ կրեպիտացիայի:

1.2 Հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը

Արդի գիտական գրականության և կլինիկական փորձի հիման վրա հեմոֆիլիան չի համարվում դատավճիռ, անբավարար գործոնի պահաջվող ներարկումները՝ հակահեմոֆիլային դեղորայքի ձևով, կանխում են շարունակական արյունահոսությունները, նպաստում հեմատոմաների վաղ ներծծմանը [4, 5, 8, 66, 142, 143]:

Վաղ տարիքից պակաս գործոնի նախապես ներարկումները թույլ են տալիս կանխել արյունահոսական բարդությունները, մասնավորապես ներհոդային արյունազեղումները և մկանային հեմատոմաները՝ ամբողջովին բացառելով հաշմանդամությունը [International Guidelines of the World Federation of Haemophilia, 2012; 144, 168]:

Ըստ էության, բուժման ենթակա են այս հիվանդության նույնիսկ ծանրագույն ձևերը: Բուժման միակ միջոցը համարվում է անբավարար հակահեմոֆիլային FVIII, FIX ներարկումը: Արտերկրներում այդ նպատակով իրականացվում է կանխարգելիչ բուժում [22, 24-27, 105, 146]: Այսինքն, հեմոֆիլիա A-ով հիվանդներին շաբաթը 3 անգամ ներերակային ներարկում են հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ, B-ի դեպքում՝ շաբաթը 2 անգամ ներերակային և կանխում սպառնացող արյունահոսությունները [29, 126, 130, 148]:

Պատրաստուկների անբավարարության դեպքում հիմնական բուժմանը զուգակցվում են այլընտրանքային միջոցներ՝ թ.ս.պ. և կրիոպրեցիպիտատ [36, 66]: Այդ զուգակցումը երկարատև է դարձնում բուժումը, փափուկ հյուսվածքների հեմատոմաները, հեմարթրոզները ամիսներով չեն ներծծվում և ավելանում է նման հիվանդների դիմելիությունը, պատրաստուկի ծախսը և սահմանափակվում են պահանջվող ներհոդային միջամտությունները [31, 71, 86, 150]:

Ինքնաբուխ արյունահոսության կանխման համար պահանջվում է ավելացնել արյան մեջ FVIII, FIX մակարդակները մինչև 30%՝ վիրահատական միջամտությունների նախապատրաստման համար: Կախված վիրահատության ծավալից, միջամտության տեսակից, հիվանդի քաշից և հիվանդության ծանրությունից՝ նշված FVIII, FIX մակարդակներն արյան մեջ ավելացնել մինչև 50-100% [5, 7, 23, 33]:

Օրգանիզմում հակահեմոֆիլային FVIII պատրաստուկի կիսատրոհման պարբերությունը կազմում է 12-18 ժամ, հակահեմոֆիլային FIX՝ 20-30 ժամ: Ներկայումս ստեղծվել են պատրաստուկներ, որոնց կիսատրոհման պարբերությունը կազմում է մինչև 93 ժամ [49]: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկը սպիտակուցային բնույթի նյութ է, այդ պատրաստուկների նկատմամբ առաջանում են հակամարմիններ և զարգանում է ինհիբիտորային հեմոֆիլիա [150, 151]:

Հակամարմինների առաջացումն առավել դժվարացնում է հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը, ինչպես նաև հոդային արթրոցենտեզների և վիրահատական միջամտությունների իրականացումը [9, 153]:

Հակամարմինների առաջացման հավանականությունը կազմում է մոտ 10-20%: Մարդկային պլազմայից պատրաստված պատրաստուկներն օժտված են ցածր իմունագենությամբ, քանի որ իրենց մեջ ընդգրկում են նաև Վիլերանդի գործոնը, որն իմունասուպրեսիվ ազդեցություն ունի և կայունացնում է FVIII մակարդակը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկները պատրաստված են ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիաներով ոչ մարդկային պլազմայից և օժտված են բարձր իմունագենությամբ [80, 156]:

Մեծ վտանգ է ներկայացնում մակարդեղիության FVIII կամ FIX գործոնների հանդեպ հակամարմինների առաջացումը հեմոֆիլիայով հիվանդների կամ աուտոիմուն՝ ձեռքբերովի, հեմոֆիլիայի դեպքում, քանի որ սեփական FVIII հանդեպ ձևավորվում են հակամարմիններ [3, 156, 161]:

Հակամարմինների ազդեցության հետևանքով ներարկվող հակահեմոֆիլային պատրաստուկի պրոկոագուլյանտային ակտիվությունն անմիջապես նվազում է, ինչպես նաև խթանվում է լրացուցիչ հակամարմինների արտադրությունը՝ ավելացնելով շրջանառող հակամարմինների քանակն արյան մեջ [13, 38, 153]: Նշված դեպքում արյունահոսության բնույթը դառնում է անկառավարելի [20]:

Առավել հաճախ առաջանում են հակամարմիններ FVIII հանդեպ՝ 10-35 % [11, 39]: FIX հանդեպ հակամարմիններն առաջանում են 3-5% դեպքերում: Հակամարմինների առկայությունը հանդիպում է 3-6 տարեկան երեխաների մոտ, հետագայում՝ տարիքի հետ, դրանց առաջացման հավանականությունը նվազում է, բացառություններ են կազմում վիրահատություններ կրած և հակահեմոֆիլային պատրաստուկի մեծ դեղաչափեր ընդունած հիվանդները [1, 8, 16, 42, 158, 159]:

Մակարդեղիության պլազմային գործոնների հանդեպ հակամարմիններ առաջանում են ոչ միայն հեմոֆիլիայի դեպքում: Դրանք կարող են առաջանալ նույնիսկ անցյալում երբևէ հեմոռագիկ դիաթեզով չհիվանդացած մարդկանց մոտ: Առավել հաճախ հանդիպում են հղիների, հասուն և տարեց, պրակտիկորեն առողջ մարդկանց մոտ կամ այնպիսի իմունաբանական պաթոլոգիաների

առկայության դեպքում, ինչպիսիք են՝ կարմիր գայլախտը, ռևմատոիդ համախտանիշը, ռեգիոնալ էնտերիտը, տուբերկուլյոզը և այլն: Աուտոիմուն հեմոֆիլիայի դեպքեր նկարագրվում են նաև ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում: Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի և բնածին հեմոֆիլիայի կլինիկական դրսևորումը և արյունահոսական բնույթը տարբերվում են միմյանցից: Բնածինի դեպքում արյունազեղումները գերակշռում են հոդերում և մկաններում [44, 84, 164, 179]:

Դրան հակառակ, ինքնական ձևավորված հակամարմինների դեպքում հեմարթրոզներն ավելի հազվադեպ են առաջանում և գերակշռում են խոշոր փափուկ հյուսվածքային հեմատոմաները, տեսանելի արյունամիզությունները, հետկերակրափողային և հետորովայնամզային հեմատոմաները, գլխուղեղի արյունազեղումները, լորձաթաղանթային կրկնվող արյունահոսությունները [167, 168, 171]:

Ինհիբիտորային բնածին հեմոֆիլիայի և աուտոիմուն հեմոֆիլիաների բուժման սկզբունքները չեն տարբերվում միմյանցից, սակայն խիստ տարբերվում են դասական ոչ ինհիբիտորային հեմոֆիլիայից [73, 145, 158]:

Աուտոիմուն և ինհիբիտորային հեմոֆիլիաների բուժումը [19, 126] երկու նպատակ է հետապնդում՝ նախապատրաստել սպասվող վիրահատական միջամտությանը և ստանալ իմուն տոլերանտություն, կամ թեկուզ հիվանդին բարձր տոլերանտությունից տեղափոխել ցածր տոլերանտության:

Ցածր տոլերանտության դեպքում արյունահոսության կանգի նպատակով կիրառվում են պատրաստուկի չափազանց մեծ դեղաչափեր՝ 2-3 անգամ բարձրացնելով մակարդեղիության գործոնի ելքային մակարդակը [61, 76, 175, 176]: Բարձր տոլերանտության դեպքում հակահեմոֆիլիային պատրաստուկներն անօգուտ են, և, հետևաբար, կիրառվում են պրոթրոմբինային կոմպլեքսի պատրաստուկներ՝ Ֆեյբա, ռեկոմբինանտ ակտիվ FVII գործոնի պատրաստուկ (Նովոսեվեն): Դրանց ազդեցությունը կայանում է մակարդեղիության VIII/IX փուլի շրջանցման և նոր շունտային ճանապարհով ազդեցության մեջ:

Իմուն տոլերանտության համար մշակված են միջազգային մի շարք չափորոշիչներ՝ բարձր դեղաչափերով Բոնի, Մալմոյի և ցածր դեղաչափերով Վան Կրեվելի չափորոշիչները: Ցածր իմուն պատասխանով հիվանդների մոտ առավել կիրառելի է Բոնի չափորոշիչը՝ 100–150 ՄՄ/կգ քաշին ամեն օր ներերակային: Բարձր իմուն պատասխանով հիվանդների համար 100–150 ՄՄ/կգ քաշին յուրաքանչյուր 12 ժամը մեկ անգամ ներերակային: Ցածր դեղաչափերով Վան Կրեվելի չափորոշիչը նախատեսում է՝ 25 ՄՄ/կգ քաշին յուրաքանչյուր 24 ժամը մեկ:

Նշված պրոտոկոլներին զուգահեռաբար տարվում է հետևյալ բուժումը:

Նովոսեվեն	90-100 մինչև 200 և ավելի մկգ/կգ/ նպատակահարմար չէ զուգակցել հակաֆիբրինոլիտիկների հետ
Պրոթրոմբինային պատրաստուկների (Ֆեյբա, ՊՊՍԲ) ներերակային ներարկմամբ	50-150 ՄՄ/կգ քաշին 12 ժամը մեկ կամ 24 ժամը մեկ
Պլազմաֆերեզ	որից հետո հիվանդին հնարավոր է ներարկել միանվագ 10 000 – 15 000 ՄՄ պատրաստուկ
Պատրաստուկները	զուգակցելով կորտիկոստերոիդների հետ 2 մգ/կգ քաշին 3-5 օր
Ըսր անհրաժեշտության	2-3 օրվա բարձր դեղաչափերով թերապիա 500-1000 մգ/օրը ներերակային կաթիլային 0,4 գ/կգ քաշին 5 օրվա
Մարդկային իմունոգլոբուլին G	Հերազայում, երբ վերանում են հակամարմինները անհրաժեշտ է ներարկել շաբաթը 2-3 անգամ միևնույն դեղաչափով: Հնարավոր է զուգակցել ցիկլոֆոսֆամիդի հետ

Այսպիսով, միջազգային չափորոշիչները թույլ են տալիս կանխել արյունահոսական բարդությունները ինչպես հակամարմինների առկայության, այնպես էլ բացակայության դեպքում, սակայն միշտ չէ որ պատրաստուկները

թույլ են տալիս նմանատիպ չափորոշիչներով բուժում անց կացնել Հայաստանում՝ հաշվի առնելով պատրաստուկների շուկայական բարձր արժեքը: Հեմոֆիլիայի արյունահոսական դրվագների կանխման նպատակով կամ ցանկացած հոդային միջամտության, ատամի հեռացման համար անհրաժեշտ է նախապես պատրաստուկ ներարկել և դեղաչափի պահանջվող քանակը պահպանել շուրջ 3 օր: Այս պարագայում, մեր հնարավորությունները սահմանափակում են գործնականում միջազգային չափորոշիչների լիարժեք կիրառումը: Հակամարմինների առկայության դեպքում նպատակահարմար չէ կորտիկոստերոիդներով ներհոդային արթրոցենտեզներ իրականացել, քանի որ այն սպառնում է կրկնվող հոդային արյունազեղումներով, հետևաբար, նման հիվանդների հոդային բարդությունների բուժումը պետք է վերանայվի կլինիկական փորձում առավել քիչ ինվազիվ մեթոդների ներդրման ուղղությամբ [79, 81-84]:

1.3 Քրոնիկ սինովիտների բուժումը

Ժամանակակից տվյալների համաձայն՝ կրկնվող հեմարթրոզների հաճախակի սրացման կարևոր գործոն է քրոնիկ սինովիտը [9, 22, 85, 86, 167]: Առ այսօր քրոնիկ սինովիտների առաջացման և բուժման միասնական տեսակետ գոյություն չունի [22, 24]: Այս խնդրի լուծումը հնարավորություն կընձեռնի նվազեցնել հեմոֆիլիայով հիվանդների հաշմանդամությունը և բարելավել կյանքի որակը [24, 31, 88, 91, 174]:

Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման մեջ կիրառվող ինտրաարտիկուլյար ներարկումները, բազմաթիվ առավելությունների հետ մեկտեղ, ունեն նաև թերի կողմեր [86, 138, 147, 167]: Բարդություն է ներկայացնում բուն գործողությունը՝ կարող է վնասվել կապանային ապարատը և հոդաճառը, հրահրել հարհոդային հեմատոմա, առաջացնել երկրորդային ինֆեկցիա [87, 94, 137]: Առավել բարդ է հեմոֆիլիայով հիվանդի հոդի ինտրաարտիկուլյար ներարկումը, քանի որ նրանց մոտ հոդաճեղքը նեղացած և դեֆորմացված է, սինովիալ հեղուկը՝ սակավ, հոդաշապիկը՝ տեղ-տեղ ֆիբրոզի ենթարկված, սինովէկտոմիայի պարբերաբար ներարկումներից սկլերոզված: Քսանտերոդ

դարի բժշկագիտության համար կորտիկոստերոիդների ներհոդային ներարկման ներդրումը մեծ դեր ունի ախտահարված հոդերի բուժման մեջ: Դրանց կիրառման դեպքում ստանում ենք վառ դրսևորված հակաբորբոքային և ցավազրկող արդյունք, հատկապես՝ դիպրոսպանի և կենալոգի կիրառումից [92, 93]:

Առավել բարձր կլինիկական ազդեցություն ունի դիպրոսպանը, որի 1մլ պարունակում է 2մգ բետամետազոնի դինատրիումի ֆոսֆատ, և որի ներարկման առաջին իսկ ժամերից նկատելի է արդյունքը, որը պահպանվում շուրջ 4-6 շաբաթվա ընթացքում: Նվազեցնելով բջջային մետաբոլիզմը՝ կորտիկոստերոիդներն ընկճում են հոդաճառում պրոլիֆերացիայի պրոցեսները և մետալոպրոտեազների արտադրությունը, որոնք մասնակցում են աճառի դեստրուկտիվ պրոցեսներին [91, 98]:

Ցավազրկողների ազդեցությունն առավել ակտիվացվում է դիպրոսպանի զուգահեռ ներարկման ժամանակ [97, 141, 142]:

Կորտիկոստերոիդների ոչ արդյունավետության և երկարատև կիրառման հիմքում սինովիալ հեղուկում լեյկոցիտների ֆագոցիտոզն է՝ կորտիկոստերոիդների բյուրեղիկների հանդեպ, ինչպես նաև ստերոիդների հանդեպ սինովիալ թաղանթի ռեցեպտորների անընկալունակությունը:

Անհրաժեշտ է նշել, որ կորտիկոստերոիդների ներհոդային ներարկման հաճախականությունը սահմանափակված է օստեոպորոզի զարգացման և աճառի վրա բացասական ազդեցության պատճառով, հետևաբար 1-2 ներհոդային ներարկման ժամանակ արդյունքի բացակայության դեպքում հետագայում փոխում են բուժման տակտիկան: Այս դեպքում հոդացավերի պատճառը ոչ թե սինովիտն է, այլ աճառի վնասումը: Տարվա կտրվածքով կորտիկոստերոիդներով ներհոդային բուժումն իրականացվում է 5-6 անգամ, և արդյունքի բացակայության դեպքում հանվում է այն, քանի որ ավելանում է ոսկրա-աճառային դեստրուկցիայի զարգացման հավանականությունը և հետևաբար, կրկնվող հեմարթրոզների ռիսկը:

Նման մեթոդի կիրառման անարդյունավետության կամ հեմարթրոզների սրացման դեպքում փոխվում է արթրոպատիայի բուժման մոտեցումը: Առ այսօր

հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ժամանակ այն համարվել է որպես դասական մեթոդ: Զուգահեռ այս մեթոդին՝ արթրոպատիաների տարբեր փուլերում տարվել է ոչ ստերոիդային հակաբորբոքայինների կիրառում [22, 93, 113]:

Քրոնիկ սինովիտի բուժման ռադիկալ մեթոդ է վիրահատական սինովեկտոմիան՝ ախտահարված հոդի սինովիալ թաղանթի հատումը և հեռացումը վիրահատական ճանապարհով [87, 132]: Իրականում վիրահատական սինովեկտոմիան բացասաբար է ազդում հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա, հատկապես նախադպրոցական և դպրոցական տարիքի երեխաների մոտ, բարձր է հեմոռագիկ և սեպտիկ բարդությունների հավանականությունը [25, 110, 115]:

Սինովեկտոմիայի այս մեթոդը տնտեսապես ձեռնտու չէ՝ հեմոստատիկ պոտենցիալի ապահովման համար պահանջվում է հակահեմոֆիլային պատրաստուկների մեծ ծավալի կիրառում և ստացիոնար հոսպիտալացում:

Ստորև ներկայացվում է արթոսկոպիկ և բաց սինովեկտոմիայի համեմատությունը [55, 170]:

Բաց սինովեկտոմիա	• պահանջում է մինիմում 2 կտրվածք՝ ամբողջական մուտքի համար, տևական հետվիրահատական շրջան; • 8-րդ գործոնի բավարար վիրաբուժական քանակ; • ծանր վերականգնողական շրջան; • կիրառվում է հազվադեպ՝ արթրոսկոպիայի անհնարինություն, պատելլո-ֆեմորալ հոդի անջատման դեպքում:
Արթրոսկոպիկ սինովեկտոմիա	Առավելություններն են. • մինիմալ արտաքին հատումները, փոքր վիրահատական դաշտը; • թույլ է տալիս հեռացնել օստեոֆիտները; • 8-րդ գործոնի բավարար վիրաբուժական քանակ; • աճառային ռեմոդելավորում, մենիսկային կտորների մոդելավորում; • կիրառվում է նաև III և IV շրջանի արթրոպատիաների ժամանակ:

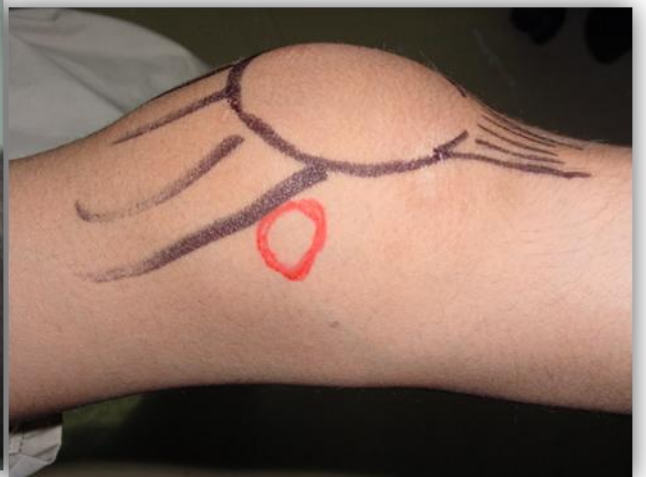
Վիրահատական ճանապարհով սինովէկտոմիան որպես բարդություն առաջացնում է հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի նվազեցում՝ ի հաշիվ ֆիբրոզ հյուսվածքի ձևավորման, և վիրահատված հոդերում կոնտրակտուրաների առաջացման [91, 128, 134, 145]:

Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի առկայության դեպքում վիրահատական միջամտության արյունահոսական լուրջ բարդությունների վտանգն ավելանում է և խոչընդոտում սպասվելիք դրական արդյունքին [99, 123, 127, 163]:

Գոյություն ունի ալընտրանքային բուժման մեկ այլ, ոչ վիրահատական մեթոդ՝ քիմիական սինովէկտոմիան (այսպես կոչված սինովիորթեզը, նկ. 6, 7), որի միջոցով սկլերոզի է ենթարկվում հոդի սինովիալ թաղանթը: Քիմիական գործոնի՝ ներհոդային ներարկման, ճանապարհով այրում են հոդի սինովիալ թաղանթը, ինչը կանխում է հետագա կրկնվող արյունահոսական դրվագները և հնարավորություն ստեղծում հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի պահպանման համար [24, 27, 75, 132]: Ներհոդային ներարկման համար որպես քիմիական սկլերոզանտ գործածվում է հակատուբերկուլյոզային դեղորայքը, առավել հաճախ՝ ռիֆամպիցին [58]: Նշված մեթոդը հնարավոր է կիրառել ինչպես երեխաների, այնպես էլ մեծահասակ հիվանդների դեպքում, քանի որ չի առաջացնում հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի խանգարում (նկ. 7):



Նկ. 6. Քիմիական սինովէկտոմիայի ցավազրկման պատկերումը



Նկ. 7. Հոդային միջամտության մաշկի գծապատկերը

Նման մեթոդի արդյունավետությունը կազմում է 75% [58, 77]: Դրական է նաև այն հանգամանքը, որ միջամտությունը հնարավոր է կազմակերպել ամբուլատոր պայմաններում, արյունաբանական տեսանկյունից առավելագույնս հեշտ է կատարել, ոչ ինվազիվ է և տնտեսապես ձեռնտու [44, 46, 93]:

Քիմիական սինովէկտոմիայի համար չի պահանջվում հակահեմոֆիլային պատրաստուկների մեծ դեղաչափեր, ինչը և պայմանավորում է տնտեսական արդյունավետությունը թե՛ հիվանդի, և թե՛ պետության համար:

Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդների համար առավել նպատակահարմար է հաշվի առնել բարդությունների առաջացման ցածր հավանականությունը: Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդներին ցանկացած միջամտություն սպառնում է չվերականգնվող վերքերով, խոցերով և հրահրում արյունահոսական նոր բարդությունների առաջացմանը: Նմանատիպ զգույշ մեթոդի կիրառումը հնարավորություն է տալիս կատարել ավելի ապահով միջամտություն և անվտանգ արթոցենտեզ, հոդային սպառնացող արյունազեղման կանխարգելում և, ի վերջո, հոդի ամբողջականության պահպանում՝ քիմիական սինովէկտոմիայի միջոցով [29, 31]:

Սովորաբար, ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդներին ամենայն զգոնությամբ և լրջությամբ են մոտենում նույնիսկ ներերակային ներարկումներ իրականացնելիս՝ հաշվի առնելով վենեպունկցիայի ենթարկված հատվածի ռեգեներացիոն հնարավորությունների նվազումը և վտանգը [27, 175]:

Իրականում քիմիական սինովէկտոմիայի իրականացման ընթացքում լիովին ուսումնասիրված չեն սինովէկտոմիայի կուրսերի տևողությունը, կուրսերի քանակը և հետագայում դրանց կրկնակի կիրառումը, դրանց հնարավոր բարդությունները ինհիբիտորային հեմոֆիլիաների և հեպատիտների առկայության դեպքում [22, 86, 133]:

Նշված մեթոդի վերաբերյալ գրականության մեջ կարծիքները բազմազան են և միմյանցից տարբերվում են [55, 58, 60, 143]: Բուժման հեռավոր արդյունքների վերաբերյալ համակարգված տվյալները և արդյունավետության գնահատականները տարբեր են [24, 33]:

Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման մեջ կիրառվել է սինովիտների ախտաբանական բուժման մեկ այլ ժամանակակից ձև՝ սինթետիկ խոնդրոիտին սուլֆատի կամ հիալուրոնաթթվի ներհոդային ներարկումները [16, 31, 33]: Դրանք մեծ դեր ունեն աճառի ձևավորման մեջ [33, 61]: Հիալուրոնաթթուն կենսաբանական նախախնամություն ունի աճառային հյուսվածքի հանդեպ, հեշտությամբ թափանցում է աճառի մեջ և պրոտեոլիթիկ ֆերմենտների ակտիվությունն ընկճում է՝ դրանով նպաստելով աճառային հյուսվածքում փոխանակությանը և դեգեներատիվ պրոցեսների ժամանակավոր դադարեցմանը [39, 65, 178]: Նման մեթոդը կիրառվել է ծնկային և արմնկային հոդերում քիմիական մի քանի սինովէկտոմիայից հետո [31, 64]:

Հաշվի առնելով նշված տարիների ընթացքում իրականացված վիրաբուժական սինովէկտոմիաները՝ որպես հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբերակ, մեր կողմից իրականացվել է ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն տարված բուժման եղանակի կապակցությամբ [22]: Հեմոֆիլայով շուրջ 10 հիվանդի կյանքի ընթացքում կատարվել է վիրաբուժական սինովէկտոմիա:

Ելնելով վերոգրյալից՝ նպատակահարմար էր Հայաստանում ներդնել և իրականացնել հետազոտություն՝ նվիրված խոշոր հոդերի հեմոֆիլային արթրոպատիայի ժամանակակից բուժման ժամանակ քիմիական սինովէկտոմիային:

1.4. Կյանքի որակի ցուցանիշները բուժման արդյունավետության գնահատման գործում

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների համաձայն՝ առողջությունը ոչ միայն հիվանդության կամ տկարության բացակայություն է, այլ բնորոշվում է որպես ամբողջական ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական բարեկեցության վիճակ [78]: Կյանքի որակը բնորոշվում է իբրև հասկացություն, որը պարփակում է իր մեջ անձի կյանքի վրա ազդող բոլոր գործոնները, իսկ առողջության առումով՝ ֆիզիկական, հոգեբանական և սոցիալական բաղադրիչների հավաքական ներկայացումը [44, 60, 127]: Վերջին տարիներին կարևորվում է հիվանդների կյանքի որակի գնահատականը: Նման

վերլուծությունը նպաստում է բուժօգնության բարելավմանը:

Հեմոֆիլիա ախտորոշումն ունի հոգեբանական և սոցիալական մեծ նշանակություն: Հեմոֆիլիայով հիվանդները գտնվում են HBcore, HbsAg, HCV և HIV-ի վարակման առավել բարձր ռիսկի գոտում, քանզի նրանց բուժման համար լայնորեն կիրառվում են դոնորական արյան պատրաստուկներ [7, 19, 21, 36, 71, 82, 96]: Բացի այդ, հիվանդության բարդություն հանդիսացող հեմոֆիլիային արթրոպատիաներն ուղեկցվում են ուժեղ ցավերով: Ցավային համախտանիշի առկայությունը և ցավազրկող դեղամիջոցների լայն կիրառումը առաջացնում է անալգետիկներից կախվածություն: Եթե նախկինում հակահեմոֆիլիային գործոնները կիրառվում էին միայն արյունահոսությունների ժամանակ, ապա հեմոֆիլիայի բուժման ժամանակակից սկզբունքներում առաջարկվում են դրանք օգտագործել կանխարգելման նպատակով: Այդ մոտեցումը թույլ է տալիս զգալիորեն նվազեցնել կիրառվող դեղորայքի գումարային մասնաբաժինը, կանխել արյունահոսությունների և լուրջ բարդությունների զարգացումը՝ դրանով իսկ ապահովելով հիվանդների սոցիալական ադապտացիան և լիարժեք ակտիվ կյանքը [130]:

Հեմոստատիկ թերապիայի ժամանակակից ծրագրերը հիմնված են յուրաքանչյուր հիվանդի ֆարմակոկինետիկ բնութագրերի հետազոտման, դեղորայքի մասնաբաժինների և տարբեր կլինիկական իրավիճակներում ներարկման ռեժիմների վրա: Այդ իսկ պատճառով հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի ուսումնասիրությունը տարբեր մասնագետների ուշադրության կենտրոնում է: Այդ ցուցանիշները հնարավորություն են ընձեռում գնահատել հիվանդության և բուժման նոր եղանակների ազդեցությունը առողջության հիմնական՝ ֆիզիկական, հոգեբանական և սոցիալական, բաղադրիչների վրա: Որոշիչ գործոնների շարքում է նաև հիվանդության ծանրության աստիճանը և հիվանդների վարման մոտեցումը [131, 134]: Չնայած այս ոլորտի մեծաթիվ գիտական գրականությանը՝ ՀՀ-ում հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի նմանատիպ հետազոտություններ երբևե չեն իրականացվել, և սույն աշխատանքն ուղղված է նաև այս բացը լրացնելու նպատակին:

Վերջին 15-20 տարիների ընթացքում մշակվել են մի շարք հարցաշարեր՝ կախված հիվանդի տարիքից, հիվանդության ծանրության աստիճանից և ուղեկցող բարդություններից [38, 84]: Որոշ հարցաշարեր (HEP-Test-Q, CHO-KLAT, HAEMO-QoL-A) կիրառելի են ինչպես մանկահասակ, այնպես էլ մեծահասակ հիվանդների հաշմանդամության, էմոցիոնալ վիճակի, բուժման մոտեցումների գնահատման համար: Հեմոֆիլիայով հիվանդի բուժօգնության և խնամքի բարելավումը բարձրացնում է նրա կյանքի տևողությունը և ազդում կյանքի որակի վրա [149, 150, 157]: Մեր կարծիքով, հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ժամանակակից ծրագրերի վերլուծության ժամանակ հիվանդության տարածվածությունը, հիվանդացությունը, բարդությունների զարգացման հաճախականությունը և հիվանդների սուբյեկտիվ կարծիքը հանդիսացող կյանքի որակի ցուցանիշների գնահատումը կնպաստեն ամբողջական պատկերի ձևավորմանը:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ելնելով աշխատանքի նպատակից և մեր առջև դրված խնդիրներից՝ իրականացվել է ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ.Հ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի հեմոֆիլիայի ռեգիստրում գրանցված հեմոֆիլիաների տարբեր տարատեսակներով դեպքերի պրոսպեկտիվ և ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն: Ռետրոսպեկտիվ վերլուծության համար ընտրվել են 1989-2014թթ. հեմոֆիլայով հիվանդների ամբուլատոր քարտերը և հիվանդության պատմությունները: Նշված քարտերից՝ ըստ դիմելիության, առանձնացվել են առավել հաճախ դիմող 173 հիվանդներ՝ հետագա պրոսպեկտիվ ուսումնասիրման նպատակով: Աշխատանքը համարվում է մոնոկենտրոն, ռետրոսպեկտիվ և պրոսպեկտիվ հետազոտությամբ:

Բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետության վերլուծության նպատակով՝ կախված ոչ հոդային և հոդային բարդությունների զարգացման ռիսկից, հիվանդները բաժանվել են հետևյալ խմբերի.

1. ստուգիչ խումբ՝ հիվանդներ, ովքեր բուժվել են միայն հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով ($n = 62$):
2. հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով և թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հիվանդների խումբ ($n = 111$):

Հեմոստատիկ բուժման տարբեր եղանակների ուսումնասիրման ժամանակ հետազոտության մեջ ընդգրկման չափանիշներն էին. հեմոֆիլիաների տեսակն ու ծանրության աստիճանը, արյունահոսական դրվագների հաճախականությունը, հոդային արթրոպատիաների առկայությունը կամ բացակայությունը: Բացառման չափանիշ է հանդիսացել հիվանդության ելքը (մահացու ելքով հիվանդները՝ $n=3$):

Հոդային բարդությունների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետության վերլուծության համար հիվանդներին հիվանդները բաժանվել են հետևյալ խմբերի:

Հետազոտության շրջանակներում որպես ստուգիչ խումբ ընտրվել են

հեմոֆիլիայով այն հիվանդները, որոնց ներհոդային բարդությունները տարիների ընթացքում բուժվել են միայն ներհոդային կորտիկոստերոիդների ներարկմամբ ($n=56$):

Հետազոտության երկրորդ և երրորդ խումբը կազմել են հեմոֆիլիայով այն հիվանդները, որոնց ներհոդային բարդությունները տարիների ընթացքում բուժվել են քիմիական և վիրաբուժական սինովէկտոմիայի միջոցով ($n=37$):

Հոդային բարդությունների ուսումնասիրման ժամանակ հետազոտության մեջ ընդգրկման չափանիշներն են համարվել. կրկնվող հեմարթրոզների և հեմոֆիլիային արթրոպատիաների առկայությունը, հեմոֆիլիաների տեսակն ու ծանրության աստիճանը, հիվանդի գրավոր տեղեկացված համաձայնությունը: Բացառման չափանիշներն են եղել հեմոֆիլիայի ծանր ձևերը՝ հիվանդների ընտրանքի սակավության պատճառով), հիվանդի տարիքը՝ 1.5 տարեկանից ցածր, նշված տարիքի երեխաների մոտ մակարդման համակարգը դեռևս լիարժեք ձևավորված չէ, ինչպես նաև կոնտրակտուրաների և անկիլոզների առկայությունը ($n=49$):

Հեմոֆիլիան ախտորոշվել է ընդունված չափորոշիչներին համապատասխան՝ արյան մեջ հեմոֆիլիային սպիտակուցների (FVIII, FIX) մակարդակի որոշումով: Հիվանդության ծանրությունը որոշվել է արյան մեջ հակահեմոֆիլիային գործոնի քանակով, համաձայն որի տարբերակում են հիվանդության ծանրության հետևյալ աստիճանները.

- ծանր (0-1%),
- միջին ծանրության (1-5%),
- թեթև (5-40%) [Guidelines for the management of Hemophilia, 2012]:

Հետազոտվող 173 հիվանդների մոտ հիվանդության ծանր ձևերը բացակայում են, հետևաբար դիտարկվող արդյունքները վերաբերելու են հիվանդության միջին և թեթև ծանրության աստիճանի հիվանդներին:

Հաշվի առնելով A և B հեմոֆիլիաների կլինիկական դրսևորումը, ընթացքը և հոդային ախտահարումների նմանությունը՝ հեմոֆիլիա B-ով հիվանդների ընդհանուր թիվը ($n=11$) և հիվանդների հոդային միջամտությունների

սակավությունը (4 հոդ), անտեսվել է A և B հեմոֆիլիաների տարանջատումը հոդային ախտահարումների բուժման ընթացքում, ինչպես նաև ստացված արդյունքների վերլուծության և մշակման ընթացքում: Հեմոֆիլիաների տեսակների համար տրվել է հոդային բարդությունների բուժման ընդհանուր վերլուծություն:

Հիվանդների հետազոտություններն իրականացվել են ախտորոշման և բուժման համընդհանուր սկզբունքներով և ներառել են մի շարք դասական մեթոդներ:

Այդ մեթոդները ներառել են.

- անամնեստիկ տվյալների հավաքագրում (ժառանգականության պատմությունը՝ տոհմածառի վերլուծություն և ախտածին գենը կրող կանանց մանրամասն տվյալներ),
- հոդի ՈւՁՀ՝ հոդը կազմող փափուկ հյուսվածքների ախտաբանական փոփոխությունների և քրոնիկ սինովիտների բնութագրման համար, ինչը հեմոֆիլային արթրոպատիաների վաղ ախտորոշման և բուժման արդյունավետության համար կարևոր նշանակություն ունի,
- հոդի ռենտգեն և համակարգչային շերտագրում՝ ոսկրային ախտաբանական փոփոխությունների, արթրոզների բարդությունների վաղ ախտորոշման նպատակով,
- ուղեկցող հիվանդությունների, այդ թվում քրոնիկ վարակների (HCV և HIV1/2 հակամարմիններ, HbsAg, HBcore) առկայության գնահատականը բուժման ընթացքում,
- հեմոսթազի օղակի գնահատման անհրաժեշտ թեստեր (հակամարմիններ FVIII հանդեպ, ԱՄԹԺ, պրոթրոմբինի սպառում, ֆիբրինոգենի որոշում),
- բիոքիմիական քննության թեստերը՝ ԱՍՏ, ԱԼՏ, C-ռեակտիվ սպիտակուց, RF, միզանյութ, ազոտ, ԼԴՀ,
- հեմոֆիլիայի ծանրության աստիճանը գնահատվել է՝ ելնելով արյան պլազմայում մակարդման համակարգի (FVIII, FIX, FXI) գործոնների քանակով կամ ակտիվությամբ,

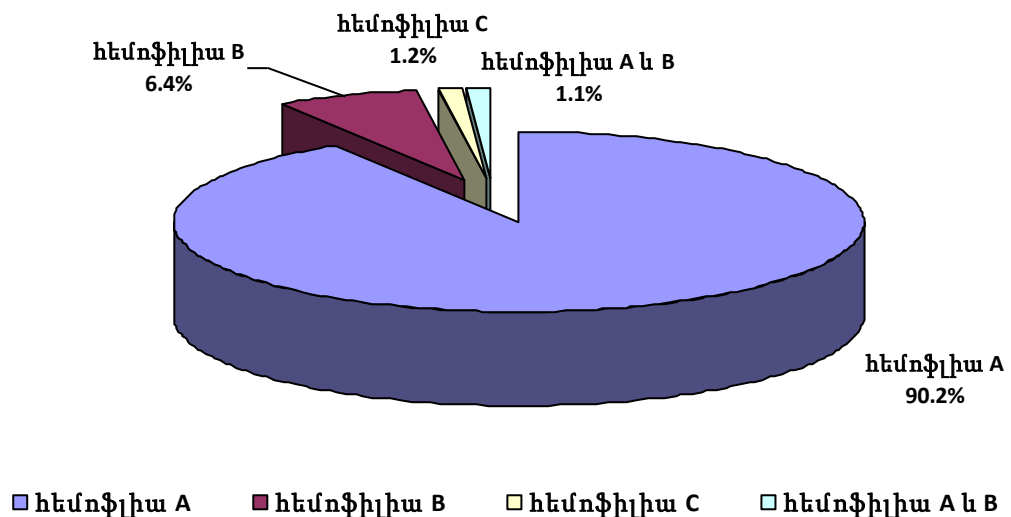
- հետազոտվող հիվանդների մոտ հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման եղանակների արդյունավետությունը գնահատվել է Hemofilia-QoL կյանքի որակի հարցաշարի միջոցով:

Հետազոտությունները կատարվել են մինչև բուժում և կիրառվող բուժումից հետո: Անկախ բաժանման սկզբունքից՝ հետազոտվող խմբերը հիմնականում եղել են համադրելի:

2.1 Հիվանդների ընդհանուր բնութագիրը

Աշխատանքի պրոսպեկտիվ հատվածում ընդգրկվել են ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի հեմոֆիլայի ռեգիստրում ընդգրկված 173 հեմոֆիլայի տարբեր տեսակներով տառապող հիվանդներ, որոնցից՝ 156 դեպք (90.2%)՝ հեմոֆիլիա A, 11 դեպք (6.4%)՝ հեմոֆիլիա B, 4 դեպք (1.2%)՝ հեմոֆիլիա C՝ և 2 դեպք (1.1 %)՝ հեմոֆիլիա A և B զուգակցված առկայություն:

Ինչպես երևում է գծապատկեր 1-ից, հիվանդների ընդհանուր թվի 90,2%-ը կազմում են հեմոֆիլիա A-ով հիվանդները, ինչը համապատասխանում է միջազգային տվյալներին [167, 168]:

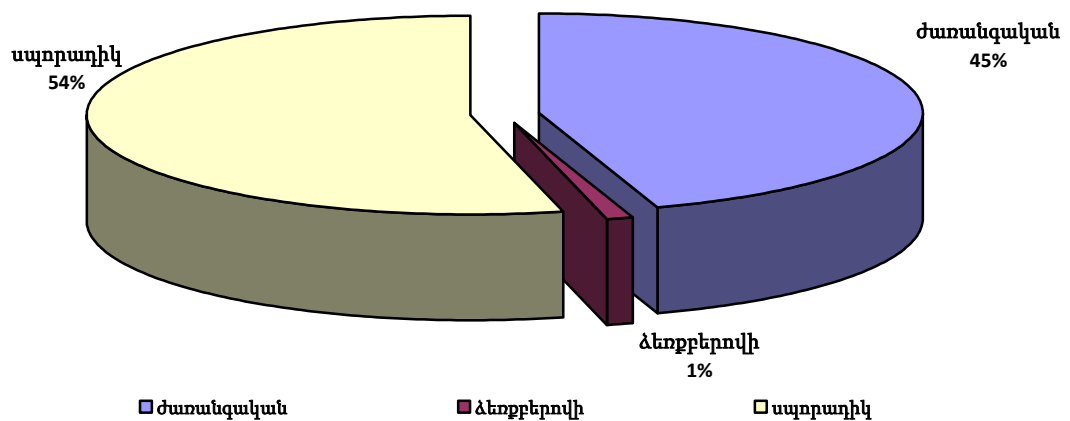


Գծապատկեր 1. Հետազոտված հիվանդների բաշխումն՝ ըստ հեմոֆիլայի տեսակների (հակահեմոֆիլային գործոնի անբավարարության)

Համաձայն գրականության տվյալների [65, 126, 70, 72]՝ հեմոֆիլայի

Ժառանգական դեպքերը կազմում են 50-70%: Հեմոֆիլիայի դեպքերի 30%-50%-ը՝ սպորադիկ ձևերը, կապված են տվյալ արական սեռի պտղի մոտ X քրոմոսոմի վրա մակարդման պլազմային գործոնների սինթեզը կողավորող գենի մուտացիաներով:

Մեր տվյալների համաձայն (գծապատկեր 2)՝ հիվանդների ընդհանուր թվի շուրջ 54%-ը (95 դեպք) կազմում են հիվանդության սպորադիկ ձևերը, իսկ ժառանգական ձևերը կազմում են 45% (79 դեպք), ինչը ևս համապատասխանում է միջազգային գրականության տվյալներին:



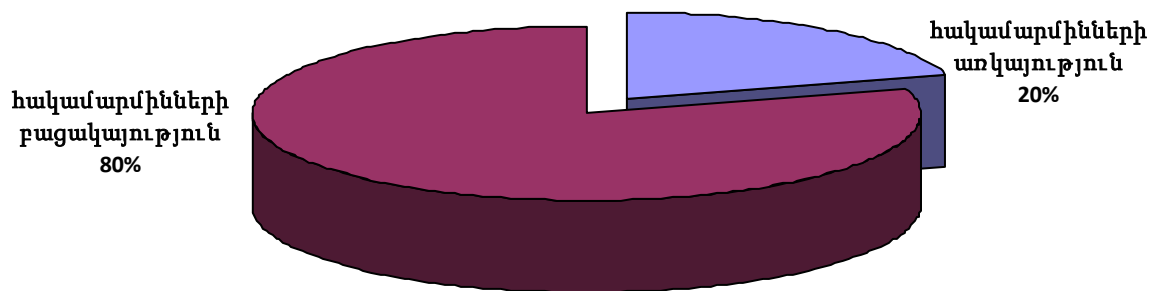
**Գծապատկեր 2. Հետազոտված հիվանդների բաշխումն՝
ըստ հեմոֆիլիայի ժառանգական անամնեզի**

Հեմոֆիլիայի կարևորագույն խնդիրներից է համարվում հիվանդների մոտ կիրառվող հակահեմոֆիլային գործոնների նկատմամբ հակամարմինների առաջացումը՝ հիվանդության ինհիբիտորային ձևը: Առաջացող հակամարմինները միանում են համապատասխան հակահեմոֆիլային գործոնին և չեզոքացնում վերջինիս հակամակարդիչ ունակությունը:

Գրականության տվյալների համաձայն [73, 123]՝ հիվանդության ծանր և միջին ծանրության աստիճանների ժամանակ հակամարմինների առաջացումը կազմում է 20-33%: Կարելի եզրակացնել, որ այս խմբերի հիվանդների 1/5 և/կամ 1/3 կյանքի ընթացքում կարող են տառապել հիվանդության ինհիբիտորային ձևերով: Միաժամանակ ապացուցված է, որ այս պատկերը հիմնականում

վերաբերում է հեմոֆիլիա A-ին, իսկ հեմոֆիլիա B-ի ժամանակ ինհիբիտորների զարգացման հաճախականությունը կազմում է 1-4% [73, 123]:

Համաձայն մեր տվյալների՝ հետազոտված հիվանդների 35 դեպք (20.2%) ունեն հակամարմիններ մակարդման գործոնների հանդեպ (գծապատկեր 3): Այսպիսի ցածր ցուցանիշը հավանաբար պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ Հայաստանում հեմոֆիլիայով հիվանդները չեն ստանում հակահեմոֆիլային պատրաստուկների կանխարգելիչ բուժում՝ պայմանավորված վերջիններիս շուկայական բարձր արժեքով, այլ դրանք ներարկվում են միմիայն ըստ անհրաժեշտության, այսինքն միայն արյունահոսական առկա դրվագների բուժման դեպքում:



**Գծապատկեր 3. Հակամարմինների առկայությունը
հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ**

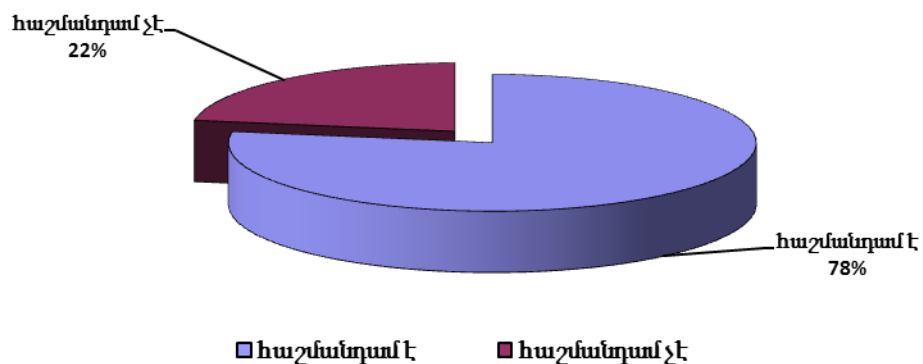
Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքի բերված է աղյուսակ 2-ում: Վերը նշվածից ելնելով՝ հիվանդների ընդհանուր թվի մեջ գերակշռում են հեմոֆիլիա A-ով հիվանդները՝ 90.1% (աղյուսակ 2):

Հեմոֆիլիա A-ով դիտարկվող հիվանդների ընդհանուր թվի 15.4% կազմում են 0-10 տարեկանները, առավել մեծ խումբ են կազմում 26-40 տարեկանները՝ 39.1%, միջին խումբ են կազմում 11-25 տարեկանները՝ 25%, կապված նախազորակոչային և զորակոչային տարիքի պարտադիր քննության ժամանակ հայտնաբերման հետ: Հետազոտված բոլոր հիվանդների միջին տարիքը կազմել է $n=28.2 \pm 6.1$:

Հիվանդների բաշխումն՝ ըստ տարիքի

Տարիքը	Հեմոֆիլիա A (n =156)	Հեմոֆիլիա B (n =11)	Հեմոֆիլիա C (n =4)	Հեմոֆիլիա A և B (n =2)	Ընդհանուր (n =173)
0-10 տարեկան	24 (15.4%)	1 (9%)	0	1 (50%)	26 (15%)
11-25 տարեկան	39 (25%)	4 (36.4%)	0	0	43 (24.9%)
26-40 տարեկան	61 (39.1%)	4 (36.4%)	2 (50%)	1 (50%)	68 (39.3%)
41 և բարձր	32 (20.5%)	2 (18.2%)	2 (50%)	0	36 (20.8%)

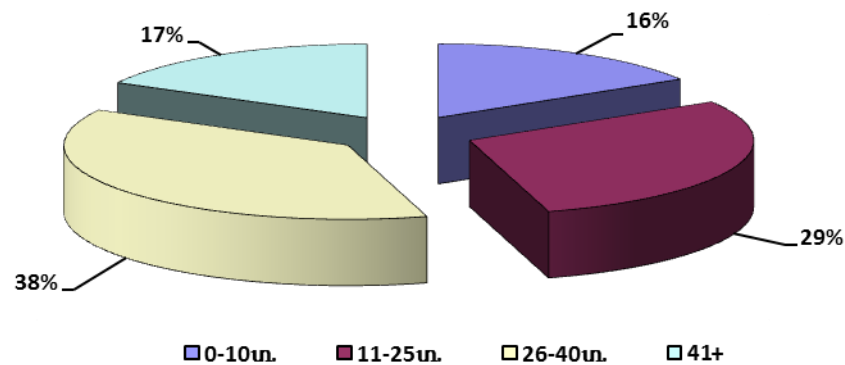
Ելնելով անցյալում հիվանդների բուժման անբավարարությունից և/կամ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների բացակայությունից՝ Հայաստանում հեմոֆիլիայով հիվանդների հոդային ախտահարումները և դրան հետապնդող հաշմանդամությունը կազմում է բարձր տոկոս (գծապատկեր 4):



**Գծապատկեր 4. Հաշմանդամների տոկոսային հարաբերությունը
ընդհանուր թվի մեջ**

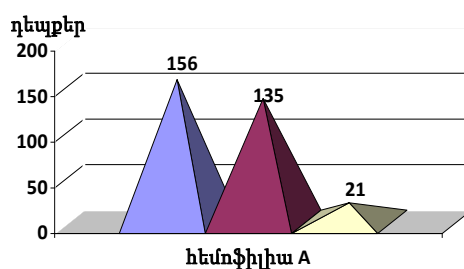
Ելնելով իրականացված հետազոտության արդյունքներից՝ հաշմանդամությունը կազմել է հեմոֆիլիայով ընդհանուր հիվանդների 78%-ը, ինչը վկայում է այն մասին, որ նշված հիվանդները բարձր տարիքային խումբ են և ժամանակին նրանց բուժօգնությունն իրականացվել է ոչ թե FVIII

պատրաստուկներով, այլ արյան բաղադրամասերով (գծապատկեր 5): Դիտարկվող հաշմանդամների մեծամասնությունը կազմել են 26-40 տարեկանները՝ 46 դեպք (38%): Դա այն խումբն է, որոնց բուժօգնությունը նախկինում իրականացվել է արյան բաղադրամասերով: 11-25 տարեկանների մոտ հաշմանդամությունը կազմել է 36 դեպք (29%), 0-10 տարեկանների մոտ՝ 20 դեպք (16 %), 41 և բարձր տարիքային խմբի մոտ՝ 21 դեպք (17%):

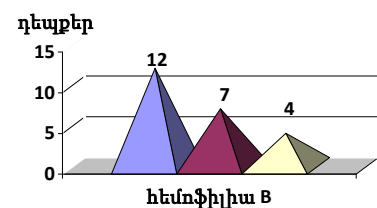


Գծապատկեր 5. Հաշմանդամների տարիքային բաշխումը

Մեր կենտրոնում նշված հիվանդներին հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման նպատակով իրականացվել են բուժական արթրոցենտեզներ, հիվանդների որոշակի խումբ էլ կյանքի ընթացքում ենթարկվել է վիրաբուժական միջամտությունների: Դիտարկվող 173 հիվանդներից միայն 142-ն (82.1%) ունեն ավտահարված հոդեր (գծապատկեր 6):



■ ընդհանուր դեպքերի թիվը
■ հոդային բարդություններով դեպքերը
■ առանց հոդերի ավտահարման դեպքերը



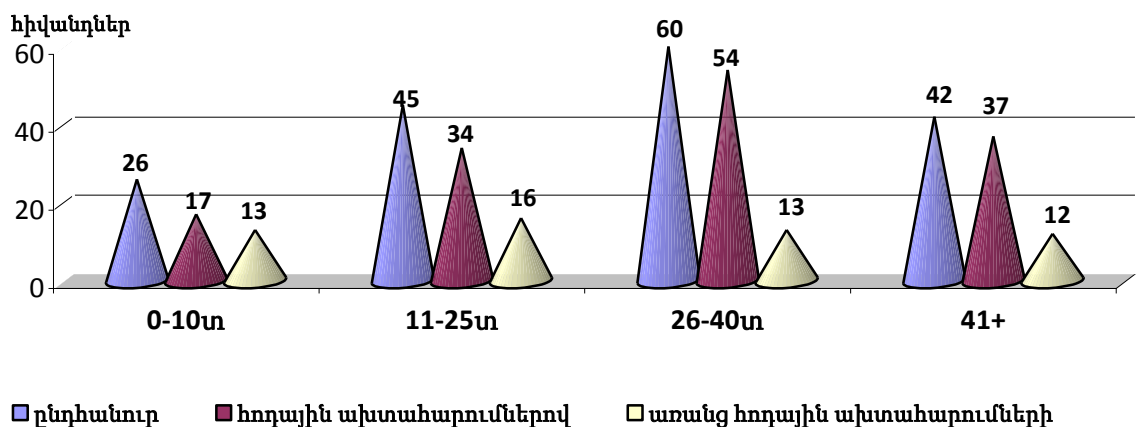
■ ընդհանուր դեպքերի թիվը
■ հոդային բարդություններով դեպքերը
■ առանց հոդերի ավտահարման դեպքերը

Գծապատկեր 6. Հեմոֆիլայով հիվանդների հոդային ավտահարումների բաշխումն՝ ըստ հեմոֆիլայի տարատեսակների

Միջազգային տվյալների համաձայն [42, 68, 151]՝ հոդային ավտահարումները 90% դեպքերում զարգանում են հիվանդության դրսևորման առաջին 2

տարիների ընթացքում, իսկ հոդերի առավել ծանր ախտահարումները դիտարկվում են 20-40 և ավել տարիքային խմբերում: Համաձայն գրականության տվյալների՝ ծնկային հոդի ախտահարումները գերակշռում են 0-10 տարեկանների խմբում, ուսային հոդի ախտահարումները՝ 33 և բարձր [83, 114]: Մեր պարագայում բարձր ցուցանիշները պայմանավորված են նաև կանխարգելիչ բուժօգնության բացակայությամբ: Զարգացած և զարգացող երկրներում հիվանդները շաբաթը երեք անգամ՝ հեմոֆիլիա A-ի դեպքում, և երկու անգամ՝ հեմոֆիլիա B-ի դեպքում, ստանում են կանխարգելիչ ներարկումներ, հետևաբար, հոդային արյունազեղումները նրանց մոտ սակավ թիվ են կազմում: Ինչ վերաբերում է հեմոֆիլիա C-ին, ապա մեր հետազոտության շրջանակներում այդ հիվանդների մոտ արյունահոսական դրվագները հոդային ախտահարումները բացակայում էին, հետևաբար, որպես ուսումնասիրության առարկա չեն դիտարկվել:

Նախկինում հեմոֆիլիայով հիվանդների բուժումն իրականացվել է միայն թ.ս.պ.-ի և կրիոպրեցիպիտատի փոխներարկումներով և հանգեցրել հոդային բարդությունների՝ 26-ից բարձր տարեկանների մոտ (գծապատկեր 7): Դրա վառ ապացույցն է գծապատկեր 7-ում բերված հոդային ախտահարումների բարձր ցուցանիշները:



Գծապատկեր 7. Հեմոֆիլիայով հիվանդների հոդային ախտահարումների բաշխումն՝ ըստ տարիքային խմբերի

Պլազմայի կամ նրա բաղկացուցիչների արդյունավետությունը կայանում է

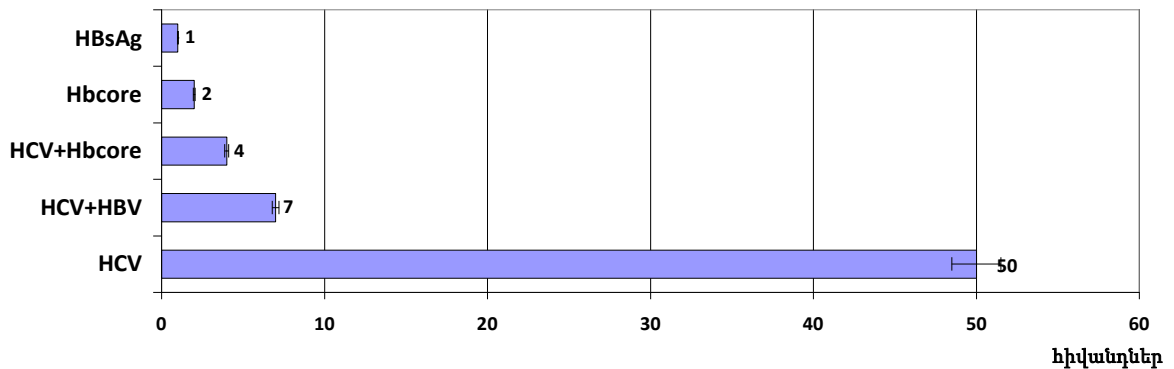
միայն մատչելիության մեջ և FVIII, FIX դեղորայքի բացակայության դեպքում որպես այլընտրանքային բուժման միջոց է ծառայում: Մինչ ժամանակակից պրեպարատների կիրառումը՝ արյունահոսությունները կանխվում էին պլազմայով, որը երբևէ վիրուսային ինակտիվացման չի ենթարկվել: Հետևաբար, հիվանդների մեծամասնությունը ձեռք է բերել HCV, Hbcore, HBsAg, HIV և այլն: Այդ վարակակրության դեպքերը պատճառ դարձան վերջին 15 տարվա ընթացքում ախտորոշման նորագույն, գերզգայուն թեստ-համակարգերի ստեղծմանը և գործնականում կիրառմանը: Վերջին 10 տարում վարակակրության որևէ նոր դեպք չի գրանցվել, ինչը վկայում է մեր կենտրոնի արյան բաղադրամասերի անվտանգության մասին:

Նշված 173 հիվանդների մոտ ռետրոսպեկտիվ վերլուծություն է անցկացվել ամբուլատոր քարտերի օգնությամբ՝ առկա HCV ինֆեկցիայի, HbsAg-ի, Hbcore-ի կրության վերաբերյալ: Հետազոտություններն իրականացվել են Արյունաբանական կենտրոնի շճաբանական լաբորատորիայում «AWARENESS» անալիզատորի օգնությամբ, «Вектор Бест» թեսթ համակարգերով:

Ուսումնասիրված հիվանդների մոտ հեպատիտներ հայտնաբերվել են միայն հեմոֆիլիա A-ով հիվանդների մոտ (գծապատկեր 8), քանի որ հեմոֆիլիաներ B և C-ի արյունահոսական դրվագները քիչ են հանդիպում, դիմելիությունը ցածր է, արյունահոսական բարդությունները սակավ են գրանցվել: Այդ հիվանդների մոտ կյանքի ընթացքում արյան բաղադրամասերը կիրառվել են սահամանափակ քանակով, հետևաբար հեմոֆիլիաներ B և C-ով հիվանդների մոտ վիրուսային ինֆեկցիաների միայն մեկ դեպք է գրանցվել՝ հեմոֆիլիա B-ով հիվանդի մոտ HbsAg դրական է եղել: Հետազոտման ընթացքում հեմոֆիլիա A-ով հիվանդների 41% տառապում էին հեպատիտների տարատեսակներով. 32% (50 դեպք)՝ HCV, 4.5% (7 դեպք)՝ զուգակցված HBV+HCV, 2.56% (4 դեպք)՝ զուգակցված HCV+Hbcore, 1.28% (4 դեպք)՝ HB core և 0.64% (1 դեպք)՝ HBsAg (գծապատկեր 8):

Ձեռք բերված ինֆեկցիաների կրությամբ (HCV, Hbcore, HBV, HIV) հիվանդներն առավել ենթակա են արյունահոսությունների՝ հաշվի առնելով այն

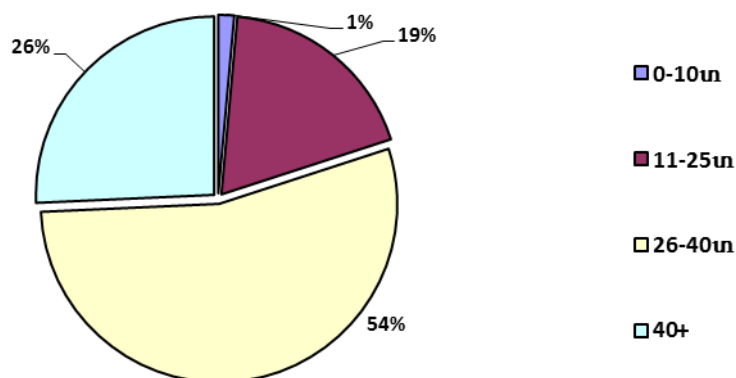
հանգամանքը, որ մակարդեղիության գործոնների մեծ մասն արտադրվում են լյարդում և նման հիվանդների մոտ ախտահարված է լյարդը [71]:



Գծապատկեր 8. Հեմոֆիլիա A-ով հիվանդների բաշխումն՝ ըստ վարակակրության

Հետևաբար, հեպատիտների կրությամբ հեմոֆիլիայով հիվանդներն ավելի հաճախ են արյունահոսում, քան հեպատիտների բացակայության դեպքում, այսինքն հեմոֆիլիա A-ով հիվանդների մոտ արյունահոսական բարդություններն ավելի շատ են, քան հեմոֆիլիաներ B և C-ով հիվանդների մոտ:

Հարկ է նշել, որ հեպատիտների կրությամբ հեմոֆիլիա A-ով հիվանդների գերակշռող մասը կազմում են 26-40 տարեկանները, դրանք այն հիվանդների խումբն են, ովքեր ժամանակին ստացել են բուժում միայն թ.ս.պ.-ով (գծապատկեր 9):



Գծապատկեր 9. Հեպատիտներով հիվանդների տարիքային բաշխումը

Հեպատիտի կրությամբ 1 դեպք (1%) գրանցվել է 0-10 տարեկանների խմբում, ինչը պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ վերջին 10 տարում հեմոֆիլիայի բուժումն իրականացվել է միայն հակահեմոֆիլային

պատրաստուկներով, հետևաբար տարիքային այդ խումբը ինֆեկցիոն բարդություններից զերծ է մնացել:

2.2. Հակահեմոֆիլային բուժման նկարագիրը

Հեմոֆիլայով հիվանդներին ներերակային ցանկացած ներարկումը կամ հիվանդի հյուսվածքի մեխանիկական միջամտությունը սպառնում է արյունազեղումների առաջացմամբ, հետվնասվածքային արյունահոսություններով: Հետևաբար, հաշվի առնելով այդ վտանգը, հիվանդների հետազոտությունները, հոդային բարդությունների տարվող բուժումն իրականացվել են հակահեմոֆիլային FVIII կամ FIX գործոնների ֆոնի վրա՝ ելնելով հիվանդի քաշից և արյան շիճուկում անհրաժեշտ պատրաստուկի քանակից: Հակահեմոֆիլային պատրաստուկները՝ VIII կամ IX գործոնները, ներարկվել են ցանկացած միջամտությունից առաջ ներերակային, միանվագ՝ մեկ րոպեում 100 ՄՄ, մաքսիմալ ներարկման արագությունը 2 մլ/րոպեում:

Կիրառվել են FVIII կամ FIX գործոնների վիրուս ինակտիվացված պլազմային կոնցենտրատների լիոֆիլիզատները՝ Իմմունատ 500 ՄՄ (Գերմանիա), Օկտանատ 500 ՄՄ (Ավստրիա), Բերիատ 500 ՄՄ (Ավստրիա), ինչպես նաև կիրառվել են ռեկոմբինանտ պատրաստուկներ՝ Ռեֆակտո 500 ՄՄ և 1000 ՄՄ, Բենեֆիքս 2000 ՄՄ:

Պատրաստուկների կիրառման անհրաժեշտ դեղաչափը որոշվել է՝ հաշվի առնելով հիվանդի քաշը և մակարդման անբավարար/պակաս FVIII կամ FIX գործոնների անհրաժեշտ մակարդակը, միջամտության ծավալը, հոդի կոնֆիգուրացիան և ախտահարվածության աստիճանը: Վերջինս կախված է արյունահոսության բնույթից, վտանգավորության աստիճանից, միջամտության տեսակից, հոդի ծավալից, հիվանդի մարմնի զանգվածից: Անհրաժեշտ է նշել, որ ցանկացած միջամտության ժամանակ որոշակի հեմոստատիկ պոտենցիալ ապահովվում է վնասված հյուսվածքներից անջատվող թրոմբոպլաստինի շնորհիվ: Ըստ միջազգային չափանիշների՝ դեֆիցիտ գործոնի լրացումը պետք է կազմի շուրջ 50-60%, այսինքն հիվանդի հեմոսթազը ապահովվելու համար

անհրաժեշտ է ներարկել այնքան քանակությամբ FVIII կամ FIX գործոններ, որպեսզի նրանց քանակը արյան մեջ բարձրանա մինչև 30-50%: Հաշվի առնելով հակահեմոֆիլային պատրաստուկի շուկայական բարձր արժեքը և անբավարար քանակը Հայաստանում՝ գրեթե անհնար է նման դեպքերում դրանց լիարժեք ապահովումը: Փորձը ցույց է տալիս, որ այլընտրանքային բուժման տարբերակ է կրիոպրեցիպիտատը կամ թ. ս. պ.:

Այսպիսով, ներարկվող կոնցենտրատի քանակը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով.

- 60 կգ-ից ավելի քաշով հիվանդների համար՝ հիվանդի քաշը (կգ) բազմապատկելով 0.5 անգամ և հիվանդի արյան մեջ անբավարար գործոնի անհրաժեշտ քանակով:
- 30-60 կգ քաշով հիվանդների համար՝ հիվանդի քաշը բազմապատկելով 0.7 անգամ և հիվանդի արյան մեջ անբավարար գործոնի անհրաժեշտ քանակով:
- 30-ից ցածր քաշով հիվանդների համար՝ հիվանդի կգ/քաշը բազմապատկելով անբավարար գործոնի անհրաժեշտ քանակով: Ներարկման հաճախականությունը՝ յուրաքանչյուր 8-12 ժամը մեկ (շուրջ 3 օր, ներերակային, միանվագ):

Որպես այլընտրանքային տարբերակ՝ ներերակային կիրառվել են թ.ս.պ. և կրիոպրեցիպիտատ, 10 մլ/կգ շիթով: Թարմ սառեցրած պլազմայի և կրիոպրեցիպիտատի յուրաքանչյուր պարկը պարունակում է 70-120 ՄՄ FVIII կամ FIX: Անհրաժեշտ դեղաչափն ընտրվել է ըստ հիվանդի քաշի և միջամտության ծավալի:

Հեմոֆիլիայի հեմոստատիկ բուժման համար կիրառվել են հակաֆիբրինոլիտիկ պրեպարատներ. ամինոկապրոնաթթու՝ 40 մգ/կգ, 6 ժամը մեկ (Հայաստան), տրանեքսամաթթվի լուծույթ՝ 10-15 մլ/կգ, ներերակային օրը 2 անգամ (Ռուսաստան), տրանեքսամի հաբեր՝ 500 մգ, օրը 2-3 անգամ:

Սուր հեմարթրոզների, սինովիտների և հեմոֆիլային արթրիտների բուժման ժամանակ կիրառվել են ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային պրեպարատներ հաբերի ձևով, ստերոիդ հորմոններ (1-2 մգ/կգ)՝ FVIII և FIX նախապես

ներարկման պայմաններում: Նշված դեղորայքի կիրառումն ընդունված է ժամանակակից բժշկության մեջ՝ որպես հակաբորբոքային և ցավազրկող միջոցներ հեմոֆիլիայով հիվանդների արթրոպատիաների բուժման ժամանակ, ցավային համախտանիշի չեզոքացման նպատակով:

Հակամարմինների առկայության ժամանակ՝ որպես բուժման միջոց (ինհիբիտորային հեմոֆիլիա), կիրառվել է թաղանթային/դիսկրետ պլազմաֆերեզ՝ 10մլ/կգ, այսինքն մեխանիկական ճանապարհով արյան շրջանառությունից հեռացվել են հակամարմինները: Պլազմաֆերեզի ցանկացած կուրսից հետո հիվանդները ստացել են հեմոստատիկ բուժում հակաֆիբրինոլիտիկ պրեպարատներով՝ կապրոնաթթու 0.5%, 250 մլ ներերակային, կամ տրանեքսամ 5.0 մլ ներերակային կաթիլային: Նշված հեմոստատիկ բուժումը հնարավորություն է տվել կանխելու շարունակական արյունահոսությունը պլազմաֆերեզից հետո, քանի որ պլազմաֆերեզի ընթացքում հեռացվում են նաև մակարդման սպիտակուցները:

Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի բուժման ծավալուն ներկայացումը բերվում է հաջորդ՝ 2.3, ենթագլխում:

2.3. Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի հեմոստատիկ բուժման նկարագիրը

Ի տարբերություն հեմոֆիլիայի տարբեր տեսակների բուժման՝ ինհիբիտորային հեմոֆիլիան բուժման այլ մոտեցում է պահանջում: Ժամանակակից բժշկության մեջ ընդունված է հակամարմինների առկայության դեպքում կիրառել հակահեմոֆիլիային չափորոշիչներ (բարձր դեղաչափերով Բոնի, Մալմոյի և ցածր դեղաչափերով Վան Կրեվելի չափորոշիչները), FVII պատրաստուկներ, պրոթրոմբինային կոմպլեքսի դեղորայք, մեծ դեղաչափերով հակահեմոֆիլիային պատրաստուկներ:

Հետազոտության ընթացքում ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդները ստացել են հետևյալ բուժումը.

1. Հակաինհիբիտորային պատրաստուկի կոնցենտրատ՝ հակաինհիբիտորային մակարդիչ համալիր (FEIBA)՝ ներերակային, միանվագ, 50ՄՄ կգ/քաշին, կիրառվել է 2-3 օր՝ մինչ միջամտությունը և միջամտությունից հետո:
2. Մեծ քանակով հակահեմոֆիլային FVIII գործոնի կոնցենտրատի ներերակային կիրառում, տվյալ դեպքում անհարժեշտ դեղաչափերը քառապատկվել են:
3. Թաղանթային պլազմաֆերեզ, որի յուրաքանչյուր կուրսի ժամանակ հեռացվել է մարմնի զանգվածի 10%-ը, երեք օրը մեկ անգամ:
4. Այն հիվանդներին, որոնց անհնար էր իրականացնել թաղանթային պլազմաֆերեզը, դիմել ենք կոտորակային՝ դիսկրետ պլազմաֆերեզի: Այս մեթոդով յուրաքանչյուր կուրսի ժամանակ հեռացվել է 300 մլ պլազմա՝ 3 օրը մեկ անգամ:
5. Ստերոիդ հորմոններ՝ 1-2 մգ/կգ դոզայով, կիրառվել է հաբերի ձևով: Անհրաժեշտության դեպքում ստերոիդները կիրառվել են ներերակային ներարկման ձևով՝ 2-3-օրյա «Պուլս» թերապիա, որից հետո դեղը կտրուկ հանվել է: Հեմոֆիլիայով մանկահասակ հիվանդների մոտ ստերոիդային թերապիան անցկացվել է 300-500 մգ/օրը, ներերակային կաթիլային, հեմոֆիլիայով մեծահասակ հիվանդներին՝ 500-1000 մգ/օրը, ներերակային կաթիլային:
6. Խոզի VIII գործոնի խտանյութով, ներերակային, միանվագ, 2-3 օր 50ՄՄ կգ/քաշի:
7. NOVOSEVEN – VIIa (ակտիվ 7-րդ գործոնի պատրաստուկ) կիրառում յուրաքանչյուր 3-4 ժամը մեկ անգամ՝ 2,4 մկ/գ կամ 4,8 մկ/գ, 2-3 օր միանվագ:

2.4. Ներհոդային կորտիկոստերոիդային բուժման մեթոդի նկարագիրը

Հեմարթրոզների և հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման դասական եղանակը կորտիկոստերոիդային թերապիան է: Մեր հետազոտության շրջանակներում հեմոֆիլիայով հիվանդների այն խումբը, որոնց մոտ կրկնվող հոդային արյունազեղումների բուժումը տարվել է կորտիկոստերոիդների ներհոդային ներարկմամբ, դիտարկվել է իբրև ստուգիչ խումբ: Նշված խմբում

հողային արյունազեղումների բուժման նպատակով իրականացվել են երկու մոտեցումներ՝ սուր հեմարթրոզի արթրոցենտեզ, քրոնիկ սինովիտների և թիրախ դեստրուկտիվ հոդերի բուժում:

Բուժական արթրոցենտեզը սուր հեմարթրոզի բուժումն է ներհոդային պունկցիայի միջոցով: Նախապես գնահատվում է հոդային արյունազեղման ծանրության աստիճանը, ծավալը: Տեղային անզգայացման տակ ցավազրկվում է ենթամաշկը և նրան հաջորդող փափուկ հյուսվածքային կոնպոնենտը՝ 0.2% լիդոկաինի 2մլ լուծույթով: Ցավազրկմանը հաջորդում է հոդի վնասումը, այսինքն հեռացվում է հոդի խոռոչի արյունային պարունակությունը, որից հետո վնասվում է 0.9% նատրիումի քլորիդի 10 մլ լուծույթով, ինչը ևս հեռացվում է հոդի խոռոչից: Հոդի վնասումից հետո ներհոդային ներարկվում է դիպրոսպանի կամ կենալոգի 2մլ լուծույթներ:

Նշված գործողություններն իրականացվում են 22 տրամաչափի լուսանցքով ներհոդային կատետրով: Տարված միջամտությունից հետո հեռացվում է կատետրը, հոդը փաթաթվում է առաձգական թանգիֆով: Նշված մեթոդն իրականացվում է մի քանի անգամ, տարեկան մաքսիմալ կիրառումը՝ 5 անգամ: Ներհոդային միջամտությանը զուգահեռ՝ նշված հիվանդները ներերակային ստանում են հակահեմոֆիլային թերապիա՝ անհրաժեշտ դեղաչափը նախապես որոշվում է ըստ հիվանդի քաշի և միջամտության ծավալի:

Բուժման երկրորդ մոտեցումը վերաբերում է քրոնիկ սինովիտների, թիրախ հոդերի քրոնիկ հեմարթրոզների բուժմանը: Այս պարագայում ներհոդային բուժման մոտեցումն այլ է:

Կրկնվող հոդային արյունազեղումների բուժման համար իրականացվում է ներհոդային ներարկում՝ շաբաթը մեկ անգամ, բուժման տևողությունը կազմում է 7 շաբաթ: Նախապես հոդը ցավազրկվում է 2մլ 0.2 % լիդոկաինի լուծույթով, վնասվում է 10 մլ 0.9% նատրիումի քլորիդի լուծույթով, հեռացվում է պարունակությունը և ներհոդային ներարկվում է դիպրոսպանի 2մլ լուծույթ: Հետագայում հոդը փափաթվում է էլաստիկ թանգիֆով: Նշված մեթոդն իրականացվում է մի քանի անգամ, տարեկան մաքսիմալ կիրառումը՝ 1 անգամ: Ներհոդային

միջամտությանը զուգահեռ՝ նշված հիվանդները ներերակային ստանում են հակահեմոֆիլային թերապիա:

2.5. Բուժական սինովէկտոմիայի (քիմիական և վիրաբուժական)

մեթոդների նկարագիրը

Քիմիական սինովէկտոմիան իրենից ներկայացնում է քիմիական սկլերոզանտի ներհոդային ներարկում՝ հոդի սինովիալ թաղանթի ինտիմայի քիմիական այրվածք և նեկրոզ առաջացնելու նպատակով [46, 173]: Սինովիոցիտների նեկրոզի արդյունքում նվազում է թիրախ հոդի սինովիալ թաղանթի անոթավորումը՝ վասկուլյարիզացիան: Այն ոչ ինվազիվ մեթոդ է և կիրառվում է տարեկան երկու անգամ՝ 6 ամիսը մեկ, 14-21 օր տևողությամբ: Նշված մեթոդն իրականացվել է հակահեմոֆիլային պատրաստուկների ապահովման պայմաններում՝ նախապես ներերակային ներարկումներով, դեղաչափը հաշվարկվել է ըստ հիվանդի կգ/քաշի և թիրախ հոդի ծավալի:

Տեղային անզգայացման տակ ցավազրկվում է ենթամաշկը և նրան հաջորդող փափուկ հյուսվածքային կոնպոնենտը՝ 0,2% լիդոկաինի 2մլ լուծույթով: Ցավազրկմանը հաջորդում է հոդի վնասումը, այսինքն հեռացվում է հոդի խոռոչի արյունային պարունակությունը, որից հետո վնասվում է 0.2% լիդոկաինի 2 մլ լուծույթով, ինչը ևս հեռացվում է հոդի խոռոչից: Հոդի վնասումից հետո ներհոդային ներարկվում է 0.2% լիդոկաինի 4 մլ լուծույթ: Լիդոկաինի ներարկումից հետո ներհոդային ներարկվում է ռիֆամպիցին 150-300 մգ/մլ լուծույթը՝ կախված հոդի ծավալից (արմնկային հոդը՝ 150 մլ, ծնկային հոդը՝ 300 մլ): Նշված գործողություններն իրականացվում են 22 տրամաչափի լուսանցքով ներհոդային կատետրով:

Միջամտությունից հետո հոդը փաթաթվում է էլաստիկ թանզիֆով: Որպես աշխատանքում ներկայացվող քիմիական սինովէկտոմիայի տարբերակ կիրառվել է ռիֆամպիցինը (Ռուսաստանի Դաշնության արտադրության): Ռիֆամպիցինը լայն սպեկտրի կիսասինթետիկ հակաբակտերիալ դեղանյութ է: Քիմիական սինովէկտոմիայի դասական տարբերակում չի կիրառվում

կապրոնաթվի լուծույթով ներհողային լվացումը: Դրա կիրառումն առաջարկվել և հաստատվել է մեր կողմից՝ իբրև դասական մեթոդի ձևափոխում:

Կապրոնաթթուն իրենից ներկայացնում է հակաֆիբրինոլիտիկ խմբի հեմոստատիկ, որի ազդեցությունը կայանում է ֆիբրինոլիզի ընկճման և պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների արգելակման մեջ, կանխում է ցիտոլիտիկ պրոցեսները և նպաստում պլազմային հեմոսթազի առաջացմանը, թրոմբոցիտար խցանի հյուսման պրոցեսներին, ֆիբրինոգենային ցանցի ստեղծմանը: Գործնականում կիրառվում է վիրաբուժական, մանկաբարձական պրակտիկայում և արյունաբանության մեջ՝ որպես հեմոստատիկ միջոց:

Հաշվի առնելով կապրոնաթվի 5% լուծույթի ներերակային կիրառումը (250-300 մլ) կոագուլոպաթիաների, վիրահատական միջամտությունների և լորձաթաղանթներից արյունահոսական դրսևորումների բուժման ժամանակ, դրա արդյունավետությունը և երկարատև կլինիկական փորձը՝ մեր կողմից որոշվեց փորձարկել կապրոնաթվի 5% 10մլ լուծույթի տեղային կիրառումը՝ հողի լվացման նպատակով:

Գնահատելով սինովիորթեզի ցուցումները՝ հաշվի են առնվել.

- հեմոֆիլային արթրոպատիայի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները,
- հեմոֆիլային արթրոպատիայի ժամանակ հողում ձևաբանական փոփոխությունների առկայությունը,
- բուժման ընթացքում 2-3 ներարկումից հետո երկրորդային հեմարթրոզների առաջացումը,
- հիպերտրոֆիկ սինովիտի փուլում՝ կրկնվող հեմարթրոզների սրացումները, իսկ կոնսերվատիվ թերապիայի կայուն արդյունքի բացակայության դեպքում ցուցված է ռիֆամպիցինով սինովէկտոմիա:

Սինովէկտոմիայից հետո իրականացվել է ֆիզիոթերապիա (էլեկտրոֆորեզ, բարձր հաճախականության ուլտրաձայնային բուժում, հիդրոթերապիա), վերականգնողական թերապիա:

Սինովէկտոմիայի մյուս տարատեսակը վիրաբուժականն է, որն իրենից ներկայացնում է բաց վիրահատական միջամտություն: Վիրահատական միջամտությունից առաջ հեմոֆիլիայով հիվանդը նախապես ստանում է անբավարար գործոնի պատրաստուկները յուրաքանչյուր 12 ժամը մեկ անգամ՝ ներերակային անհրաժեշտ դեղաչափով:

Մեթոդի հիմքում ընկած է ընդհանուր անզգայացման պայմաններում վիրահատական ճանապարհով հոդը կազմող սինովիալ թաղանթի հեռացումը: Նշված միջամտության համար ինչպես վիրահատության ընթացքում, այնպես էլ հետվիրահատական շրջանում պահանջվում է պատրաստուկների մեծ ծախս՝ շուրջ 14-21 օր, և ստացիոնար հոսպիտալացում՝ շուրջ 3-4 շաբաթ:

2.6. Կյանքի որակի գնահատումը

Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետությունը գնահատվել է նաև կյանքի որակի Hemofilia-QoL հարցաշարի օգնությամբ:

Hemofilia-QoL-ն իրենից ներկայացնում է հեմոֆիլիայով հիվանդների համար հատուկ մշակված հարցաշար, որը բաղկացած է 10 կետերից, իրենց ենթակետերով (ֆիզիկական առողջություն, ֆիզիկական դերը, հոդերի վնասվածքները, ցավային համախտանիշ, բավարարվածությունը բուժումից, էմոցիոնալ առողջությունը, հոգեկան առողջությունը, սոցիալական առողջությունը և այլն): Այս հարցաշարի առավելությունն այն է, որ հնարավորություն է տալիս գնահատել ինչպես կյանքի որակի ընդհանուր մակարդակը, այնպես էլ դրա ֆիզիկական և հոգեկան բաղադրիչները:

Հետազոտության իրականացման համար որպես հիմք է ընդունվել նշված հարցաշարի անգլերեն բնօրինակի հայերենով թարգմանված առավել ադապտացված ձևաչափը: Յուրաքանչյուր հիվանդի կողմից կյանքի որակի գնահատումը կատարվել է 2 անգամ՝ մինչև հեմոֆիլային արթրոպատիայի բուժումը և բուժումից 12 ամիս հետո:

2.7. Տվյալների վիճակագրական մշակում

Հետազոտվող բոլոր խմբերը, բաժանման սկզբունքից անկախ, հիմնականում եղել են համադրելի: Ստացված տվյալների մշակման հիման վրա կազմվել է MS Excel ծրագրով բազա, որտեղ հավաքագրվել են հեմոֆիլիայի կենտրոնի ռեգիստրի տվյալները, ինչպես նաև հիվանդների ամբուլատոր քարտերի և հիվանդության պատմության տվյալները: Բազայում մուտքագրված տվյալները մշակվել են վիճակագրական SPSS 22 ծրագրային փաթեթի միջոցով: Նշված տվյալների վերլուծության հիման վրա ստեղծվել են գծապատկերներ և աղյուսակներ, որոնք հստակ պատկերացում են տալիս հեմոֆիլիայի վիճակագրական, տարիքային տվյալների, հիվանդության հոգային բարդությունների, արթրոպատիաների տարանջատման և բուժման մոտեցումների գնահատականի վերաբերյալ:

Դիտարկվել է նշված հիվանդների մոտ բուժման արդյունքների համեմատական կապը, որի նպատակով կիրառվել է χ^2 թեստը ոչ-թվային փոփոխականների համար և Պիրսոնի կորելյացիոն մեթոդը՝ թվային փոփոխականների դեպքում: Անկախության թեստերի ժամանակ որպես հիմնական հիպոթեզ է վերցվել փոփոխականների միջև անկախությունը: Հետազոտության ընթացքում անհրաժեշտություն եղավ նաև համեմատել փոփոխականների միջին արժեքները, համեմատությունը կատարվել է Ստյուդենտի վիճակագրական մեթոդների օգնությամբ: Այս դեպքում էլ որպես հիմնական հիպոթեզ ծառայել է այն ենթադրությունը, որ փոփոխականների միջին թվաբանականների մեջ էական տարբերություն չկա: Հետազոտությունների ընթացքում սխալմունքի ճշտության չափը վերցվել է 95%, այսինքն հիմնական հիպոթեզները հնարավոր են եղել միայն հերքել, եթե վիճակագրական թեստի արդյունքում ստացվել է $p < 0.05$:

ԳԼՈՒԽ 3

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

3.1. Հակահեմոֆիլային պատրաստուկների և պլազմայի կիրառման արդյունավետության համեմատականը

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն՝ հեմոֆիլիան դասվում է յոթ թանկարժեք հիվանդությունների շարքում, որի միակ բուժումը համարվում է անբավարար կամ պակաս գործոնի լրացումը՝ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների միջոցով: Ընդ որում, կա՛մ դրանք պատրաստվում են մարդկային պլազմայից, կա՛մ էլ ռեկոմբինանտ պատրաստուկներ են: Շուրջ 10-15 տարի առաջ հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունները բուժվում էին միմիայն թ.ս.պ. և կրիոպրեցիպիտատով: Մեր օրերում թ.ս.պ. կիրառվում է որպես այլընտրանքային միջոց միայն այն երկրներում, որտեղ բացակայում կամ չեն բավարարում հակահեմոֆիլային պատրաստուկները [64, 82, 110]:

Անշուշտ, լիարժեք բուժօգնության կազմակերպման և հաշմանդամության կանխարգելման համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով լիարժեք ապահովվածությունը: Ներկայումս հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անբավարարությունը փորձում ենք լրացնել՝ կիրառելով արյան բաղադրամասեր (կրիոպրեցիպիտատ, թ.ս.պ.):

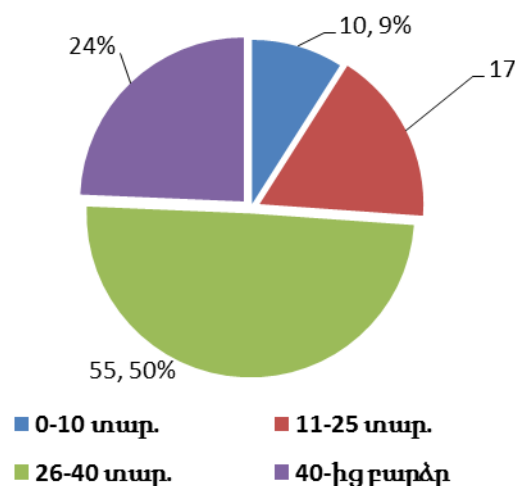
Արյան բաղադրամասերի ծավալային ներարկումները հանգեցնում են մի շարք բարդությունների (հմունիզացիա, փոխներարկումային շոկ, ինֆեկցիոն անվտանգություն և այլն): Մեկ պարկ թ.ս.պ. պարունակում է 70–120 ՄՄ հակահեմոֆիլային պատրաստուկ, հետևաբար, մեկ լուրջ արյունահոսության դադարեցման համար անհրաժեշտ 1000 միավոր պատրաստուկին կփոխարինի 10 պարկ թ.ս.պ., ինչն անհնար է միանվագ իրականացնել, այն էլ 12 ժամը մեկ անգամ:

Հակահեմոֆիլային պատրաստուկների բավարար քանակն անհրաժեշտ է արդյունավետ բուժում կազմակերպելու համար (ըստ հիվանդի արյան մեջ գործոնի մակարդակի՝ հաշվարկվում է FVIII, FIX գործոնների պատրաստուկների ներարկման դեղաչափերը):

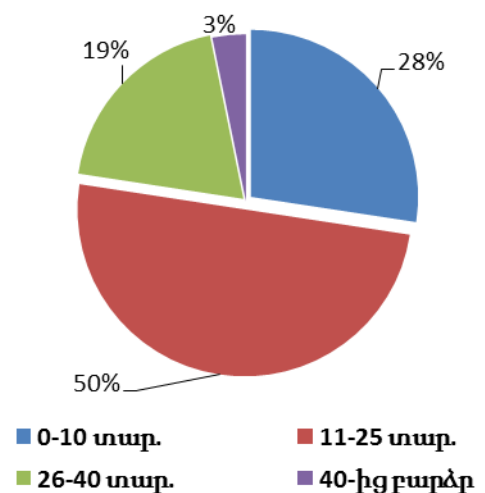
Ելնելով վերոնշյալից՝ սեփական հետազոտությունների առաջին հատվածում մեր կողմից կատարվել է հեմոֆիլիաների հոդային և ոչ հոդային բարդությունների զարգացման վերլուծություն՝ ըստ կիրառվող թերապիայի՝ թ.ս.պ. և հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ: Բուժման այս երկու մոտեցումները գնահատելու նպատակով հիվանդները բաշխվել են հետևյալ երկու խմբերի՝

- I խումբ՝ հեմոֆիլիայով հիվանդներ, ովքեր կյանքի ընթացքում բուժվել են հիմնականում թ.ս.պ./կրիոպրեցիպիտատով (n=111),
- II խումբ՝ հեմոֆիլիայով հիվանդներ, ովքեր ստացել են միայն պատրաստուկներ (n=62):

Հետազոտվող խմբերում հիվանդներն ունեն հետևյալ տարիքային բաշխումը (գծապատկեր 10, 11):



Գծապատկեր 10. Թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հեմոֆիլիայով հիվանդների բաշխումն՝ ըստ տարիքային խմբերի



Գծապատկեր 11. Հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով բուժում ստացած հեմոֆիլիայով հիվանդների բաշխումն՝ ըստ տարիքային խմբերի

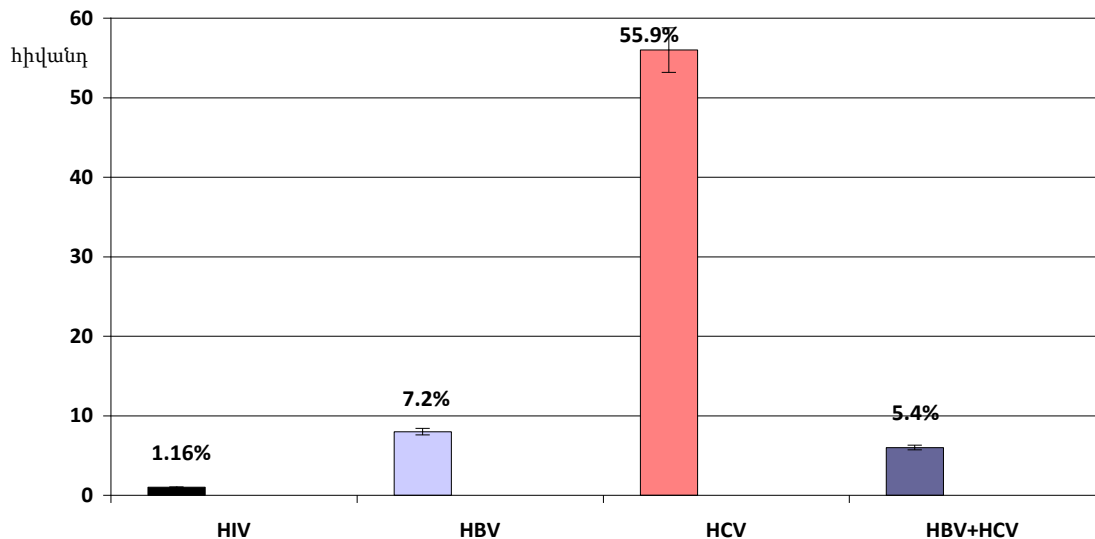
Ինչպես երևում է վերը բերված գծապատկերներից, II խմբում գերակշռում են 11-25 տարեկանները՝ 31 դեպք (50%): Ճիշտ հակառակ պատկերն է I խմբում, որտեղ գերակշռում են 26-40 տարեկանները՝ 55 դեպք (55.5%): 2005 թվականից առ այսօր Արյունաբանական կենտրոնում հեմոֆիլիայի բուժումը տարվում է

միայն պատրաստուկներով՝ հատկապես 2005թ-ից մինչ օրս ախտորոշված նոր դեպքերը, որոնք կազմում են II խմբի՝ մինչև 25 տարեկան, հիվանդները: Ուսումնասիրվել են հետազոտվող խմբերում բուժման ընթացքում զարգացող բարդությունները: Այդ խմբերը դիտարկվել են՝ ելնելով առավել հաճախ զարգացող՝ ինֆեկցիոն, իմունաբանական, հոդային, բարդություններից:

Ինչպես արդեն նշվեց, մինչ ժամանակակից պատրաստուկների կիրառումը, արյունահոսությունները կանխվում էին կրիոպրեցիպիտատով կամ պլազմայով, որոնք նախկինում վիրուսային ինակտիվացման չեն ենթարկվել: Հետևաբար, հիվանդների մեծամասնությունը ձեռք են բերել վիրուսային ինֆեկցիաներ՝ HCV, HBV, HIV և այլն: Այդ վարակակրության համաճարակաբանական դեպքերը պատճառ դարձան կլինիկական պրակտիկայում վերջին 15 տարիներին ախտորոշման նորագույն, գերզգայուն թեստ-համակարգերի ստեղծմանը և ներդրմանը: Վերջին 10 տարում մեր կենտրոնում հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ պլազմային պատրաստուկների վարակակարության որևէ դեպք չի գրանցվել, ինչը հաստատում է արյան բաղադրամասերի անվտանգությունը և արդյունավետությունը: Հետազոտվող խմբերի մոտ ստացված տվյալների համաձայն՝ ինֆեկցիոն բարդությունները գրանցվել են միայն I խմբի հիվանդների մոտ, այսինքն դրանք նախկինում բուժվել են միայն թ.ս.պ.-ով, ինչը հաստատում է վերը գրվածը:

Հեմոֆիլիայով հետազոտված 111 հիվանդներից 71-ի (64%) մոտ արձանագրվել են հետևյալ ինֆեկցիոն բարդությունները (գծապատկեր 12):

Դիտարկվող ինֆեկցիոն բարդություններից հիվանդների մոտ գերակշռում էր հեպատիտ C՝ 56 դեպք (HCV – 55.9%), հեպատիտ B արձանագրվել էր 8 դեպքում (7.2%), հեպատիտ B և C զուգակցված կրությունը՝ 6 դեպքում (5.4%), իսկ 1 հիվանդի մոտ (1.16%)՝ HIV:



Գծապատկեր 12. I խմբի հիվանդների ինֆեկցիոն բարդությունները

Հեմոֆիլիայով և միևնույն ժամանակ վարակակիր հիվանդներն առավել ենթակա են արյունահոսությունների՝ հաշվի առնելով այն հանագամանքը, որ մակարդելիության գործոնների մեծ մասը արտադրվում են լյարդում և նման հիվանդների մոտ ախտահարված է լյարդը: Հետևաբար, հեպատիտակրությամբ հիվանդը, ունենալով հեմոֆիլիա, ավելի հաճախ կունենա արյունահոսական բարդություններ և դրվագներ՝ անկախ հեմոֆիլիայի ծանրության և արյունահոսության վտանգավորության աստիճանից [71, 97]:

Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ վարակակրությունն առավել հաճախ հանդիպում է հիվանդության միջին (96.2%) և թեթև (54.8%) աստիճանի հիվանդների մոտ (աղյուսակ 3): Դրանք կրկին հիվանդների այն խումբն են, ովքեր ժամանակին հիմնականում բուժվել են թ.ս.պ.-ով և ձեռք բերել նշված ինֆեկցիոն բարդությունները:

Հետազոտվող խմբերում դիտարկվող բարդությունների շարքում իրենց ուրույն տեղն են գրավում իմունաբանական բարդությունները: Զարգացող իմունաբանական բարդություններ ասելով հասկանում ենք հիվանդի մոտ կիրառվող թերապիայի՝ հակահեմոֆիլային գործոնի կամ պլազմային սպիտակուցների. նկատմամբ հակամարմինների առաջացման (ինհիբիտորային հեմոֆիլիա) գործընթացը:

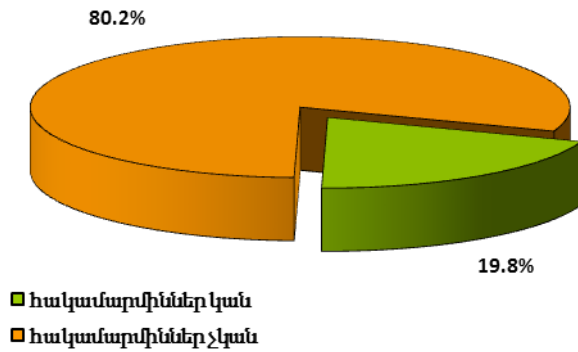
Հեպատիտակրություն՝ ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի

Հիվանդության ծանրության աստիճան	Խումբ	I խումբ՝ թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հիվանդներ (n=111)	
		Ընդհանուր թիվը	Վարակակիրներ
Ծանր (գործոնի պարունակությունը 0-1%)		1 (0.9%)	0
միջին (գործոնի պարունակությունը 1-5%)		26 (23.4%)	25 (96.2%)
թեթև (գործոնի պարունակությունը 5-40%)		84 (75.7%)	46 (54.8%)

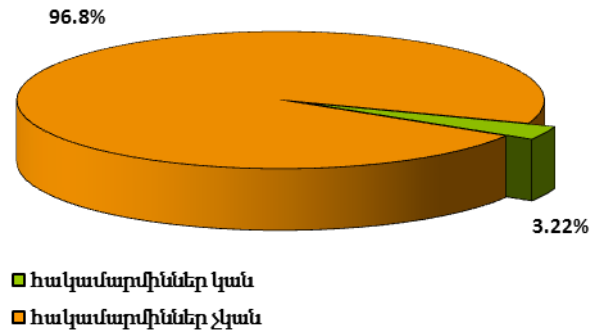
Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկը սպիտակուցային բնույթի նյութ է, այդ պատրաստուկների հանդեպ առաջանում են ալլոհակամարմիններ և զարգանում է ինհիբիտորային հեմոֆիլիա [10, 98, 99, 113, 150]: Հակամարմիններ առաջանում են նաև այն հիվանդների մոտ, ովքեր կյանքի ընթացքում ստացել են թ.ս.պ.-ի բազմաթիվ ներարկումներ և պլազմային սպիտակուցներով ենթարկվել իմունիզացիայի:

Այսպես, 50 կգ քաշով, ներքին արյունահոսությամբ հիվանդի հեմոսթազի համար անհրաժեշտ է 2 500 ՄՄ պատրաստուկ՝ միանվագ, 12 ժամը մեկ, առնվազն 5 օր ներերակային: Այդ նույն հիվանդին թ.ս.պ.-ով բուժման դեպքում կպահանջվի 25 պարկ՝ 12 ժամը մեկ անգամ ներերակային ներարկումներ: Իհարկե, նման դեպքում այդ ներարկումն իրականացնելն անհնար է, հետևաբար, զուգակցվում է որոշ չափ հակահեմոֆիլային պատրաստուկով՝ 1000 ՄՄ և 4-6 պարկ պլազմայով: Այդ զուգակցումը տևական է դարձնում բուժումը, հեմատոմաներն ամփսներով չեն ներծծվում և ավելանում է նման հիվանդների դիմելիությունը, պատրաստուկի ներարկման անհրաժեշտությունը, հակամարմինների ձևավորումը:

Ստացված տվյալների համաձայն՝ I խմբի հիվանդներից 22-ի մոտ (19.8%) գրանցվել են հակամարմիններ՝ ի տարբերություն II խմբի հիվանդների, որոնցից միայն երկուսի մոտ (3.22%) են ձևավորվել հակամարմիններ (գծապատկեր 13, 14):



Գծապատկեր 13. Թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ իմուն հակամարմինների զարգացումը



Գծապատկեր 14. Հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով բուժում ստացած հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ իմուն հակամարմինների զարգացումը

Հետազոտության ընթացքում դիտարկվել է հակամարմինների զարգացման և հիվանդության ծանրության աստիճանի միջև կապը:

Կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից, ուսումնասիրվող խմբերում հակամարմինների զարգացման վերլուծության համաձայն (աղյուսակ 4)՝ I խմբի հիվանդներից 34.6% մոտ գրանցվում է հիվանդության միջին ձևը և 11.7% մոտ՝ թեթև ձևը: Գրական տվյալների համաձայն [153]՝ հակամարմինների զարգացումը դժվարացնում է հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը, ինչպես նաև հոդային արթրոցենտեզների և վիրահատական միջամտությունների իրականացումը: Փաստորեն, հակամարմինների ձևավորումը խոչընդոտում է վերքերի ռեզեներացիան և ռեպարացիան, առաջացնում միկրոցիրկուլյատոր խանգարումներ, խոչընդոտում մակարդուկի ձևավորումը, ինչպես նաև առաջացնում կրկնվող տևական արյունահոսություններ:

Նշված համեմատական վերլուծության մեջ (աղյուսակ 4) II խմբի հիվանդների մոտ հակամարմինների առկայությունը գրանցվում է 3.23% մոտ (2 դեպք), ինչը հիմնավորվում է հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով պրոֆիլակտիկ բուժման բացակայությամբ, և եղած պատրաստուկների բնույթով, այսինքն, Հայաստանում հեմոֆիլիայի բուժման համար կիրառվում են մարդկային պլազմայից պատրաստված պատրաստուկներ:

Հետազոտվող երկու խմբերում հակամարմինների առկայությունը և հոդերի ախտահարումն՝ ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի

Հիվանդության ծանրության աստիճան	I խումբ (n=111)			II խումբ (n=62)		
	հիվանդներ	հակամար- միններով	ախտա- հարված հոդերով	հիվանդներ	հակամար- միններով	ախտա- հարված հոդերով
ծանր (գործոնը 0-1%)	1 (0.9%)	0	0	4 (6.5%)	0	1 (25%)
միջին (գործոնը 1-5%)	26 (23.4%)	9 (34.6%)	25 (96.2%)	28 (45.2%)	0*	26 (92.9%)
թեթև (գործոնը 5-40%)	84 (75.7%)	13 (11.7%)	77 (91.7%)	30 (48.4%)	2 (3.23%)*	13 (43.3%)*

* - վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.001$)՝ համեմատած առաջին խմբի հետ

Հետազոտության արդյունքում (աղյուսակ 4) հակամարմիններ ձևավորվել են I խմբի հիվանդների մոտ՝ հիվանդության թեթև և միջին ծանրության դեպքում:

Մարդկային պլազմայից պատրաստված պատրաստուկներն օժտված են ցածր իմունագենությամբ, քանի որ իրենց մեջ ընդգրկում են նաև Վիլլերանդի գործոն, որը իմունասուպրեսիվ ազդեցություն ունի և կայունացնում է FVIII ակտիվությունը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկները պատրաստված են նորագույն տեխնոլոգիաներով՝ ոչ մարդկային պլազմայից, և օժտված են բարձր իմունագենությամբ [81, 82, 156]:

Պլազմայի կամ կրիոպրեցիպիտատի ներարկումներն առավելապես իմունագեն են հեմոֆիլիայով հիվանդների համար: Տարեկան մեկ հիվանդին միջինում ըստ անհրաժեշտության անհրաժեշտ է 10 000–12 000 ՄՄ հակահեմոֆիլային գործոն, հետևաբար, այդ պահանջը վերածելով պլազմայի կամ կրիոպրեցիպիտատի, կկազմի տարեկան 100-120 դոզա: Մարդկային օրգանիզմն ունակ չէ նման ծավալի իմունային հակամարմինների ընդունման՝

100–120 դոնորական թ.ս.պ.-ի հանդեպ հակամարմինների գրոհին (քիմերիզմ, հակամարմիններ, պրիոններ և այլն):

Հետազոտվող խմբերում դիտարկվել են բուժման ընթացքում զարգացող հոդային բարդությունները:

Ժամանակին հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անբավարարության պայմաններում բուժումն իրականացվել է միայն թ.ս.պ.-ով, որի արդյունավետությունն ավելի ցածր էր, որը հանգեցրել է լուրջ հոդային բարդությունների: Վերջին տարիներին հոդային միջամտություններն իրականացվել են հակահեմոֆիլային պատրաստուկների ներերակային ներարկումներով՝ իհարկե ոչ լիարժեք դեղաչափերով, սակայն նվազեցրել են հեմոֆիլային արթրոպատիաները:

Հեմոֆիլային արթրոզը դրսևորվում է աճառների կառուցվածքային ախտահարումներով, դեստրուկտիվ օստեոարթրոզներով: Դրանք հանգեցնում են օստեոպորոզի, հոդի ձևափոխման, ինչպես նաև կայուն կոնտրակտուրաների [151, 167]:

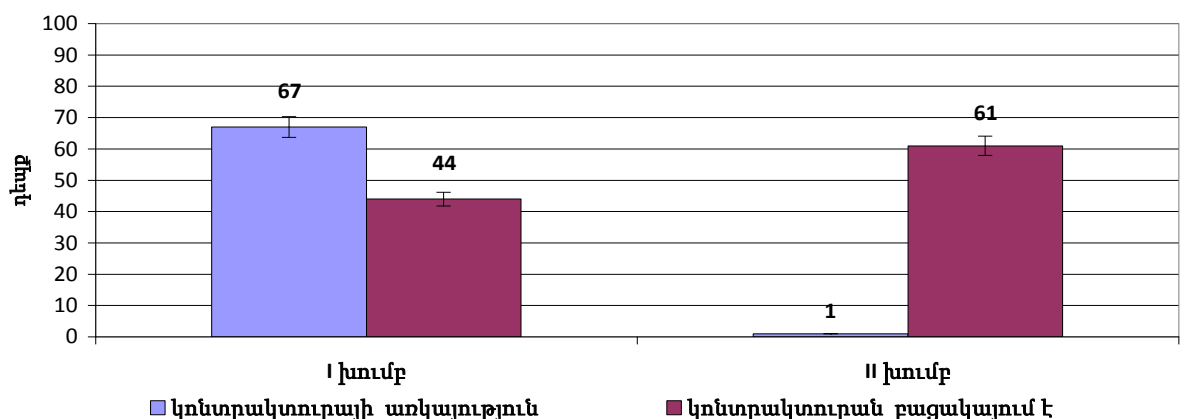
Ստացված տվյալների համաձայն՝ հետազոտվող խմբերում դիտարկվել են հոդային բարդությունների զարգացումն՝ ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի (աղյուսակ 4): Հետազոտության արդյունքների հիման վրա, անկախ հիվանդության ծանրության աստիճանից, բացահայտվել են հոդային ախտահարումները. I խմբի հիվանդների մոտ՝ 91.9%, II խմբի հիվանդների մոտ՝ 64.5% դեպքերում: Աղյուսակում բերված համեմատությունը ևս վկայում է թ.ս.պ.-ի կիրառման ժամանակ հոդային բարդությունների զարգացման բարձր ցուցանիշների մասին:

Հատկանշական է, որ հոդային ախտահարումներն առավել հաճախ են արձանագրվում հիվանդության միջին ծանրության դեպքում. հետազոտվող I խմբի հիվանդների մոտ այն կազմում է 96.2%, իսկ II խմբում՝ 92.9%: Հիվանդության թեթև ձևի դեպքում հոդային ախտահարումների հանդիպման հաճախականությունը գրեթե երկու անգամ բարձր է I խմբի հիվանդների մոտ՝ 91.7% և II խմբի մոտ՝ 43.3%: Դա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ

հակահեմոֆիլային պատրաստուկների կիրառումը ոչ միայն կանխում է հոդային արյունազեղումները, այլ նպաստում դրանց վաղ ներծծմանը, հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի վաղ վերականգնմանը:

Հեմոֆիլայով հիվանդ երեխան հոդային արյունահոսության դեպքում մեկ մասնաբաժին պատրաստուկի ներարկումից կարող է հաճախել դպրոց՝ առանց ցավային համախտանիշի և հոդի ֆունկցիոնալ խանգարման, այնինչ մեկ դեղաչափ թ.ս.պ.-ի ներարկումից հետո նույն երեխան 3-5 օր անց է կացնում անկողնում:

Հաշվի առնելով վերը նշված ինֆեկցիոն, իմունաբանական, հոդային բարդությունների համեմատությունը բուժման տարբեր տեսակների ժամանակ՝ աշխատանքում իրականացվել է նաև հետազոտվող խմբերում կոնտրակտուրաների ձևավորման վերլուծությունը: Հետազոտության արդյունքների հիման վրա բացահայտվել է հետևյալ օրինաչափությունը (գծապատկեր 15): I խմբի հիվանդների մոտ կոնտրակտուրաները կազմում են 67 դեպք (60.4%), II խմբի հիվանդների մոտ կոնտրակտուրա գրանցվել է 1 դեպքում (1.6%), այսինքն թ.ս.պ.-ի կիրառումը հանգեցրել է կոնտրակտուրաների ձևավորմանը: Մեր տվյալները համընկնում են համաշխարհային գիտական գրականությունում բերված տվյալների հետ [43, 48, 54]:



Գծապատկեր 15. Կոնտրակտուրայի առկայությունը հետազոտվող խմբերում

Ամփոփելով վերոնշյալը՝ հետազոտվող խմբերում իմունաբանական, ինֆեկցիոն, հոդային բարդությունների զարգացումը գերազանցում է I խմբի

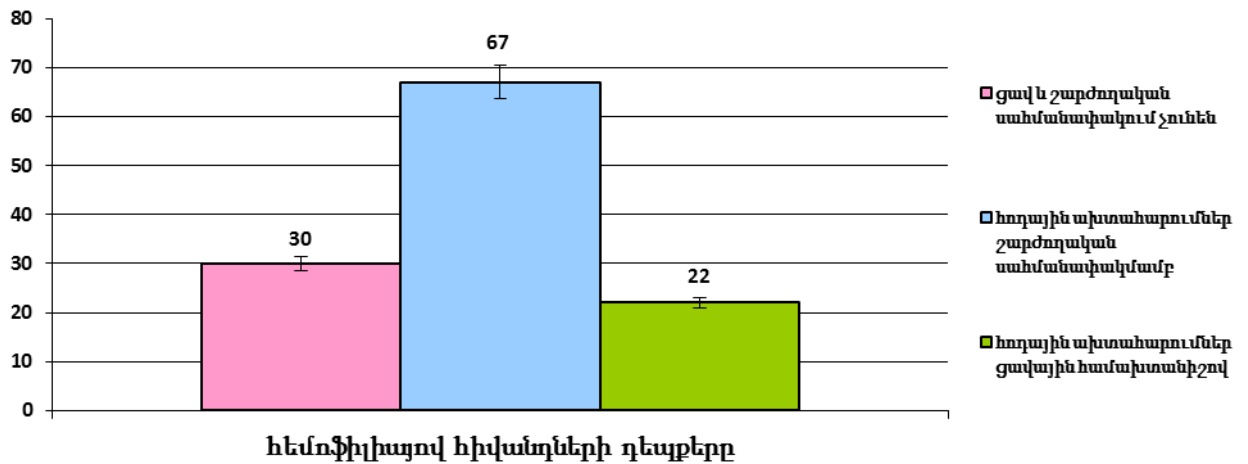
հիվանդների մոտ, ինչը համապատասխանում է միջազգային տվյալներին:

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ կարելի է փաստել, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների կիրառման դեպքում բացառվում են ինֆեկցիոն բարդությունները, ցածր տոկոս են կազմում իմունաբանական բարդությունները՝ հակամարմինների առաջացումը, ինչպես նաև հիվանդության թեթև ձևերի դեպքում ցածր տոկոս են կազմում հոդային բարդությունները:

3.2. Հեմոֆիլիայով հիվանդների հոդային ախտահարումների վերլուծությունը

Հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի իջեցման, իչպես նաև հաշմանդամության հիմնական պատճառը խոշոր հոդերի արթրոպատիան է: Հեմոֆիլիայի հեմոռագիկ դրսևորումների ավելի քան 70-80%-ը հեմարթրոզներն են [5, 24, 39, 60]: Կրկնվող հեմարթրոզներն առաջացնում են քրոնիկ սինովիտներ: Ահա թե ինչու է կարևորվում նորագույն, առավել արդյունավետ մեթոդների ներդրումը հեմոֆիլային արթրոպատիաների կանխարգելման և հաշմանդամության նվազեցման նպատակով:

Ատենախոսության մեջ դիտարկվող հեմոֆիլիաներով 173 հիվանդներից միայն 142-ն (82.1 %) ունեն ախտահարված հոդեր (զծապատկեր 6): Աշխատանքի այս հատվածում, որպես հիվանդության հոդային բարդությունների կլինիկական դրսևորում, հավաքագրված տվյալներից գնահատվել են շարժողական սահմանափակումները՝ մինչև 40°, և ախտահարված հոդերում ցավային համախտանիշի մշտական առկայությունը: Ստացված տվյալները վկայում են (զծապատկեր 16), որ հոդային ախտահարումներով հիվանդներից 47.2% (67 դեպք) մոտ առկա են շարժողական սահմանափակումներ (վերջույթներում տարածման կամ ծալման խանգարումներ, ռոտացիայի սահմանափակում), իսկ 15.5% մոտ (22 դեպք) գրանցվել է ցավային համախտանիշ:



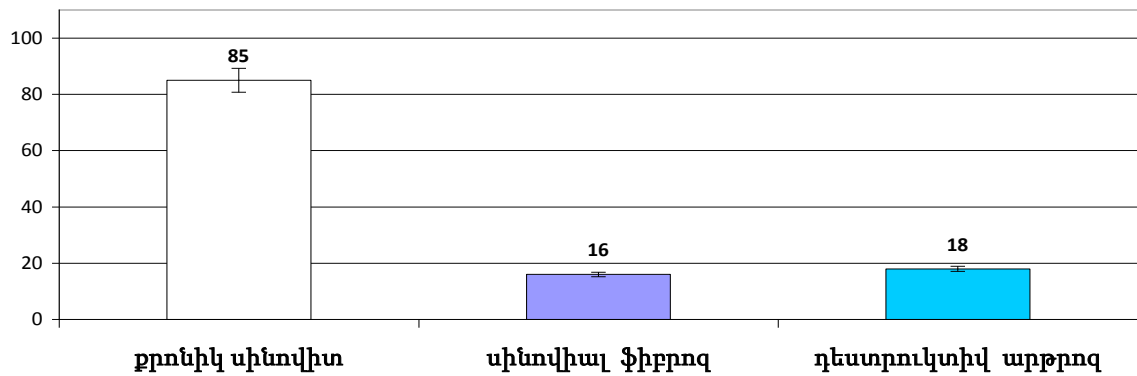
Գծապատկեր 16. Հոդային ախտահարումների գնահատականն՝ ըստ ախտահարված հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի և ցավային համախտանիշի (ընդամենը դեպք)

Ախտահարված հոդերով 142 հիվանդներից 35.8% մոտ (30 դեպք) բացակայում են ցավային համախտանիշը և հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակումները (գծապատկեր 16):

Նշված արդյունքները համապատասխանում են համաշխարհային գրականության տվյալներին [5, 43, 46, 60]: Հեմոֆիլիայով հիվանդների արթրոպատիաների գնահատման համար զարգացած երկրներում՝ որպես գործիքային ախտորոշման միջոցներ, կիրառվում են ՄՌՇ (մագնիսա-ռեզոնանսային շերտագրում՝ ՄՌՇ), ՈՒՁ և ռենտգեն հետազոտությունները: Մեր կողմից կիրառվել են հետազոտության նշված եղանակները: Դիտարկման արդյունքում գրանցվել են ինչպես քրոնիկ սինովիտներ, այնպես էլ ավելի լուրջ կառուցվածքային խանգարումներ:

Ելնելով գործիքային քննության արդյունքներից՝ հոդային արթրոպատիաներով հիվանդներից 119-ի մոտ գրանցվել են խոշոր հոդերի սինովիալ թաղանթի ախտահարումներ, ընդ որում՝ քրոնիկ սինովիտի ձևով 71.4% մոտ (85 դեպք), իսկ հիվանդների 13.4% մոտ (16 դեպք) գրանցվել է խոշոր հոդերի սինովիալ թաղանթի ֆիբրոզ (գծապատկեր 17): Հարկ է նշել, որ սինովիալ ֆիբրոզի ենթարկված հոդային ախտահարումները գրանցվել են հիվանդների այն խմբում, ովքեր կյանքի ընթացքում բուժվել են միայն թ.ս.պ.-ով և կազմում

են տարիքային բարձր խումբ՝ 41 և ավելին:



Գծապատկեր 17. Հեմոֆիլիայով հիվանդների սինովիալ թաղանթի ախտահարումները (ընդամենը դեպք)

Հետազոտության արդյունքում հիվանդների ընդհանուր թվի 15.1% (18 դեպք) մոտ ռենտգենաբանական հետազոտությամբ արձանագրվել են խոշոր հոդերի դեստրուկտիվ օստեոարթրոզներ, հոդը կազմող ոսկրերի կառուցվածքային ամբողջականության խանգարումներ (գծապատկեր 17):

Մեր կողմից կատարվել է հեմոֆիլիայով հիվանդների ախտահարված հոդերի քանակի և ուղեկցող հիվանդությունների վարակակրության միջև կապի վերլուծություն: Այդ համեմատությունն ի սկզբանե ենթադրում էր հոդային բարդությունների զարգացման բարձր հավանականություն՝ ուղեկցող հիվանդությունների կրության դեպքում՝ անկախ հեմոֆիլիայի ծանրության աստիճանից:

Ինչ վերաբերում է հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ ախտահարված հոդերի քանակի և հիվանդության ծանրության միջև կապի վերլուծությանը, ապա աշխատանքի ընթացքում այդ համեմատությունը ենթադրում էր, որ որքան ցածր է FVIII և FIX մակարդման գործոնների ակտիվությունը/քանակը արյան մեջ, այնքան ախտահարված հոդերի զարգացման ռիսկը բարձր է: Հետևաբար, հեմոֆիլիայի ծանրության աստիճանի և ախտահարված հոդերի միջև համեմատական վերլուծությունը պետք է վկայեր հիվանդության ծանր ձևերի ժամանակ արթրոպատիաների զարգացման բարձր հաճախականության մասին: Սակայն այս օրինաչափությունը վիճակագրորեն ոչ հավաստի էր, այդ իսկ

պատճառով նպատակահարմար չենք գտնում ներկայացնել ստացված տվյալները և ներառել արդյունքները եզրահանգման տեսքով:

Հայաստանում հեմոֆիլային արթրոպատիաների տարածվածության տվյալները անհրաժեշտություն են առաջացրել դրանց կանխարգելման և բուժման արդյունավետ եղանակներին ուղղված մեթոդների մշակմանը և ներդրմանը: Արթրոպատիաների ժամանակակից բուժման տարբերակների (կորտիկոստերոիդային թերապիա, քիմիական և վիրաբուժական սինովէկտոմիաներ) համեմատական վերլուծությունը հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ հանդիսացել է մեր հետագա հետազոտությունների նպատակ:

Հեմոֆիլիայով հիվանդների վիրահատական միջամտության կազմակերպման դեպքում նախապես ծրագրված հեմոստատիկ թերապիան իրականացվում է երեք փուլերով՝ վիրահատական, հետվիրահատական՝ կատաբոլիկ և անաբոլիկ փուլերում:

Հեմոսթազի լիարժեք ապահովումը կարևորվում է ինչպես վիրահատական միջամտության, այնպես էլ ատամի հեռացման կամ հոդային արթրոցենտեզի դեպքում: Կանխատեսվող խնդիրը կայանում է հետմանիպուլյացիոն միջամտություններից առաջացող արյունահոսական համախտանիշի մեջ: Ցանկացած միջամտությանը նախորդում է նախապես կազմակերպված արյունահոսության կանխարգելման սխեման:

Այդ սխեմայում հաշվի են առնվում հիվանդության ծանրության աստիճանը (անբավարար գործոնի ակտիվությունը/քանակը արյան մեջ), հակամարմինների առկայությունը, հեմոֆիլիայով հիվանդի քաշը, ակնկալվող միջամտության ծավալը և տեսակն ըստ տեղակայման՝ լորձաթաղանթային, խոռոչային, ոսկրային, փափուկ հյուսվածքային:

Ամփոփելով վերոշարադրյալը՝ հարկ է նշել, որ ցանկացած միջամտությունից առաջ և հետո կարևորվում է հեմոֆիլիայով հիվանդի հեմոստատիկ թերապիայի լիարժեք կազմակերպումը: Այդ դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակահեմոֆիլային թերապիայի տեսակը, տարվող թերապիայի հանդեպ հակամարմինների ի հայտ գալը, արյունահոսական և իմունաբանական

անկախատեսելի բարդությունների կանխարգելումը, այլընտրանքային հեմոստատիկ միջոցների կիրառումը:

3.3. Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման համեմատական վերլուծությունը

Խոշոր հոդերի արթրոպատիաները հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի իջեցման և հաշմանդամության հիմնական պատճառն են: Շուրջ 30 տարի է կիրառվում են կորտիկոստերոիդների պարաարտիկուլյար կամ ինտրաարտիկուլյար ներհոդային ներարկումները:

Վերոնշյալ մեթոդը հանդիսանալով արթրոպատիաների բուժման դասական եղանակ՝ առ այսօր արդյունավետության շնորհիվ ունի լայն կիրառում: Վերջին տարիներին հեմոֆիլիայի հոդային բարդությունների բուժումն իրականացվում է քիմիական և վիրաբուժական սինովեկտոմիաներով:

Դասական և ժամանակակից մեթոդների արդյունավետության գնահատականը դեռևս գտնվում է բժշկագիտության ոլորտների տարբեր մասնագետների ուշադրության կենտրոնում: Ընդունված դասական մեթոդի կիրառման փորձը և նոր մոտեցման փորձի պակասը, հեռավոր արդյունքների գնահատականը, կլինիկական մեծ փորձարկումների բացակայությունն առաջացրել են տարաձայնություններ արթրոպատիաների բուժման եղանակի ընտրության հարցում [5, 24, 31, 33, 46, 53, 57, 64, 67, 73]:

Հայտնի է, որ զարգացած երկրներում հեմոֆիլիայի բուժման համար կիրառում են «կանխարգելիչ մոդելը», որը կանխում է հոդային արյունազեղումները և հնարավորություն ստեղծում խուսափել արթրոպատիայից [52, 78, 107]: Մեր երկիրը դեռևս չի անցել այդ «կանխարգելիչ մոդելին», հետևաբար, հեմոֆիլային արթրոպատիաները գերակշռում են որպես հեմոֆիլիայի բարդություն, այս խնդիրը մեզ համար արդիական է և ուշադրության արժանի:

Հաշվի առնելով հոդային բարդությունների բուժման տարակարծիքությունը, նման հիվանդների վարման միասնական ալգորիթմի և կլինիկական չափորոշիչների բացակայությունը՝ նպատակահարմար էր ուսումնասիրել հեմոֆիլային

արթրոպատիաների հիմական բուժման եղանակների արդյունավետությունը մեր երկրում:

Ելնելով վերոհիշյալից, հողային բարդությունների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետության վերլուծության համար հետազոտվող 142 հիվանդներին բաժանել ենք 3 խմբի.

I խումբ՝ հողային արյունազեղումների բուժում միայն կորտիկոստերոիդներով ($n=56$ դեպք, 109 հոդ), հեմոֆիլիայով հիվանդներին որպես բուժման միջոց կիրառվել են ինտրաարտիկուլյար ստերոիդ հորմոններ;

II խումբ՝ քիմիական սինովէկտոմիա ($n=27$ դեպք, 46 հոդ), դրանք հեմոֆիլիայով այն հիվանդներն են, որոնց բուժման համար որպես քիմիական սկլերոզանտ ինտրաարտիկուլյար կիրառվել է ռիֆամպին;

III խումբ՝ վիրաբուժական սինովէկտոմիա ($n=10$ դեպք, 14 հոդ), որպես բուժման միջոց իրականացվել է վիրաբուժական միջամտություն:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ներհողային ներարկումների բուժման լիարժեք ցիկլը կազմում է շուրջ 6 ամիս, հետևաբար, դիտարկվող երեք խմբերում բուժման արդյունավետության մասին ամբողջական պատկերացում կազմելու համար հետազոտման արդյունքների գնահատումն իրականացվել է բուժումից 6, 12, 24 ամիսներ անց:

Ստացված տվյալների համաձայն (աղյուսակ 5) միայն I խմբի հիվանդների մոտ (ստերոիդային թերապիա) հետազոտման առաջին փուլում՝ 6 ամիս անց, գրանցվել են հողային արյունազեղումների սրացումներ 20% դեպքերում (22 հոդ): Հարկ է նշել, որ այս խմբի հիվանդների պարաարտիկուլյար կամ ինտրաարտիկուլյար ներարկման ժամանակ մկանային կամ կապանային վնասումներ, երկրորդային ինֆեկցիայի զարգացման բարդություններ չեն գրանցվել: Հետազոտության երկրորդ (12 ամիս անց) և երրորդ (24 ամիս անց) փուլերում I խմբի հիվանդների մոտ սրացումները գրանցվել են, համապատասխանաբար՝ 62.5% և 100% դեպքերում:

**Բուժման արդյունավետության գնահատականը ըստ հոդային
արյունազեղումների սրացման**

Հետազոտվող խմբեր	Բուժման արդյունավետության գնահատականն՝ ըստ հետազոտման ժամանակահատվածի		
	6 ամիս	12 ամիս	24 ամիս
I խումբ (n = 56 դեպք, 109 հոդ)	11 (20%) դեպք, 22 (24%) հոդ	35 (62.5%) դեպք, 87 (80%) հոդ	56 (100%) դեպք, 109 (100%) հոդ
II խումբ (n = 27 դեպք, 46 հոդ)	0*	1 (3.7%)* դեպք, 1 (2.2%)* հոդ	3 (11.1%)* դեպք, 4 (8.7%)* հոդ
III խումբ (n = 10 դեպք, 14 հոդ)	0*	0	2 (20%)* դեպք, 4 (28.6%)* հոդ

* - վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.001$) համեմատած առաջին խմբի հետ

Այսինքն, կորտիկոստերոիդների ներհոդային ներարկումներից հոդային արյունազեղումների հաճախականությունը չի փոփոխվում և արդյունավետությունը ցածր է՝ ի տարբերություն սինովէկտոմիաների (քիմիական, վիրաբուժական):

Հետազոտվող II խմբի հիվանդների մոտ սրացումները գրանցվել են հետազոտման երկրորդ (12 ամիս անց) և երրորդ փուլերում (24 ամիս անց)՝ համապատասխանաբար՝ 3.7% և 11.1% դեպքերում (1 հոդ (2.2%) և 4 հոդ (8.7%)): Ինչ վերաբերում է III խմբի հիվանդներին, ապա հոդային արյունազեղումների սրացումներն այստեղ գրանցվել են միայն հետազոտման երրորդ փուլում (12 ամիս անց)՝ 20% դեպքերում (4 հոդ (28.6%)): Աղյուսակի տվյալներից ելնելով՝ կարելի է եզրակացնել, որ հոդային արյունազեղումների սրացումների առումով առավել արդյունավետ բուժման եղանակ է համարվում քիմիական սինովէկտոմիան (հետազոտվող II խումբ), որի դեպքում սրացումները զարգացել են միայն 11.1% դեպքերում, բուժումից 24 ամիս անց: Միջազգային տվյալների համաձայն՝ քիմիական սկլերոզանտի ներհոդային ներարկումները հրահրում են կրկնվող արյունազեղումներ և հետագայում առաջացնում ուշացած սրացումներ [5, 29,

58, 76]:

Նշված II խմբի հիվանդների մոտ ցածր տոկոս էր կազմում բուժման ընթացքում կրկնվող հեմարթրոզները, քանի որ մեթոդի իրականացման ժամանակ հոդը լվացվել է 0.5%-ոց 10մլ կապրոնաթթվի լուծույթով, ինչն էլ ապահովել է տեղային հակաֆիբրինոլիտիկ և հեմոստատիկ արդյունքը և կանխել սինովիումի քիմիական այրվածքից սպասվող կրկնվող հոդային արյունազեղումը: Բուժման ընթացքում հեմարթրոզների նոր դեպքերը հիմնականում աննշան են եղել և կարիք չի եղել ընդհատելու քիմիական սինովէկտոմիայի կուրսը:

Քիմիական սինովէկտոմիայով բուժման ընթացքում, քիմիական այրվածքից զարգացած արյունազեղումների ներծծման համար տարվել է 2-4-օրյա հեմոստատիկ թերապիա՝ հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով (50 միավոր/կգ քաշին), ինչի հետևանքով հեմարթրոզը հետ է զարգացել:

Ինչպես վկայում են գրականության տվյալները և կլինիկական փորձը, հեմոֆիլային արթրոպատիաները ուղեկցվում են ցավային համախտանիշով և հոդի շարժումների՝ ծալման կամ տարածման, խանգարումներով, որոնք էլ համարվում են հիվանդների կյանքի որակի ցուցանիշների իջեցման կարևոր պայման [43, 64, 79, 83, 96]:

Հետևաբար, մեր հետազոտության տվյալներում նշված ցուցանիշները գնահատվել են ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ հետազոտման երկու խմբերում: Այսինքն՝ հեմոֆիլիայի հոդային բարդություններով հիվանդների մոտ գնահատվել են ցավային համախտանիշը և հոդի ֆունկցիոնալ վիճակը բուժումից առաջ և հետո: Ստացված տվյալները վկայում են, որ հետազոտվող երեք խմբերում մինչ բուժումը առկա են եղել ցավային համախտանիշի բարձր ցուցանիշներ (աղյուսակ 6): Մասնավորապես, III խմբում բուժումից հետո ցավային համախտանիշը նվազել է 60%-ով: Դա բացատրվում է նրանով, որ III խմբի հիվանդների մոտ վիրաբուժական սինովէկտոմիայի ժամանակ հեռացվում է ցավազգաց ռեցեպտորներով հարուստ սինովիալ թաղանթը: Վերջիններս սուր և քրոնիկ ցավերի պատճառ են համարվում:

Բուժման արդյունավետության գնահատականն՝ ըստ ցավային համախտանիշի

Հետազոտվող խմբեր	Բուժման արդյունավետության գնահատականն՝ ըստ հետազոտման ժամանակահատվածի	
	մինչ բուժումը	բուժումից հետո
I խումբ (n = 56)	37 (66.1%)	17 (30.4%)
II խումբ (n = 27)	26 (96.3%)	15 (55.6%)*
III խումբ (n = 10)	10 (100%)	4 (40%)**

* - վիճակագրորեն հավասարի է ($p < 0.001$)

** - վիճակագրորեն հավասարի է ($p < 0.02$) համեմատած առաջին խմբի հետ

I խմբի հիվանդների մոտ կիրառվող կորտիկոստերոիդը՝ դիպրոսպանը, ունի հակաբորբոքային և ցավազրկող ազդեցություն՝ ի հաշիվ բորբոքման մեդիատորների ընկճման և պրոստագլանդինների սինթեզի կանխման: Դիպրոսպանը, լինելով բետամետազոնի դիպրոպիոնատ, ավելի երկարատև արսորբցիա ունի և այս դեպքում ցավազրկող ազդեցությունը դարձնում է տևական: Ահա թե ինչու բուժումից հետո այս խմբի հիվանդների մոտ ցավային համախտանիշի ամենից ցածր ցուցանիշն է գրանցվել՝ 30.4% դեպքերում (աղյուսակ 6): Հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակումների գնահատման նպատակով՝ օգտվել ենք հոդերի առողջության գնահատման սանդղակից, համաձայն որի մեր կողմից գնահատվող ծնկային և արմնկային հոդերի համար որպես ֆունկցիայի խանգարման չափանիշ ընտրվել է հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակման II աստիճանը, երբ շարժումների ամպլիտուդան սահմանափակվում է մինչև 40° [187]: Ստացված տվյալները վկայում են, որ մինչ բուժումը հետազոտվող երեք խմբերում առկա են հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակման բարձր ցուցանիշներ՝ շուրջ 40° ամպլիտուդայով (աղյուսակ 7):

**Բուժման արդյունավետության գնահատականն՝
ըստ հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակումների**

Հետազոտվող խմբեր	Բուժման արդյունավետության գնահատականն՝ ըստ հետազոտման ժամանակահատվածի	
	մինչ բուժումը գրանցվում է սահմանափակում 40°-ով	բուժումից հետո սահմանա- փակման վերականգնում
I խումբ (n = 56)	34 (60.7%)	17 (30.4%)
II խումբ (n = 27)	25 (92.6%)*	18 (66.7%)*
III խումբ (n = 10)	8 (80%)*	4 (40%)**

* - վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.001$)

** - վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.02$) համեմատած առաջին խմբի հետ

Հետազոտության ընթացքում տարված բուժումից հետո նկատելի նվազել են հոդերում սահմանափակումները և վերականգնվել է տարածման և ծալման ամպլիտուդան. մասնավորապես, II խմբում՝ 66.7%, III խմբում՝ 40%, իսկ I խմբում՝ 30.4% դեպքերում:

Դա բացատրվում է նրանով, որ II խմբի հիվանդների մոտ քիմիական սինովէկտոմիայի կիրառման ժամանակ հոդի ամբողջականությունը չի խախտվել, հոդը կազմող կապանային համակարգը չի վնասվել: Քիմիական սինովէկտոմիայի արդյունավետությունը բարձր է նաև ի հաշիվ ֆիզիոթերապիայի (էլեկտրաֆորեզ, բարձր հաճախականության ուլտրաձայնային բուժում, հիդրոթերապիա), ինչպես նաև վերականգնողական թերապիայի կիրառման:

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ կարելի է փաստել, որ քիմիական սինովէկտոմիան համարվում է հոդային արյունազեղումների առավել արդյունավետ բուժման եղանակ, քանի որ այս միջամտությունը կազմակերպվում է ամբուլատոր պայմաններում, գործնականում առավելագույնս հեշտ է և ոչ ինվազիվ: Քիմիական սինովէկտոմիայի համար չի պահանջում հակահեմոֆիլային

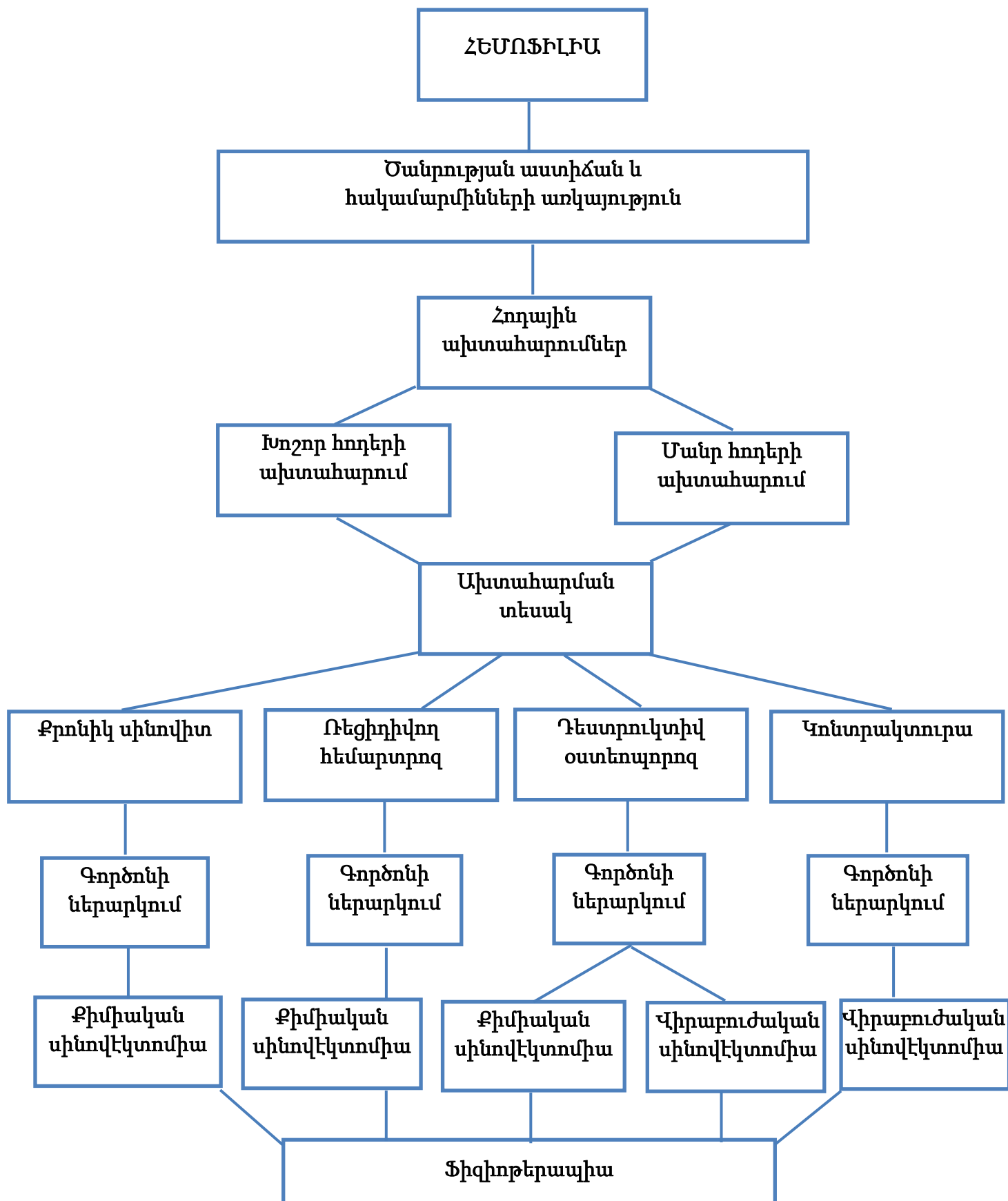
պատրաստուկների մեծ դեղաչափեր, ինչը և պայմանավորում է մեթոդի տնտեսական արդյունավետությունը:

Որպես օրենք հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ ներհոդային պունկցիան սպառնում է արյունահոսությամբ, հետևաբար, այն անհնար էր իրականացնել առանց հակահեմոֆիլային FVIII կամ FIX գործոնի պատրաստուկների ֆոնի վրա՝ նախապես ներերակային ներարկմամբ 50 միավոր/կգ քաշին:

Ինհիբիտորային հեմոֆիլիաների դեպքում վտանգ են ներկայացնում ներհոդային և վիրահատական միջամտությունները, նման դեպքում արյունազեղումները և արյունահոսությունները կանխվում են հակահեմոֆիլային պատրաստուկների բարձր դեղաչափերով: Հետազոտության ընթացքում ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդներին առավել նպատակահարմար ենք գտել անցկացնել քիմիական սինովէկտոմիա: Վերջինս ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդների համար առավել կիրառելի է՝ հաշվի առնելով բարդությունների առաջացման ցածր հավանականությունը, անվտանգ միջամտությունը և, ի վերջո, հոդի ամբողջականության պահպանումը: Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդների մոտ ներհոդային միջամտությունը արյունահոսական բարդություններ չի առաջացրել:

Հետազոտության շրջանակներում ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով 4 հիվանդների՝ մինչև 18 տարեկան, կատարվել է քիմիական սինովէկտոմիա (ընդհանուր թվով 7 հոդ), չափահասների մոտ հակամարմիններ չեն գրանցվել: Նշված 4 հիվանդների մոտ բուժումից հետո հոդային արյունազեղումների սրացումներ չեն գրանցվել, զգալիորեն նվազել է ցավային համախտանիշը և բարեփոխվել է հոդի ֆունկցիոնալ վիճակը:

Ամփոփելով ստացված տվյալները՝ մեր կողմից մշակվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ալգորիթմ (Հավելված 1):



Գծապատկեր 18. Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ալգորիթմը

ԳԼՈՒԽ 4

**ՀԵՄՈՖԻԼԱՅԻՆ ԱՐԹՐՈՂԱՏԻԱՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԻ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ
ԿՅԱՆՔԻ ՈՐԱԿԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐՈՎ**

Ապացուցողական բժշկության կարևորագույն սկզբունքը բուժման արդյունքներն են: Ընդ որում, բուժման արդյունք է համարվում ոչ միայն ապրելիությունը, այլ նաև հիվանդների կյանքի որակը: Վերջին տասնամյակում հիվանդների ապրելիությունը և կյանքի որակի ցուցանիշները գործնականում համարվում են բուժման արդյունավետության հիմնական գնահատականը [19, 44]:

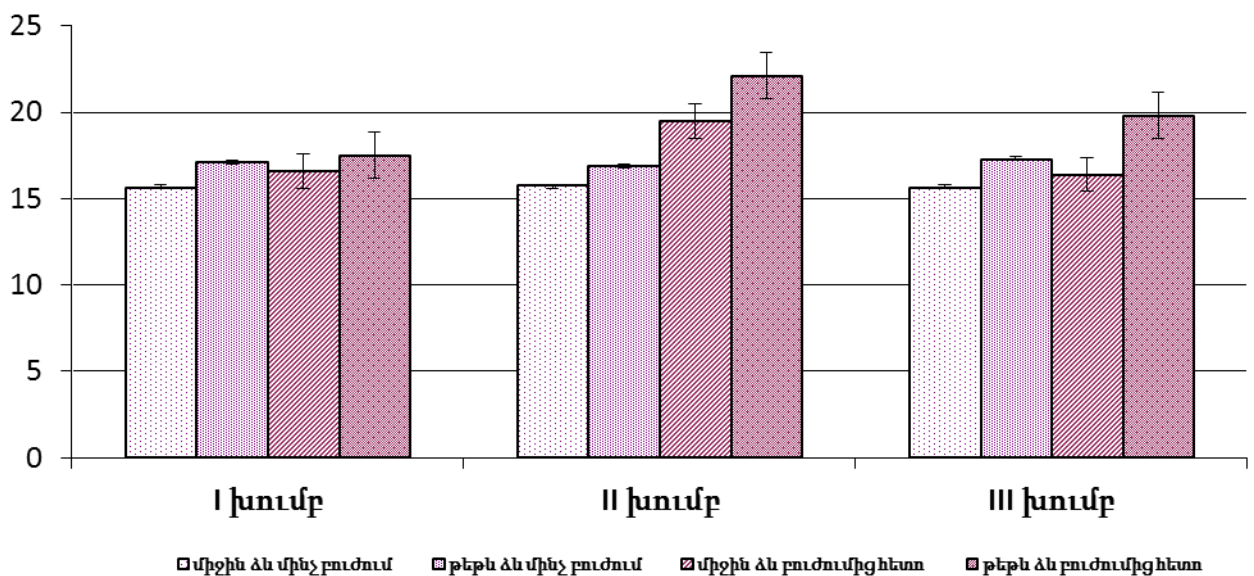
Համաշխարհային գիտական գրականության մեջ սակավաթիվ են հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման եղանակների վերլուծությունը՝ կյանքի որակի ցուցանիշների ուսումնասիրությանը զուգահեռ [159]: Այդ իսկ պատճառով մեր աշխատանքի այս հատվածում ուսումնասիրել ենք հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետությունը կյանքի որակի ցուցանիշներով՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ կլինիկական հետազոտություններում կիրառվող կյանքի որակի հարցաշարերը մշակված են մեծահասակների համար, երեխաների կյանքի որակը գնահատվում է՝ ելնելով ծնողների պատասխաններից: Անշուշտ, այդ գնահատականը կրում է որոշակի սուբյեկտիվ մոտեցում, այդ իսկ պատճառով մեր հետազոտության այս փուլում հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տեսակների կյանքի որակի ցուցանիշները գնահատելիս՝ խմբերում նախատեսել էինք ընդգրկել միայն 8 տարեկանից բարձր անձանց, սակայն պարզվեց, որ հետազոտվող ավելի փոքր տարիքային խմբերի երեխաներն ի սկզբանե ընդգրկված չէին հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման եղանակների գնահատման խմբերում, հետևապես պահպանեցին իրենց քանակական կազմը:

Ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի՝ հետազոտվող երեք խմբերում հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ. I խումբ (n=55)՝ 1 դեպք հիվանդության

ծանր ձև (1.81%), 35 դեպք՝ միջին ծանրության (63.6%) և 19 դեպք՝ թեթև ձև (34.5%); II խումբ (n=27) միջին ծանրության՝ 17 դեպք (63%) և թեթև ձև՝ 10 դեպք (37%); III խումբ (n=10) հիվանդության միջին ծանրության՝ 8 դեպք (80%) և թեթև ձև՝ 2 դեպք (20%): Համեմատական պատկերի նմանության համար I խմբի 1 դեպքը հիվանդության ծանր աստիճանով չենք ընդգրկել հետազոտությունների այս հատվածում:

Կյանքի որակի ցուցանիշները գնահատվեցին Hemofilia-QoL հարցաշարի օգնությամբ [73, 170, 178]: Հետազոտության առաջին փուլում գնահատվել են հետազոտվողների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները՝ ներառյալ աշխատունակությունը և կենսուրախությունը:



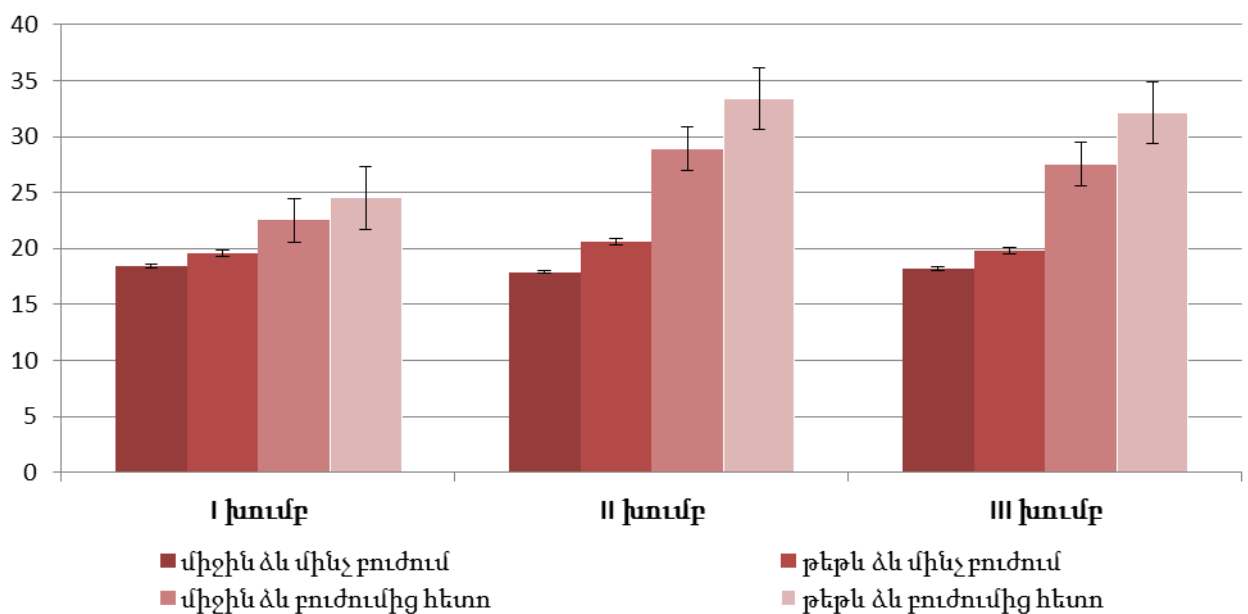
Գծապատկեր 19. Ֆունկցիոնալ ակտիվությունը՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և կիրառվող բուժումից

Ինչպես երևում է գծապատկեր 19-ից, մինչ բուժումը հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները՝ ըստ կյանքի որակի հարցաշարի, հետազոտվող բոլոր խմբերում աննշան ($p > 0.05$) ցածր էին հիվանդության միջին ծանրության աստիճանի ժամանակ (15.6 ± 0.02 , 15.8 ± 0.03 , 15.6 ± 0.04 , համապատասխանաբար՝ I, II և III խմբերում), հիվանդության թեթև ձևի ժամանակ՝ բոլոր երեք խմբերում (17.1 ± 0.03 , 16.9 ± 0.02 , 17.3 ± 0.01):

Ինչ վերաբերում է բուժումից հետո ստացված տվյալների, ապա պատկերը այլ էր, արթրոպատիաների բուժման եղանակների հետևանքով հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները աճել են:

Առավել զգալի փոփոխության են ենթարկվել II խմբի հիվանդների ցուցանիշները, որոնց կատարվել է քիմիական սինովէկտոմիա: Հիվանդության միջին ծանրության դեպքում մինչ բուժումը արդյունքները հետևյալն էին՝ 15.8 ± 0.03 , բուժումից հետո՝ 19.5 ± 0.02 : Հիվանդության թեթև ձևի դեպքում գրանցվել է հետևյալ պատկերը. մինչ բուժումը՝ 16.9 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 22.1 ± 0.03 :

Հիվանդների ֆիզիկական ակտիվությունը գնահատվել է հետևյալ գործոններով՝ էներգիայի բացակայություն, հոգնածություն, թուլություն, քնկոտության աստիճանը, կենսունակությունը և ֆիզիկական ուժն ու տոկոսությունը, զգալի ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ունակությունը:



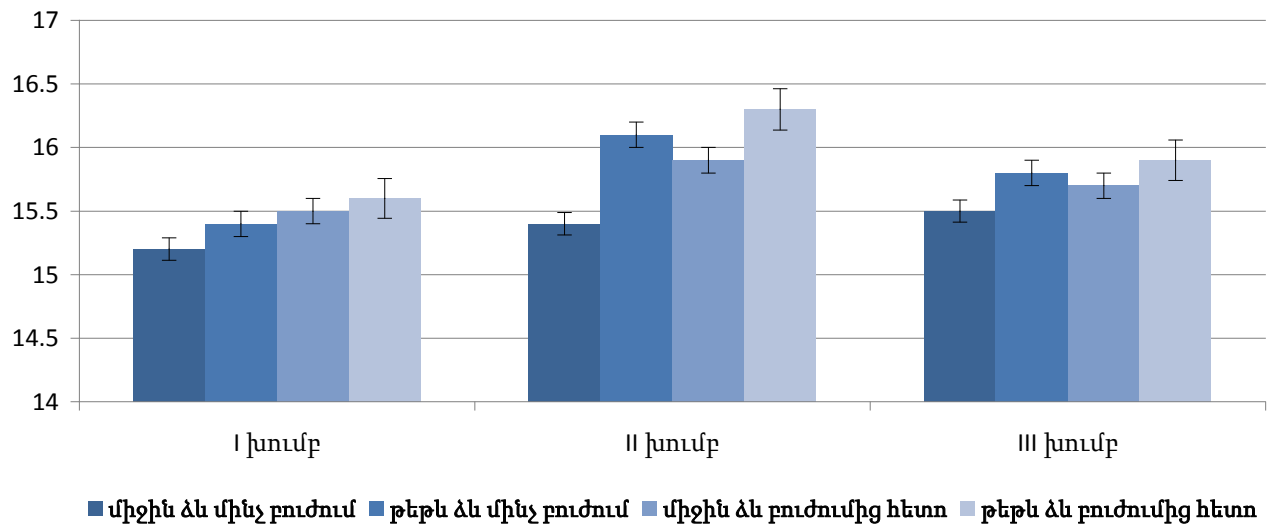
Գծապատկեր 20. Ֆիզիկական ակտիվությունը՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և կիրառվող բուժումից

Մինչև բուժման իրականացումը՝ հոգնածությունից, քնկոտությունից գանգատվում էին հետազոտվող հիվանդների մեծամասնությունը, սակայն ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների կտրուկ լավացում (ցուցանիշների բարձրացում) նկատվում էր միայն II և III խմբերի հիվանդների մոտ ($p < 0.001$):

Ստացված տվյալների համաձայն (գծապատկեր 20)՝ II խմբի հիվանդների մոտ մինչ բուժումը արձանագրվել են ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների հետևյալ գումարային արժեքները. հիվանդության միջին ծանրության դեպքում 17.9 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 28.9 ± 0.02 , հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ մինչ բուժում՝ 20.6 ± 0.03 և բուժումից հետո՝ 33.4 ± 0.02 : III խմբի հիվանդների մոտ պատկերը հետևյալն էր՝ մինչ բուժում հիվանդության միջին ծանրության դեպքում՝ 18.2 ± 0.03 և բուժումից հետո՝ 27.5 ± 0.01 , հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ մինչ բուժում՝ 19.8 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 32.1 ± 0.04 : Այս դեպքում ևս ակնառու է քիմիական սինովէկտոմիայի արդյունավետությունը: Ցուցանիշների լավացումն ավելի նկատելի է հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ ($p < 0.001$): Հատկանշական է, որ ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների դրական տեղաշարժերն այս երկու խմբերի մոտ համընկնում էին նաև կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

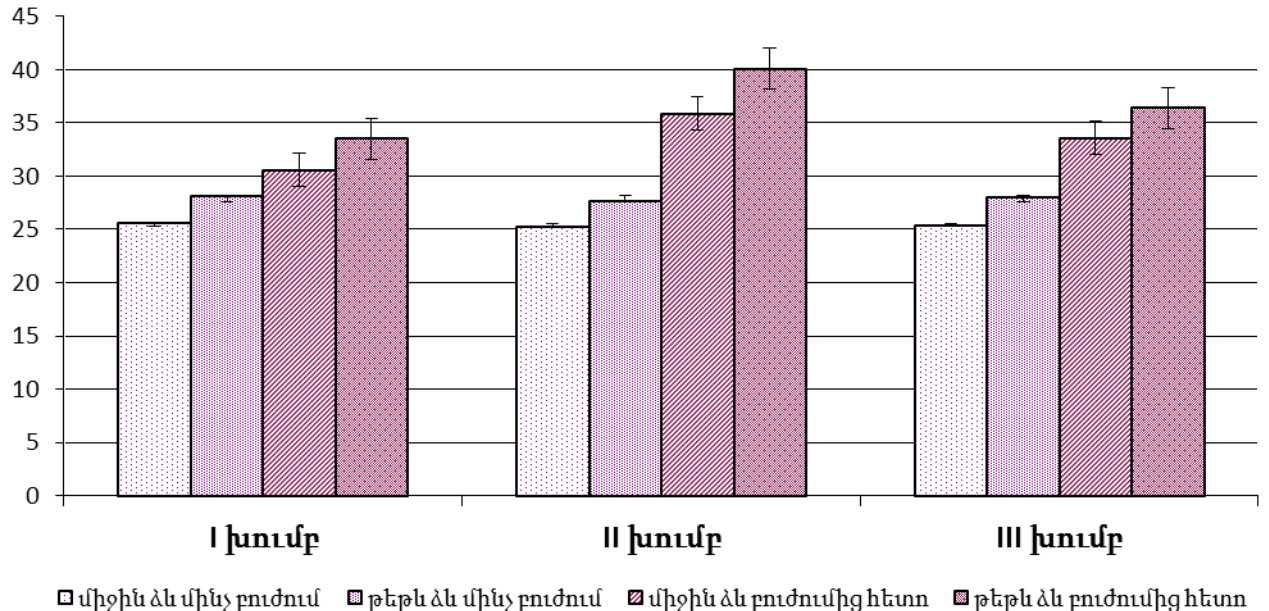
Աշխատանքի հաջորդ փուլում վերլուծման են ենթարկվել հետազոտվողների սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության հարցերը, այսինքն՝ միջանձնային և սոցիալական կապերը: Այս պարագայում գնահատվել են մտերիմների և ընկերների հետ հարաբերությունների փոփոխությունները, հանդիպումների սահմանափակումները, անհանդուրժողականությունը, մենակ մնալու ցանկությունը: Ստացված տվյալների համաձայն՝ կիրառվող բուժումը չի բերել վիճակագրորեն հավաստի սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության ցուցանիշների փոփոխությունների (գծապատկեր 21):

Հիվանդների հոքեբանական բարեկեցությունը գնահատվել է հետևյալ գործոններով՝ ընկճվածության զգացում, վիատություն, ճնշվածություն, անհանգստություն, նյարդայնություն, անձնական կյանքի և սեփական արտաքինի հանդեպ դժգոհություն, ցրվածություն, կենտրոնանալու անկարողություն, էմոցիոնալ անկայունություն:



Գծապատկեր 21. Սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության ցուցանիշները՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և կիրառվող բուժումից

Հետազոտվող բոլոր հիվանդները՝ անկախ խմբից և հիվանդության ծանրության աստիճանից, գանգատվում էին ճնշվածությունից, ընկճվածությունից և վիատությունից (գծապատկեր 22):

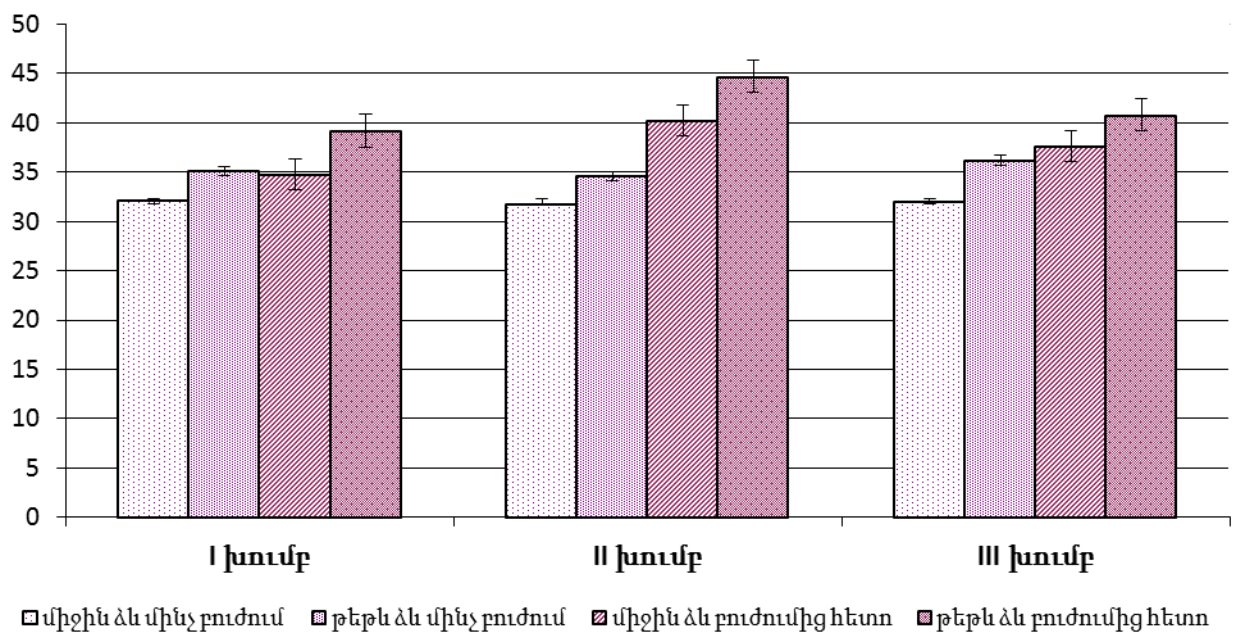


Գծապատկեր 22. Հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշները՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և կիրառվող բուժումից

Հետազոտության ընթացքում ցուցանիշների լավացումը ևս ակնառու է հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ ($p < 0.001$):

Հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշների դրական դինամիկան բուժման տարբեր եղանակների ժամանակ թույլ է տալիս եզրակացնել, որ հեմոֆիլիայի հոգային բարդությունների և, մասնավորապես, հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ժամանակ նույնիսկ չնչին դինամիկան նպաստում է հիվանդների հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշների լավացմանը:

Հիվանդների առողջության ինքնագնահատականը բնութագրում են հետևյալ գործոնները՝ քուն, ստամոքս-աղիքային համակարգի վիճակ, տեսողություն, հիշողություն և ընդհանուր առողջությունը: Ստացված տվյալների համաձայն (գծապատկեր 23)՝ մինչ բուժումը քնի և այլ առողջական խնդիրներ գրանցվել են բոլոր խմբերի հիվանդների մոտ: Հատկանշական է, որ բուժումից հետո I և III խմբերի հիվանդների մոտ այս ցուցանիշները համեմատաբար կայուն էին, գրանցվել է միայն ($p < 0.2$) ցուցանիշների աճ, ինչն անկասկած կարող էր ազդել այս հիվանդների կյանքի որակի վրա:

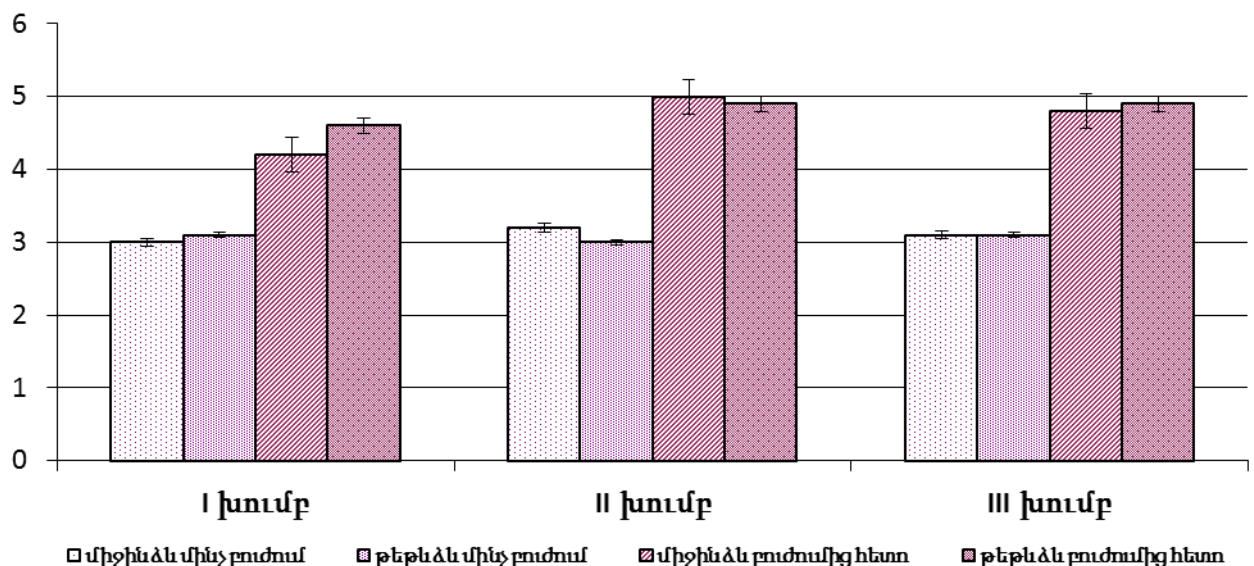


Գծապատկեր 23. Ընդհանուր առողջության ինքնագնահատման ցուցանիշները՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից և կիրառվող բուժումից

Ուշադրության արժանի էր միայն քիմիական սինովեկտոմիայով հիվանդների ընդհանուր առողջության ինքնագնահատականը, ինչը բուժումից հետո կրել է զգալի փոփոխություններ: Ստացված տվյալների համաձայն (գծապատկեր

23)՝ II խմբի հիվանդների մոտ արձանագրվել են հետևյալ արժեքները. մինչ բուժում միջին ծանրության դեպքում՝ 31.8 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 40.2 ± 0.03 , մինչ բուժում հիվանդության թեթև ձևի ժամանակ՝ 34.6 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 44.7 ± 0.02 :

Հետազոտության ընթացքում կիրառվող բուժօգնության գնահատման հատվածում, ինչն իր մեջ ներառում էր շփումը բուժող բժշկի, բուժանձնակազմի հետ, կլինիկայի պայմանները, բուժօգնության մատչելիությունը, հիվանդների մեծամասնությունը միակարծիք էին (գծապատկեր 24): Մինչ բուժումը և բուժումից հետո հիվանդները դրական էին գնահատում շփումը բուժող բժշկի և բուժանձնակազմի հետ՝ օգտվելով բարձր միավորներից: Ցածր էին գնահատել կլինիկայի պայմանները (նկատի ունենալով վերանորոգման գործընթացը), սակայն այդ ցուցանիշները մնում էին կայուն նաև բուժումից հետո:



Գծապատկեր 24. Բուժօգնության գնահատման ցուցանիշները

Այս հատվածում առավել ցայտուն տարբերություն նշմարվում էր հիվանդության ծանրության տարբեր աստիճանների հիվանդների պատասխանների միջև: Ստացված տվյալները հետևյալն էին. I խմբի մոտ միջին ծանրության դեպքում մինչ բուժում՝ 3.0 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 4.2 ± 0.01 , թեթև ձևի դեպքում մինչ բուժում՝ 3.1 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 4.6 ± 0.01 : II խմբի մոտ մինչ բուժում միջին ծանրության դեպքում՝ 3.2 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 5.0 ± 0.02 ,

թեթև ձևի դեպքում մինչ բուժում՝ 3.0 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 4.9 ± 0.01 : III խմբի հիվանդների մոտ պատկերն այլ էր. մինչ բուժում միջին ծանրության դեպքում՝ 3.1 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 4.8 ± 0.02 , մինչ բուժում հիվանդության թեթև ձևի դեպքում՝ 3.1 ± 0.03 և բուժումից հետո՝ 4.9 ± 0.02 :

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ կարելի է փաստել, որ հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժումը քիմիական սինովէկտոմիայի միջոցով նպաստում է հիվանդների կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների դրական տեղաշարժին, ինչը թույլ է տալիս բարելավել նրանց կյանքի որակը:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն՝ հեմոֆիլիայի բուժումն իրականացվում է հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով, այնինչ նախկինում կատարվում էր միմիայն թ.ս.պ.-ով կամ կրիոպրեցիպիտատով: Ներկայումս թարմ սառեցված պլազման կիրառվում է որպես այլընտրանքային միջոց միայն այն երկրներում, որտեղ բացակայում կամ չեն բավականացնում հակահեմոֆիլային պատրաստուկները [64, 82, 110]:

Ներկայումս Հայաստանում հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անբավարարության պայմաններում արյունաբանները ստիպված են լինում գործնականում հեմոֆիլիայի արյունահոսական բարդությունների բուժումը կազմակերպել թ.ս.պ.-ով կամ կրիոպրեցիպիտատով, սակայն այդ մոտեցումը սպառնում է ինֆեկցիոն, իմունաբանական և հոդային բարդություններով:

Հետևաբար, աշխատանքի առաջին հատվածում կատարել ենք հոդային և ոչ հոդային բարդությունների զարգացման վերլուծություն՝ կախված կիրառվող հակահեմոֆիլային հեմոստատիկ թերապիայից (հակահեմոֆիլային թերապիա և թ.ս.պ.-ի կիրառում):

Ուսումնասիրության առարկա են հանդիսացել Արյունաբանական կենտրոնում դիսպանսեր հսկողության տակ գտնվող 173 հիվանդներ (հեմոֆիլիա A՝ 90.2%, հեմոֆիլիա B՝ 6.4%, հեմոֆիլիա C՝ 1.2%, հեմոֆիլիա A և B զուգակցված առկայություն՝ 1.1%): Հետազոտվող հիվանդների շուրջ 54% ունեն հիվանդության սպորադիկ ձևը (հեմոֆիլիան ընտանիքում հայտնաբերվել է միայն տվյալ արական պտղի մոտ), 45%-ի մոտ հեմոֆիլիայի փոխանցման ճանապարհը ժառանգական բնույթ է կրում (մայրերից որդիներին):

Բուժման երկու մոտեցումները գնահատելու նպատակով՝ հիվանդները բաշխվել են երկու խմբերի: I խումբում հիվանդները կյանքի ընթացքում բուժվել են թ.ս.պ./կրիոպրեցիպիտատով (n=111), իսկ II խմբում հիվանդները ստացել են միայն հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ (n=62): Այդ խմբերն ուսումնասիրվել են ըստ ինֆեկցիոն, իմունաբանական, հոդային բարդությունների զարգացման:

Մինչ պատրաստուկների կիրառումը՝ արյունահոսությունները բուժվել են

կրիոպրեցիպիտատով կամ թ.ս.պ.-ով, որոնք նախկինում վիրուսային ինակտիվացման չեն ենթարկվել և հիվանդների մեծամասնությունը ձեռք են բերել վիրուսային ինֆեկցիաներ: Ստացված տվյալների համաձայն՝ ինֆեկցիոն բարդություններ գրանցվել են միայն թ.ս.պ.-ով բուժված հիվանդների մոտ, այն էլ՝ միայն հեմոֆիլիա A-ի դեպքում, քանի որ հեմոֆիլիաներ B և C-ի արյունահոսական դրվագները քիչ են, իսկ դիմելիությունը՝ ցածր: Հետազոտված I խմբի հիվանդներից 71-ի (64%) մոտ արձանագրվել են հետևյալ ինֆեկցիոն բարդությունները. հեպատիտ C՝ 56 դեպք (HCV՝ 50.5%), հեպատիտ B՝ 8 դեպքում (7.2%), հեպատիտ B և C զուգակցված կրությունը՝ 6 դեպքում (5.4%), իսկ 1 (1,16%) հիվանդի մոտ՝ HIV:

Հեպատիտները նպաստում են լյարդում մակարդման գործոնների սինթեզի խանգարմանը և արյունահոսական բարդությունների զարգացմանը, հեմոֆիլիայի պարագայում մակարդուկի ձևավորումն առավել խանգարված է [71, 97]: Հետազոտության շրջանակներում վարակակրությունն առավել հաճախ հանդիպում է հիվանդության միջին (96.2%) և թեթև (54.8%) աստիճանների դեպքում, որոնց մոտ հաճախ են արյունահոսական դրվագները:

Կիրառվող թերապիայի տեսակը, մասնավորապես՝ հակահեմոֆիլային ռեկոմբինանտ պատրաստուկը, կարող է հանգեցնել իմունաբանական բարդությունների: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկը սպիտակուցային բնույթի նյութ է, այդ պատրաստուկների կամ կիրառվող պլազմայի սպիտակուցների նկատմամբ առաջանում են ալլոհակամարմիններ և զարգանում է ինհիբիտորային հեմոֆիլիա [10, 65, 99, 113, 150]:

Վերոգրյալից ելնելով՝ հեմոֆիլիայի հեմոստատիկ բուժման գործընթացում ուշադրության է արժանի տարվող թերապիայի հանդեպ հակամարմինների ձևավորումը, հեմատոմաների և արյունազեղումների վաղ ներծծումը:

Դիտարկվող ընդհանուր դեպքերի 13.9%-ի մոտ անբավարար գործոնների հանդեպ հայտնաբերվել են հակամարմիններ: Ստացված տվյալների համաձայն՝ I խմբի հիվանդներից 22-ի մոտ (19.8%) գրանցվել են հակամարմիններ՝ ի

տարբերություն II խմբի հիվանդների, որոնցից միայն երկուսի մոտ (3.22%) են ձևավորվել հակամարմիններ: Միջազգային գրականության տվյալներում հակամարմինները հանդիպում են 20-33% [73, 123]: Մեր հիվանդների մոտ ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի ցածր տոկոսը (13,9%) պայմանավորված է «կանխարգելիչ» բուժման բացակայությամբ, այսինքն հեմոստատիկ բուժումն իրականացվում է միայն «ըստ անհրաժեշտության» մոդելով: Հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անբավարարությունը, «կանխարգելիչ» մոդելի թերապիայի բացակայությունը, հեպատիտների առկայությունը, տարվող թերապիայի հանդեպ հակամարմինների ձևավորումը նպաստել են տարածուն հաշմանդամության զարգացմանը, կյանքի որակի իջեցմանը [73, 123]:

Հետազոտության ընթացքում դիտարկվել է հակամարմինների զարգացման և հիվանդության ծանրության աստիճանի միջև կապը: Ուսումնասիրվող I խմբի հիվանդների 34.6%-ի մոտ գրանցվում է հիվանդության միջին ձևը, իսկ 11.7%-ի մոտ՝ թեթև ձևը: Ինչ վերաբերում է II խմբի հիվանդներին, ապա հակամարմինները գրանցվել են 2 դեպքում (3.23%): Վերջինիս պատճառ կարող է հանդիսանալ հետազոտված հիվանդների մոտ կանխարգելիչ բուժման բացակայությունը: Մեր պարագայում հետազոտության արդյունքում հակամարմինները ձևավորվել են I խմբի հիվանդների մոտ՝ հիվանդության թեթև և միջին ծանրության դեպքում: Գրական տվյալների համաձայն [153]՝ հակամարմինների զարգացումը դժվարացնում է հեմոֆիլիայի բուժումը, խոչընդոտում է վերքերի ռեգեներացիային, մակարդուկի ձևավորմանը, առաջացնում է տևական արյունահոսություններ:

Հեմոֆիլիայի բուժման ժամանակ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների կիրառումը մեր կենտրոնում ներդրվել է սկսած 2005 թվականից, հետևաբար, մինչ այդ բոլոր հիվանդների բուժումը տարվում էր թ.ս.պ.-ով: Դրա հետ կապված, հաշմանդամության բարձր ցուցանիշները և ինֆեկցիոն բարդությունները գերակշռում են 26-ից բարձր տարիքային խմբերում: Մեր ուսումնասիրության շրջանակներում հիվանդների ընդհանուր թվի 78% հաշմանդամ են, հաշմանդամների 38%՝ 26-40, 17%՝ 41 և բարձր տարիքային

խմբերը:

Գրականության տվյալների համաձայն՝ հաշմանդամության զարգացման ռիսկի գործոններից են հիվանդի տարիքը, կիրառվող հակահեմոֆիլային թերապիայի տեսակը, կանխարգելիչ թերապիայի բացակայությունը և վերականգնողական ֆիզիոթերապիայի թերի կուրսերը, հեմոֆիլիայի ծանրության աստիճանը [83, 114]:

Ինչ վերաբերում է հոդային բարդությունների զարգացմանը՝ կախված հեմոստատիկ բուժման տեսակից, ապա ստացված արդյունքները վկայում են, որ թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հիվանդների մոտ հոդերը ախտահարված են 91.9% դեպքերում, իսկ պատրաստուկներով բուժում ստացած հիվանդների մոտ՝ 64.5% դեպքերում: Նշված համեմատությունը ևս վկայում է պլազմայի կիրառման ժամանակ հոդային բարդությունների զարգացման բարձր հաճախականության մասին՝ հիվանդության միջին ծանրության դեպքում I խմբում 96.2% և II խմբում՝ 92.9%: Թեթև ձևի դեպքում ախտահարումների հաճախականությունը գրեթե երկու անգամ բարձր է I խմբում՝ 91.7%, իսկ II խմբում՝ 43.3%: Դա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների կիրառումը ոչ միայն կանխում է հոդային արյունազեղումները, այլ նպաստում դրանց վաղ ներծծմանը և հոդի ֆունկցիոնալ վիճակի վաղ վերականգնմանը: Ժամանակին՝ հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անբավարարության պայմաններում, բուժումն իրականացվել է միայն թ.ս.պ.-ով, որի արդյունավետությունն ավելի ցածր էր, և այն հանգեցրել է լուրջ հոդային բարդությունների: Վերջին տարիներին հոդային միջամտություններն իրականացվել են հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով, որի արդյունքում նվազել են հեմոֆիլային արթրոպատիաները:

Ընդհանուր առմամբ հետազոտության մեջ ընդգրկված հեմոֆիլիկներով 173 հիվանդներից միայն 142-ը (82.1%) ունեին ախտահարված հոդեր: Միջազգային տվյալների համաձայն՝ հոդային ախտահարումները 90% դեպքերում զարգանում են հիվանդության դրսևորման առաջին 2 տարիների ընթացքում, իսկ հոդերի առավել ծանր ախտահարումները գրանցվում են 20-40 և ավել տարիքային

խմբերում: Համաձայն գրականության տվյալների՝ ծնկային հոդի ախտահարումները գերակշռում են 0-10 տարեկանների խմբում, ուսային հոդի ախտահարումները՝ 33 և բարձր տարիքային խմբում [83, 114]: Մեր պարագայում բարձր ցուցանիշները պայմանավորված են նաև կանխարգելիչ բուժօգնության բացակայությամբ: Զարգացած և զարգացող երկրներում հիվանդները շաբաթը երեք անգամ՝ հեմոֆիլիա A-ի դեպքում և երկու անգամ՝ հեմոֆիլիա B-ի դեպքում, ստանում են կանխարգելիչ ներարկումներ, հետևաբար՝ հոդային արյունազեղումները նրանց մոտ սակավաթիվ են:

Ելնելով վերոնշյալից՝ սեփական հետազոտությունների առաջին հատվածում դիտարկվել է հոդային և ոչ հոդային բարդությունների զարգացման հավանականությունն՝ ըստ կիրառվող թերապիայի (թ.ս.պ. և հակահեմոֆիլային պատրաստուկներ): Բուժման այս երկու մոտեցումները գնահատելու նպատակով՝ որպես I խումբ ընտրվել են հեմոֆիլիայով հիվանդներ, որոնք կյանքի ընթացքում բուժվել են թ.ս.պ. և/կամ կրիոպրեցիպիտատով (n=111), II խմբում ընդգրկվել են հեմոֆիլիայով հիվանդներ, որոնց հեմոստատիկ բուժումն իրականացվել է միայն հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով (n=62):

Հետազոտության արդյունքների հիման վրա, անկախ հիվանդության ծանրության աստիճանից, I խմբում 91.9% դեպքերում, II խմբում 64.5% դեպքերում գրանցվել են հոդային ախտահարումներ: Ստացված արդյունքները վկայում են թ.ս.պ.-ի կիրառման դեպքում հոդային բարդությունների բարձր ցուցանիշների մասին:

Հոդային ախտահարումներն առավել բարձր են հիվանդության միջին ծանրության (I խմբում՝ 96.2%, II խմբում՝ 92.9%) և թեթև ձևի դեպքերում (I խմբում՝ 91.7%, II խմբում՝ 43.3%):

Ամփոփելով վերոնշյալը՝ կարելի է փաստել, որ իմունաբանական, ինֆեկցիոն, հոդային բարդությունների զարգացումը գերազանցում է I խմբի հիվանդների մոտ, ինչը վկայում է հակահեմոֆիլային պատրաստուկների անվտանգության, արդյունավետության մասին և բացահայտում կանխարգելիչ բուժօգնության անհրաժեշտությունը:

Հիվանդության հոդային բարդությունների կլինիկական դրսևորումները ուսումնասիրելիս՝ գնահատվել են շարժողական սահմանափակումները մինչև 40° և ախտահարված հոդերում ցավային համախտանիշը: Ստացված տվյալները վկայում են, որ հեմոֆիլային արթրոպատիաներով հիվանդների ընդհանուր թվի 39%-ի մոտ գրանցվում են շարժողական սահմանափակումներ (վերջույթներում տարածման կամ ծալման խանգարումներ, ռոտացիայի սահմանափակում) և 13%-ի մոտ առկա է ցավային համախտանիշ:

Ելնելով գործիքային քննության արդյունքներից՝ հոդային արթրոպատիաներով հիվանդների 60%-ի մոտ գրանցվել է խոշոր հոդերի սինովիալ թաղանթի ախտահարում քրոնիկ սինովիտի ձևով, հիվանդների 11.2%-ի մոտ գրանցվել է խոշոր հոդերի սինովիալ թաղանթի ֆիբրոզ: Հարկ է նշել, որ սինովիալ ֆիբրոզի ենթարկված հոդային ախտահարումները գրանցվել են հիվանդների այն խմբի մոտ, ովքեր կյանքի ընթացքում բուժվել են միայն թ.ս.պ.-ով և կազմում են տարիքային բարձր խումբ՝ 41 և ավելին: Ռենտգենաբանական հետազոտությամբ հիվանդների ընդհանուր թվի 37%-ի մոտ գրանցվել են խոշոր հոդերի դեստրուկտիվ օստեոարթրոզներ:

Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բարձր ցուցանիշները Հայաստանում նպաստել են բուժման արդյունավետ եղանակների մշակմանը և ներդրմանը, ինչն էլ հանդիսացել է մեր հետագա հետազոտությունների նպատակը:

Հեմոֆիլիայի դեպքում արյունահոսական բարդությունների կանխարգելման դեպքում հաշվի են առնվում հիվանդության ծանրության աստիճանը (անբավարար գործոնի ակտիվությունը/քանակը արյան մեջ), հակամարմինների առկայությունը, հեմոֆիլիայով հիվանդի քաշը, արյունահոսության տեսակն ըստ տեղակայման՝ լորձաթաղանթային, խոռոչային, ոսկրային, փափուկ հյուսվածքային:

Հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետության վերլուծության համար հոդային բարդություններ ունեցող 142 հիվանդներին բաժանել ենք 3 խմբերի: Որպես ստուգիչ խումբ ընտրել ենք այն հիվանդներին, որոնց հոդային արյունազեղումները բուժվել են միայն

կորտիկոստերոիդներով՝ ինտրաարտիկուլյար ստերոիդ հորմոններ ($n=56$ դեպք, 109 հոդ): II խմբում ընդգրկվել են քիմիական սինովէկտոմիայով բուժված հիվանդները՝ ինտրաարտիկուլյար կիրառվել է ռիֆամպիցին ($n=27$ դեպք, 46 հոդ): III խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց հոդային արյունազեղումները բուժվել են վիրաբուժական սինովէկտոմիայի միջոցով ($n=10$ դեպք, 14 հոդ): Բուժման արդյունավետության մասին ամբողջական պատկերացում կազմելու համար հետազոտության արդյունքների գնահատումն իրականացվել է բուժումից 6, 12, 24 ամիսներ անց:

Համաձայն ստացված տվյալների՝ հետազոտման առաջին փուլում (բուժումից 6 ամիս անց) արյունազեղումների սրացումներ գրանցվել են միայն I խմբի հիվանդների մոտ՝ 20% դեպքերում: Հոդային արյունազեղումների սրացումների պատճառ կարող են լինել. հոդի ամբողջականության վնասումը, ցանկացած անզգույշ միջամտություն կամ ներհոդային պունկցիա, երկրորդային վարակները: Հարկ է նշել, որ այս խմբի հիվանդների պարաարտիկուլյար կամ ինտրաարտիկուլյար ներարկման ժամանակ մկանային կամ կապանային վնասումներ, երկրորդային ինֆեկցիայի զարգացման բարդություններ չեն գրանցվել: Հետազոտության երկրորդ (12 ամիս անց) և երրորդ (24 ամիս անց) փուլերում I խմբում սրացումները գրանցվել են, համապատասխանաբար՝ 62.5% և 100% դեպքերում, հետևաբար՝ կորտիկոստերոիդների կիրառումից հոդային արյունազեղումների հաճախականությունը չի փոփոխվում, սակայն բուժման արդյունավետությունը ցածր է՝ ի տարբերություն սինովէկտոմիաների (քիմիական, վիրաբուժական):

Հետազոտվող II խմբի հիվանդների մոտ հոդային արյունազեղումների սրացումները գրանցվել են միայն հետազոտման երկրորդ (12 ամիս անց) և երրորդ փուլերում (24 ամիս անց)՝ համապատասխանաբար, 3.7% և 11.1% դեպքերում:

Ինչ վերաբերում է III խմբի հիվանդներին, ապա սրացումներն այստեղ գրանցվել են միայն հետազոտման երրորդ փուլում (24 ամիս անց)՝ 20% դեպքերում:

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ կարելի է փաստել, որ հողային արյունազեղումների սրացումների առումով արդյունավետ բուժման եղանակ է համարվում քիմիական սինովէկտոմիան (հետազոտվող II խումբ), քանի որ սրացումները 24 ամիս անց գնահատվել են 11.1% դեպքերում: Դրական ցուցանիշներ գրանցվել են նաև III խմբում:

Հարկ է նշել, որ քիմիական սինովէկտոմիայի արդյունավետությունն առավելապես բացատրվում է նրանով, որ մեթոդի իրականացման ժամանակ հողը լվացվել է 0.5%-ոց 10 մլ կապրոնաթթվի լուծույթով, ինչն էլ ապահովել է տեղային հակաֆիբրինոլիտիկ և հեմոստատիկ արդյունքը և կանխել քիմիական այրվածքից սինովիումի սպասվող հողային արյունազեղումը: Միջազգային տվյալների համաձայն՝ քիմիական սկլերոզանտի ներհողային ներարկումները հրահրում են կրկնվող արյունազեղումներ և հետագայում առաջացնում ուշացած սրացումներ [5, 29]: Մեր կենտրոնում քիմիական սինովէկտոմիայի ներդրման ժամանակ որոշվեց իրականացնել դասական մեթոդի ձևափոխում՝ հաշվի առնելով միջազգային փորձը: Ձևափոխության հիմքում ընկած էր հողի խոռոչի լվացման համար կիրառվող նատրիումի քլորիդի 0.9% լուծույթի փոխարինումը կապրոնաթթվի 0.5% լուծույթով: Բուժման ընթացքում հեմարթրոզների նոր դեպքերն աննշան են եղել և կարիք չի եղել ընդհատելու քիմիական սինովէկտոմիայի կուրսը: Սինովէկտոմիայից զարգացած արյունազեղումների ներծծման համար տարվել է 2-4-օրյա հեմոստատիկ թերապիա՝ հակահեմոֆիլային պատրաստուկներով (50 միավոր/կգ քաշին), ինչի հետևանքով հեմարթրոզը հետ է նահանջել:

Հետազոտության շրջանակներում գնահատվել են հեմոֆիլային արթրոպատիաներով հիվանդների մոտ ցավային համախտանիշը և հողի ֆունկցիոնալ սահմանափակումների առկայությունը: Դրանք հեմոֆիլիայով հիվանդների կյանքի որակի վատացման հիմնական պատճառն են: Նշված ցուցանիշները գնահատվել են բոլոր երեք խմբերում:

Ստացված տվյալները վկայում են, որ մինչ բուժումը հետազոտվող երեք խմբերում առկա են ցավային համախտանիշի բարձր ցուցանիշներ: Բուժումից

հետո ցավային համախտանիշը նվազել է 60%-ով՝ առավելապես III խմբում: Դա բացատրվում է վիրաբուժական սինովէկտոմիայի ժամանակ ցավազգաց ռեցեպտորներով հարուստ սինովիալ թաղանթի հեռացմամբ: Բուժումից հետո ցավային համախտանիշի ցածր ցուցանիշ է գրանցվել I խմբում (30.4% դեպքերում), ինչը բացատրվում է բորբոքման մեդիատորների ընկճման և պրոստագլանդինների սինթեզի կանխման մեխանիզմով՝ ի հաշիվ ստերոիդների կիրառման:

Ինչ վերաբերում է հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակմանը, ստացված տվյալները վկայում են, որ մինչ բուժումը հետզոտվող երեք խմբերում գրանցվել են հոդի ֆունկցիոնալ սահմանափակման բարձր ցուցանիշներ՝ շուրջ 40° ամպլիտուդայով: Կիրառվող բուժման ընթացքում զգալիորեն նվազել են հոդերի սահմանափակումները: Վերջինս II խմբում կազմել է 66.7%, III խմբում՝ 40%, մինչդեռ I խմբում՝ 30.4%: Հոդերի ֆունկցիոնալ սահմանափակման առավելագույն միտումը II խմբում բացատրվում է կիրառվող բուժման եղանակի անվտանգությամբ, հոդի կառուցվածքային ամբողջականության պահպանմամբ: Այս պարագայում քիմիական սինովէկտոմիայի արդյունավետությունը բարձր է նաև տարվող ֆիզիոթերապիայի շնորհիվ:

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ ակնհայտ է, որ քիմիական սինովէկտոմիան համարվում է հոդային արյունազեղումների առավել արդյունավետ բուժման եղանակ, քանի որ այս միջամտությունը կազմակերպվում է ամբուլատոր պայմաններում, գործնականում առավելագույնս հեշտ է և ոչ ինվազիվ: Այն չի պահանջում հակահեմոֆիլային պատրաստուկների մեծ դեղաչափեր:

Ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով հիվանդների համար այս մեթոդն առավելապես կիրառելի է՝ հաշվի առնելով հետներարկումային բարդությունների առաջացման ցածր հավանականությունը, քանի որ նման դեպքում ցանկացած միջամտություն սպառնում է արյունահոսությամբ և չլավացող վերքերի առաջացմամբ: Հետազոտության շրջանակներում ինհիբիտորային հեմոֆիլիայով 4 հիվանդների իրականացվել է քիմիական սինովէկտոմիա (ընդհանուր թվով 7 հոդ): Նշված հիվանդների մոտ բուժումից հետո հոդային արյունազեղումների

սրացումներ չեն գրանցվել, զգալիորեն նվազել է ցավային համախտանիշը և բարեփոխվել է հոդի ֆունկցիոնալ վիճակը: Միջամտության ընթացքում որևէ բարդություն, ինչպես նաև սինովէկտոմիայից հետո հոդային արյունազեղումների սրացումներ չեն գրանցվել, զգալիորեն նվազել է ցավային համախտանիշը և բարեփոխվել է հոդի ֆունկցիոնալ վիճակը:

Աշխատանքի այս հատվածում ուսումնասիրվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման տարբեր եղանակների արդյունավետությունն ըստ կյանքի որակի ցուցանիշների՝ կախված հիվանդության ծանրության աստիճանից:

Ապացուցողական բժշկության կարևորագույն սկզբունքը բուժման արդյունքներն են: Հեմոֆիլիայի պարագայում բուժման արդյունք է համարվում հիվանդների կյանքի որակը: Համաշխարհային գիտական գրականության մեջ սակավաթիվ են հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման եղանակների վերլուծությունը՝ կյանքի որակի ցուցանիշների ուսումնասիրությանը զուգահեռ [119, 134]: Կյանքի որակի ցուցանիշները գնահատվել են Hemofilia-QoL հարցաշարի օգնությամբ:

Հետազոտության շրջանակներում, ըստ հիվանդության ծանրության աստիճանի, հիվանդները բաշխվել են երեք խմբերի՝ I խումբ (ծանր ձև՝ 1.81%, միջին ծանրության՝ 63.6%, թեթև ձև՝ 34.5%); II խումբ (միջին ծանրության ձև՝ 63%, թեթև ձև՝ 37%); III խումբ (միջին ծանրության ձև՝ 80%, թեթև ձև՝ 20%): Համեմատական պատկերի նմանության համար I խմբի 1 դեպքը հիվանդության ծանր աստիճանով չի ընդգրկվել հետազոտությունների այս հատվածում:

Կյանքի որակի ցուցանիշները գնահատվել են Hemofilia-QoL հարցաշարի օգնությամբ: Հետազոտության առաջին փուլում գնահատվել են հետազոտվողների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները՝ ներառյալ աշխատունակությունը և կենսուրախությունը: Ստացված տվյալների համաձայն՝ մինչ բուժումը հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշներն աննշան ցածր էին ($p > 0.05$) հիվանդության միջին ծանրության աստիճանի ժամանակ (15.6 ± 0.02 , 15.8 ± 0.03 , 15.6 ± 0.04 համապատասխանաբար՝ I, II և III խմբերում), հիվանդության թեթև ձևի ժամանակ՝ բոլոր երեք խմբերում (17.1 ± 0.03 ,

16.9±0.02, 17.3±0.01): Ինչ վերաբերում է բուժումից հետո ստացված տվյալներին, հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշներն աճել են բոլոր խմբերում:

Զգալի դրական ցուցանիշներ են գրանցվել II խմբում, որոնց կատարվել է քիմիական սինովեկտոմիա: Այս դեպքում միջին ծանրության դեպքում մինչ բուժումը արդյունքները հետևյալն էին՝ 15.8±0.03, բուժումից հետո՝ 19.5±0.02, թեթև ձևի դեպքում մինչ բուժումը՝ 16.9±0.02 և բուժումից հետո՝ 22.1±0.03:

Հիվանդների ֆիզիկական ակտիվությունը գնահատվել է մի շարք գործոններով՝ էներգիայի բացակայությունը, հոգնածությունը, թուլությունը, քնկոտության աստիճանը, կենսունակությունը և ֆիզիկական ուժն ու տոկունությունը, ֆիզիկական զգալի ծանրաբեռնվածության ունակությունը: Մինչև բուժումը ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների կտրուկ լավացում ($p<0.001$) նկատվում էր միայն II և III խմբերի հիվանդների մոտ: Այս դեպքում ևս ակնառու է քիմիական սինովեկտոմիայի արդյունավետությունը: Ցուցանիշների լավացումն ավելի նկատելի է հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ ($p<0.001$): Հատկանշական է, որ ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների դրական տեղաշարժերն այս երկու խմբերի մոտ համընկել են նաև կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

Աշխատանքի հաջորդ հատվածում վերլուծման են ենթարկվել հետազոտվողների սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության հարցերը՝ միջանձնային և սոցիալական կապերը: Այս պարագայում գնահատվել են մտերիմների և ընկերների հետ հարաբերությունների փոփոխությունները, հանդիպումների սահմանափակումները, անհանդուրժողականությունը, մենակ մնալու ցանկությունը:

Ստացված տվյալների համաձայն՝ կիրառվող բուժումը չի հանգեցրել վիճակագրորեն հավաստի սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության ցուցանիշների փոփոխությունների: Հիվանդների հոգեբանական բարեկեցությունը գնահատվել է հետևյալ գործոններով՝ ընկճվածության զգացում, վիատություն, ճնշվածություն, անհանգստություն, նյարդայնություն, անձնական կյանքի և

սեփական արտաքինի հանդեպ դժգոհություն, ցրվածություն, կենտրոնանալու անկարողություն, էմոցիոնալ անկայունություն:

Ճնշվածությունից, ընկճվածությունից և վհատությունից գանգատվում էին հետազոտվող համարյա բոլոր հիվանդները՝ անկախ խմբից և հիվանդության ծանրության աստիճանի: Ցուցանիշների լավացումը ևս ակնառու է հիվանդության թեթև աստիճանի ժամանակ ($p < 0.001$): Հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշների դրական դինամիկան բուժման տարբեր եղանակների ժամանակ թույլ է տալիս եզրակացնել, որ հեմոֆիլիայի հոդային բարդությունների և, մասնավորապես, հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժման ժամանակ նույնիսկ չնչին դինամիկան նպաստում է հիվանդների հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշների լավացմանը:

Հիվանդների առողջության ինքնագնահատականը բնութագրում է հետևյալ գործոնները՝ քուն, ստամոքս-աղիքային համակարգի վիճակ, տեսողություն, հիշողություն և ընդհանուր առողջություն: Ստացված տվյալների համաձայն՝ մինչ բուժումը քնի և այլ առողջական խնդիրներ նկատվել են բոլոր խմբերի հիվանդների մոտ: Հատկանշական է, որ բուժումից հետո I և III խմբերի հիվանդների մոտ այս ցուցանիշները համեմատաբար կայուն էին:

Ստացված տվյալները հետևյալն էին. I խմբի մոտ միջին ծանրության դեպքում մինչ բուժումը՝ 3.0 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 4.2 ± 0.01 , թեթև ձևի դեպքում մինչ բուժումը՝ 3.1 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 4.6 ± 0.01 : II խմբի մոտ մինչ բուժումը միջին ծանրության դեպքում՝ 3.2 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 5.0 ± 0.02 , թեթև ձևի դեպքում մինչ բուժումը՝ 3.0 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 4.9 ± 0.01 : III խմբի հիվանդների մոտ պատկերը այլ էր. մինչ բուժումը միջին ծանրության դեպքում՝ 3.1 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 4.8 ± 0.02 , մինչ բուժումը հիվանդության թեթև ձևի դեպքում՝ 3.1 ± 0.03 և բուժումից հետո՝ 4.9 ± 0.02 :

Ամփոփելով վերոգրյալը՝ կարելի է փաստել, որ հեմոֆիլային արթրոպատիաների բուժումը քիմիական սինովեկտոմիայի միջոցով նպաստում է հիվանդների կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների դրական տեղաշարժին, ինչը թույլ է տալիս բարելավել նրանց կյանքի որակը:

ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ

1. Հեմոֆիլիայի բուժման արդյունավետության վերլուծությունից պարզվել է, որ իմունաբանական (19.8%) և ինֆեկցիոն (64%) բարդություններն ի հայտ են գալիս թ.ս.պ.-ով բուժում ստացած հիվանդների մոտ՝ միջին և թեթև ծանրության դեպքերում, իսկ հոդային ախտահարումները՝ 91.9% դեպքերում, որից 82%-ի մոտ գերակշռում են հիվանդության միջին ծանրության դեպքերը:
2. Արթրոպատիաներով հիվանդների 60%-ի մոտ գրանցվում են սինովիալ թաղանթի ախտահարումներ քրոնիկ սինովիտի ձևով, 11.2%-ի մոտ՝ ֆիբրոզ, 37%-ի մոտ՝ դեստրուկտիվ օստեոարթրոզներ:
3. Հեմոֆիլիայի հոդային բարդությունների բուժման արդյունավետության վերլուծությամբ պարզվել է, որ հետազոտության առաջին փուլում՝ բուժումից 6 ամիս անց, հոդային արյունազեղումների սրացումներ գրանցվում են միայն կորտիկոստերոիդների կիրառման ժամանակ՝ 20% դեպքերում: Հետազոտության երկրորդ և երրորդ փուլերում՝ 12 և 24 ամիս անց, այս խմբի հիվանդների մոտ սրացումները գրանցվել են, համապատասխանաբար՝ 62.5% և 100 % դեպքերում:
4. Հոդային արյունազեղումների սրացումների առումով առավել արդյունավետ բուժման եղանակ է համարվում քիմիական սինովեկտոմիան, որի դեպքում սրացումները զարգացել են միայն 11.1% դեպքերում միայն՝ 24 ամիս անց: Այն առավել արդյունավետ է նաև ինհիբիտորային հեմոֆիլիայի ժամանակ:
5. Կյանքի որակի ցուցանիշներն, անկախ տարիքից, ուղղակիորեն կախված են հիվանդության ծանրության աստիճանից և հոդային բարդությունների բուժման տեսակներից: Հիվանդության թեթև և միջին ծանրության աստիճանի ժամանակ արձանագրվում են ցուցանիշների բարձր արժեքներ (60% դեպքերում): Նշված ցուցանիշների համաձայն՝ հեմոֆիլիայի հոդային բարդությունների բուժման նպատակով 80% դեպքերում առավել արդյունավետ եղանակ է համարվում քիմիական սինովեկտոմիան:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ

Ամփոփելով հետազոտման արդյունքները՝ նպատակահարմար է բուժօգնության կազմակերպման գործըթացում ներդնել հետևյալ գործնական ցուցումները.

1. Քրոնիկ սինովիտների, կրկնվող հեմարթրոզների բուժման համար առավել արդյունավետ է կիրառել քիմիական սինովեկտոմիան՝ հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ այն ոչ ինվազիվ է, մեծ դեղաչափերով հեմոստատիկ թերապիա և լաբորատոր մոնիտորինգ չի պահանջում, տևական հոսպիտալացման կարիք չունի, ինչպես նաև չի առաջացնում հոդի սպիական փոփոխություններ:
2. Աշխատանքի ընթացքում մշակվել է հեմոֆիլային արթրոպատիաներով հիվանդների բուժման ալգորիթմ, որը հնարավորություն կտա բժիշկ - արյունաբաններին հստակ կազմակերպել հեմոֆիլային արթրոպատիաների կանխարգելման և բուժման մարտավարությունը:
3. Հետազոտման արդյունքներից հետևում է, որ հեմոֆիլիայի միջին և թեթև ձևերի հոդային բարդությունները գերակշռող մաս են կազմում, հետևաբար ուշադրությունից զուրկ են մնում և համարվում են ավելի խոցելի խումբ: Դա բացատրվում է նրանով, որ հեմոֆիլիայի ծանր ձևի դեպքում մշտապես բարձր է հիվանդների դիմելիությունը և բուժման կազմակերպումն ավելի ժամանակին է, իսկ թեթև և միջին ծանրության դեպքերի ժամանակ դիմելիությունը ցածր է և մնում են թերի բուժված: Վերջիններիս, եռամսյակը մեկ անգամ, անհրաժեշտ է կազմակերպել դիսպանսեր այցեր՝ քրոնիկ սինովիտների վաղ հայտնաբերման և արթրոպատիաների կանխարգելման համար:
4. Բացահայտված ինֆեկցիոն բարդություններով, հեմոֆիլիայի միջին և թեթև ձևերի հիվանդներին անհրաժեշտ է կազմակերպել հակավիրուսային բուժում, ինչը ևս կկանխարգելի արյունահոսական դրվագները և արթրոպատիաների զարգացումը:
5. Հետազոտությունների հիման վրա մշակվել, հաստատվել և ներդրվել է կլինիկական պրակտիկայում «Հեմոֆիլիայով հիվանդների ուղեցույց»՝ նախատեսված բժիշկների և հիվանդների խնամքը կազմակերպող անձանց համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. – М.: изд-во “Ньюдиамед”, 2006. – 232 с.
2. Баркаган З.С. и соавт. Руководство по гематологии. (под ред. А.И.Воробьева). – М.: изд-во “Ньюдиамед”, 2005, т. 3. – 416 с.
3. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и соавт. Опыт применения препарата НовоСевен в терапии терминальных кровотечений.//Омский науч. Вестник. – 2005, №1(30). – С. 86-94.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: изд-во “Ньюдиамед”, 2008. – 292 с.
5. Бураков В.В. Оценка эффективности химического синовиортеза и хирургической синовэктомии в лечении гемофилических артропатий: Автореферат дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Санкт-Петербург, 2009.- 26 с.
6. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей). – СПб.: изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92с.
7. Вдовин В.В. Вирусная безопасность концентратов факторов свертывания крови для лечения гемофилии на современном этапе.//Ремедиум. – 2009, №3. – С.16-19.
8. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – М.: изд-во “Ньюдиамед”, 2005, том 3. – 409 с.
9. Гржимоловский А. В., Карагюлян С. Р., Данишян К. И. Перспективы малоинвазивной хирургии у больных гемофилией.//Хирург. – 2005, №4. – С. 21-24.
10. Дагбашян С.С., Саакян Л.С., Гарасеферян М.Г. Показатели заболеваемости в Республике Армения за 2007 по данным регистра заболеваний крови.//Кровь. – 2008, №2(8). – С . 58.
11. Данилов И. П., Змачинский В. А., Цвирко Д. Г. и др. Гемофилия.//Медицинские новости. – 2008, №13. – С. 20-23.
12. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. –

М.-Тверь: изд-во “Триада”, 2005. – 68 с.

13. Зозуля Н.И., Северова Т.В. Скрининг пациентов с гемофилией для определения наличия ингибиторов к факторам свертывания крови и разработки персонифицированного лечения.//Бюллетень сибирской медицины. – 2008, приложение 2. – С. 35-36.
14. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: Автореферат дисс. на соиск. ... доктора медицинских наук. – Москва, 2010. – 23 с.
15. Искров И.А., Лендина И.Ю., Суворов Д.И. Опыт использования активированного фактора VII в лечении угрожающего жизни кровотечения у пациента с ингибиторной формой гемофилии А.//Медицинские новости. – 2008, №2. – С. 84-86.
16. Косов И.С., Семенова Л.Л., Оганесян О.В. и соавт. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза.//Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2007, №2. – С. 41-46.
17. Кузник Б.И., Файн И.В., и соавт. Неинвазивные методы исследования системы гемостаза.//Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011, №1(45). – С. 40-48.
18. Лендина И.Ю., Кириленко С.И., Доманцевич В.А., Искров И.А. Эффективность химической синовэктомии у пациентов с гемофилией.//Здравоохранение. – 2010, №4. – С. 60.
19. Лопатина Е.Г. Домашнее лечение и качество жизни больных гемофилией: Автореферат дисс. на соиск. ... кандидата медицинских наук. – Москва, 2006. – 23 с.
20. Люсов В.А., Соболева В.Н., Таратухин Е.О. и др. Гемофилия: современный взгляд на старую болезнь.//Consilium Med. – 2007, №9 (7). – С. 116-121.
21. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – С-Пб.: изд-во “Форма Т”, 2006. – 208 с.

22. Носков С.М., Широкова Л.Ю., Голикова Ю.В. Оценка медицинских технологий, применяемых при локальной терапии коксартроза.//Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010, №9. – С. 36-43.
23. Пантелеев М.А., Васильев С.А. и соавт. Практическая коагулология (под ред. А.И.Воробьева). – М.: изд-во “Практическая медицина”, 2011. – 192 с.
24. Пиляев В.Г., Терешенков В.П., Титов С.Ю. Внутрисуставное введение препаратов в комплексном лечении заболеваний суставов.//Русский медицинский журнал. – 2013, №6. – С. 30-33.
25. Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю. Современные аспекты хирургического лечения опорно-двигательного аппарата у больных гемофилий.//Гематология и трансфузиология. – 2008, №5. – С. 24-26.
26. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Цветаева Н.В. и соавт. Опыт применения препаратов Новосевен и Ритуксимаб в лечении больной с приобретенной гемофилией.//Гематология и трансфузиология. – 2009, №5. – С. 13-15.
27. Рощина Л.С., Чемис А.Г., Проскурина Н.В. Экспериментальное изучение безопасности синовиортеза с рифампицином.//Гематология и трансфузиология. – С. 30-32.
28. Рудакова В.Е., Суханова Г.А. и соавт. Гиперкоагуляционный синдром у больных с гематогенными тромбофилиями.//Лабораторная диагностика. – 2006, №3. – С. 70-76.
29. Садыкова Н.В., Чемис А.Г., Зоренко В.Ю. и др. Непосредственные и отдаленные результаты синовиортеза с рифампицином у больных гемофилией.//Проблемы гематологии. – 2005, №1. – С. 7-9.
30. Саргсян В.М., Дагбашян С.С. и соавт. Показатели заболеваемости гемофилией в Республике Армения.//Медицинский вестник Эребуни. – 2009, №2. – С. 89-95.
31. Страхов М.А., Скорогляднов А.В. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной

гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.//Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2013, №4. – С. 85-91.

32. Третьякова О.С. Гемофилия у детей: современные подходы к лечению и профилактике.//Здоровье Украины. – 2012, №6. – С. 26-32.
33. Черкес-Заде Д.Д., Мити А. Лечение начальных стадий коксартроза путем внутрисуставных инъекции Хондропротекторов под рентгенологическим контролем.//Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2010, №1. – С. 88-89.
34. Чернов В.М., Румянцев А.Г. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых.//Вопросы, гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008, №7, т. 1. – С. 5-15.
35. Чубукина Ж.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. и соавт. Изменения иммунного статуса у больных гемофилией А, инфицированных вирусом гепатита С.//Трансфузиология. – 2005, №1, т. 6. – С. 32-39.
36. Aggarwal A., Grewal R., Green R.J., et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm.//Haemophilia. – 2005, №11(1). – P. 13-19.
37. Ahuja S.P., Sidonio R.Jr., Raj A.B., et al. Successful combination therapy of a proximal haemophilic pseudotumour with surgery, radiation and embolization in a child with mild haemophilia A.//Haemophilia. – 2007, № 13 (2). – P. 209-212.
38. Aledort L., Bullinger M., von Mackensen S., et al. Why should we Care about Quality of Life in Hemophilia?// Haemophilia. – 2012, №18 (3). – P. 154 -157.
39. Antunes S.V., Negrao J.R., Lupinacci F.L., et al. Sonography for assessment of knee arthropathy in Brazilian haemophilic patients.//Haemophilia. – 2008, vol. 14. – P. 145-146.
40. Astermark J., Donfield S.M., DiMichele D.M., et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA

- NovoSeven Comparative (FENOC) study.//Blood. – 2007, № 109 (2). – P. 546-551.
41. Astermark J., Morado M., Rocino A., et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. //Haemophilia. – 2006, №12. – P. 363-371.
 42. Barg A., Elsner A., Hefti D., Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series.//Haemophilia. – 2010, №16 (4). – P. 647-655.
 43. Cuesta-Barriuso R., Gómez-Conesa A., López-Pina J.A. Physiotherapy Treatment in Patients with Hemophilia and Chronic Ankle Arthropathy: A Systematic Review.//Rehabilitation Research and Practice. – 2013, vol. 10. – P. 305249.
 44. Bastani P., Pourmohamadi K., Karimi M. Quality of Life in Hemophilia Complicated by Inhibitors.//Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2012, №14 (4). – P. 250-251.
 45. Bergman G.E. Progress in the treatment of bleeding disorders.//Thromb. Res. – 2011, №127, suppl. 1. – S3-S5.
 46. Bernal-Lagunas R., Aguilera-Soriano J.L., Berges-Garcia A., Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children.//Haemophilia. – 2011, №17 (2). – P. 296-299.
 47. Berntorp E., Collins P., D'Oiron R., et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition.//Haemophilia. – 2011, №17 (1). – P. 202-210.
 48. Blamey G., Forsyth A., Zourikian N., et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia – a global perspective.//Haemophilia. – 2010, №16, suppl. 5. – P. 136-145.
 49. Bril W.S. Factor VIII inhibitors in mild haemophilia A.//Thesis at the Department of Plasma Proteins, Sanquin Research. – Amsterdam, 2009. – 140 p.

50. Brummel-Ziedins K.E., Whelihan M.F., et al. Thrombin generation and bleeding in haemophilia A.//Haemophilia. – 2009, №15. – P. 1118-1125.
51. Calegario J.U., Machado J., De Paula J.C., et al. Clinical evaluation after 1 year of 153-samarium hydroxyapatite synovectomy in patients with haemophilic arthropathy.//Haemophilia. – 2009, №15. – P. 240-246.
52. Calvez T., Laurian Y. Protective effect of prophylaxis on inhibitor development in children with haemophilia A: more convincing studies are required.//Br. J. Haematology. – 2006, №132. – P. 798-799.
53. Caviglia H., Candela M., Galatro G., et al. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors: single centre experience of 40 procedures and review of the literature.//Haemophilia. – 2011, № 17 (6). – P. 910-919.
54. Caviglia H., Narayan P., Forsyth A., et al. Musculoskeletal problems in persons with inhibitors: How do we treat?//Haemophilia (Special Issue: State of the Art: XXX International Congress of the World Federation of Hemophilia). – 2012, vol.18, iss. 4. – P. 54-60.
55. Caviglia H.A., Mannucci P.M., Solimeno L.P. Orthopedic Surgery in Patients with Hemophilia. – Springer Science & Business Media, 2008. – 282 p.
56. Chemis A., Roschina L., Proskurina N. How safe is rifampicine synovectomy for joint cartilage?//Haemophilia. – 2008, №14, suppl. 2. – P. 77-78.
57. Chemis A., Roschina L., Proskurina N. How safe is rifampicine synovectomy for joint cartilage?//Haemophilia. – 2008, №14, suppl. 2. – P. 77-78.
58. Chemis A.G., Roshchina L.S., Proskurina N.V. Experimental study of rifampicin synoviorthesis safety.//Haematology and Transfusiology. – 2010, №2. – P. 56-59.
59. Chen J., Kasper M., Heck T., et al. Tissue factor as a link between wounding and tissue repair.//Diabetes. – 2005, vol. 54. – P. 2143-2154.
60. Chen C.M., Huang K.C., Chen C.C., et al. The impact of joint range of motion limitations on health-related quality of life in patients with haemophilia A: a

- prospective study.//Haemophilia. – 2015, vol. 21, iss. 3. – P. e176–e184.
61. Petrelli C.T. New Research on Autoantibodies. – Nova Science Publishers Inc, New York, 2008. – 213 p.
62. Collins P.W. Novel therapies for immune tolerance in haemophilia A.// Haemophilia. – 2006, №12, suppl. 6. – P. 94-101.
63. Collins P.W., Percy C.L. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice.//Br. J. Haematology. – 2010, №148. – P. 183-194.
64. Cuesta-Barriuso R., Gomez-Conesa A., Lopez-Pina JA. Physiotherapy treatment in patients with hemophilia and chronic ankle arthropathy: a systematic review. // Rehabil. Res. Practice, 2013. – P. 305249.
65. Daghbashyan S.S, Kamalyan M.G., Voskanhyan A. The basic principles of Hematology and Transfusion Medicine. – Handout for medical students. – Yerevan, 2005. – 55 p.
66. Darby S.C., Sau Wan Kan, Spooner R.J., Giangrande P.L., et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the UK who were not infected with HIV//Blood. – 2007, vol. 110. – P. 815-825.
67. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C., Jimenez Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: quantification of its effectiveness through the assessment of ten articular parameters.//J. Thrombosis Haemostasis. – 2011, №9. – P. 928-935.
68. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C., Jimenez Yuste V. Radiosynovectomy in patients with chronic haemophilic synovitis: when is more than one injection necessary?//Eur. J. Haematology. – 2011, №86. – P. 430-435.
69. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C., Jimenez-Yuste V. Consecutive radiosynovectomy procedures at 6-monthly intervals behave independently in haemophilic synovitis.//Blood Transfusion. – 2013, №11 (2). – P. 254-259.

70. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia.// Haemophilia. – 2012, №18 (3). – P. 319-325.
71. Denholm J.T., Wright E.J., Street A., Sasadeusz J.J. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection.//Haemophilia. – 2009, №15 (2). – P. 538-543.
72. Den Uijl I.E.M. Variation in FVIII/FIX activity in haemophilia: classification and clinical implications. – Dissertation for Doctor of Medicine, University of Utrecht. – Utrecht, the Netherlands, 2011. – 133 p.
73. Den Uijl I.E., Mauser Bunschoten E.P., Rosendaal G., et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950's still stand?//Haemophilia. – 2011, №17(6). – P. 849-853.
74. DiMichele D.M. Inhibitors in hemophilia: A primer.//Treatment of hemophilia. – 2008, №7. – P. 1-9.
75. Drobiecki A., Pasiarski M., Hus I., et al. Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report.//Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2013, №24 (8). – P. 874-880.
76. Eshghi P., Goudarzipour K., et al. Intra articular Injection of Rifampin in Iranian Children with Haemophilic Arthropathy.//Iranian journal of blood and cancer. – 2010, vol. 2, №3. – P. 123-127.
77. Evatt B. L. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally.//Haemophilia. – 2006, vol. 12, suppl. 3. – P. 13-21.
78. Feldman B.M., Pai M., Rivard G.E., et al. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. // J. Thrombosis Haemostasis. – 2006, №4(6). – P. 1228-1236.

79. Feldman B.M. Issues in the measurement of quality of life in hemophilia.// Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2013, № 35(5). – P. 299-301.
80. Feldman B.M., Funk S.M., Bergstrom B.M., et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score.// Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2011, №63(2). – P. 223–230.
81. Fernandez-Palazzi Chemical synoviortesis with emicina.// Haemophilia. – 2005, vol. 12, supp. 2. – P. 80.
82. Ferreira A.A., Bustamante-Teixeira M.T., Gonçalves Leite I.C., et al., Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophiliac adults at a Brazilian blood center.// Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2013, №35(1). – P. 23-28.
83. Ferreira A.A., Gonçalves Leite I.C., Bustamante-Teixeira M.T., et al. Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-Qol) at a Brazilian blood center.// Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. – 2013, №35(5). – P. 314-318.
84. Forsyth A.L., Giangrande P., Hay Ch.R. M., et al. Difficult clinical challenges in haemophilia: international experiential perspectives.// Haemophilia. – Special Issue: 11th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management, Vienna, Austria, 19–21 October 2011. – 2012, vol. 18, iss. 5. – P. 39-45.
85. Franchini M., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors.// Blood. – 2008, vol. 112. – P. 250-255.
86. Franchini M., Mannucci P.M. Acquired haemophilia A: A 2013 update. // Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2013, № 110 (6). – P. 1114-1120.
87. Franchini M., Mengoli C., Veneri D., et al. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis.// J. Antimicrob. Chemother. – 2008, №61 (6). – P. 1191-2000.
88. Freedman J. Hemophilia. – New York, Rosen Pub. Group, 2007. – 64 p.

89. Globe D., Young N.L., Von Mackensen S., et al. Measuring patient-reported outcomes in haemophilia clinical research.//Haemophilia. – 2009, vol. 15. – P. 843-852.
90. Goedert J.J., Chen B.E., Preiss L., et al. Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US hemophilia population, 1940-1990.//Am. J. Epidemiol. – 2007, vol. 165. – P. 1443-1453.
91. Goddard N.J., Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis.//Haemophilia. – 2007, vol. 13 (3). – P. 14-19.
92. Goldmann G., Holoborodskaya Y., Oldenburg J., et al. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs.//Am. J. Surg. – 2010, №199 (5). – P. 702-707.
93. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A.//Blood. – 2006, vol. 107. – P. 46-51.
94. Gouw S.C., van der Bom J.G. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A.//N. Engl. J. Med. – 2013, №368. – P. 231-239.
95. Gringeri A., Lundin B., Mackensen S.V., et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study).//Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2011, №9 (4). – P. 700-710.
96. Gurcay E., Eksioglu E., Ezer U., et al. Functional disability in children with hemophilic arthropathy.//Rheumatol. Int. – 2006, vol. 26, №11. – P. 1031-1035.
97. Hakobyan N., Kazarian T., Valentino L. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency.//Haemophilia. – 2005, vol. 11, iss.3. – P. 227-232.
98. Harris S., Boggio L.N. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint.//Haemophilia. – 2006, vol. 12, №3. – P. 237-240.
99. Hassock S.R., Zhu M.X., et al. Expression and role of TRPC proteins in human platelets: evidence that TRPC6 forms the store-independent calcium entry channel.//Blood. – 2008, vol. 100. – P. 2801-2811.

100. Hartl H.K., Reitter S., Eidher U., et al. The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs.// Haemophilia. – 2008, №14 (4). – P. 703-708.
101. Hartwell D., Jones J., Baxter L., Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation.//Health Technol. Access. – 2011, №15 (17). – P. 1-210.
102. Hay C.R., Brown S., Collins P.W., et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation.//British Journal of Haematology. – 2006, №133 (6). – P. 591-605.
103. Haya S., Moret A., Cid A.R., et al. Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues.//Haemophilia. – 2007, №13, suppl. 5. – P. 52-60.
104. Hermans C., Altisent C., Batorova A., et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations.//Haemophilia. – 2009, vol. 15 (3). – P. 639-658.
105. Hilliard P., Funk S., Zourikian N., et al. Hemophilia joint health score reliability study.//Haemophilia. – 2006, №12. – P. 518-525.
106. Hoffman M. Animal models of bleeding and tissue repair.//Haemophilia. – 2008, vol. 14, suppl. 3. – P. 62-67.
107. Hoots W.K., Nugent D.J. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A.//Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2006, vol. 96, №4. – P. 433-440.
108. Iannitti T., Lodi D., Palmieri B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis: Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid.//Drugs in R&D. – 2011, №11 (1). – P. 13-27.

109. Jansen N.W., Vincken K.L., et al. Digital scoring of haemophilic arthropathy using radiographs is feasible.//Haemophilia. – 2008, vol. 14, №5. – P. 999-1006.
110. Kannan M.S., Raj Kumar T.R., Subramanian S. Acquired factor VIII inhibitor syndrome: A rare cause of hematuria.//Indian J. Urol. – 2015, №31 (1). – P. 73-84.
111. Kavakli K., Aydogdu S., Taner M., et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders.//Haemophilia. – 2008, №14 (3). – P. 518-523.
112. Kitchen S., McCraw A., Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual. – 2nd ed., Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010. – 150 p.
113. Klintman J., Astermark J., Berntorp E. Combination of FVIII and by-passing agent potentiates in vitro thrombin production in haemophilia A inhibitor plasma.//Br. J. Haematol. – 2010, №151. – P. 381–386.
114. Knobe K., Berntorp E. New treatments in hemophilia: insights for the clinician. //Ther. Adv. Hematol. – 2012, №3(3). – P. 165-175.
115. Kurz E., Anders C., Herbsleb M., et al. Ankle muscle activation in people with haemophilia.//Haemophilia – 2012, vol. 18. – P. 948-949.
116. Lenting P. J., Casari C., Christophe O.D., Denis C.V. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown.//Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2012, vol. 10, iss. 12. – P. 2428–2437.
117. Lin Y., Stanworth S. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis.//CMAJ: Canadian Medical Association Journal. – 2011, №183 (1). – E9-E19.

118. Lindvall K. K. Health-Related Quality of Life and Adherence in Haemophilia. – Lund University, Faculty of Medicine, Doctoral Dissertation Series, 2013. – 74 p.
119. Ling M., Heysen J., et al. High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A.//Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2011, №105. – P. 261-268.
120. Lisman T., Adelmeijer J., Cauwenberghs S., Van Pampus E.C., et al. Recombinant factor VIIa enhances platelet adhesion and activation under flow conditions at normal and reduced platelet count.//Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2005, vol. 3. – P. 742-751.
121. Llinás A. Haemophilic arthropathy.//Haemophilia. – 2010, №16, suppl. 5. – P. 121.
122. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. //Haemophilia. – 2008, №14, suppl. 3. – P. 177-180.
123. Lobet S., Pendeville E., Dalzell R., et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia.//Haemophilia. – 2008, №14 (5). – P. 989-998.
124. Lovdahl S., Henriksson K.M., Baghaei F., et al. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden.//Haemophilia. – 2013, №19 (3). – P. 362-369.
125. Ma AD., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment.//Hematology. – Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2006. – P. 432-437.
126. Maillard H., Launay D., Hachulla E., et al. Rituximab in postpartum-related acquired hemophilia.//Am. J. Med. – 2006, №19 (1). – P. 86-88.
127. Makris M., Hay C.R.M., Gringeri A., D'oiron R. How I treat inhibitors in haemophilia.//Haemophilia. – Special Issue: State of the Art: XXX International Congress of the World Federation of Hemophilia. – 2012, vol. 18, suppl. s4. –

P. 48-53.

128. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. // N. Engl. J. Med. – 2007, vol. 357. – P. 535-544.
129. Mann H.A., Choudhury M.Z.B., Allen D.J., et al. Current approaches in haemophilic arthropathy of the hip.//Haemophilia. – 2009, vol. 15, №3. – P. 659-664.
130. Mannucci P.M. Is haemophilia B less severe than haemophilia A?//Haemophilia. – 2013, №19 (4). – P. 499-502.
131. Marder V.J., Aird W.C., Bennett J.S. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. – Lippincott, Williams & Wilkins, 2012, E-books. – 1592 p.
132. Mackensen S.V., Gringeri A. Quality of Life in Hemophilia. – Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures. – Springer New York, 2010. – P. 1895-1920.
133. Mejia-Carvajal C., Hakobyan N., Enockson C., Valentino L.A. The impact of joint bleeding and synovitis on physical ability and joint function in a murine model of haemophilic synovitis.//Haemophilia. – 2008, vol. 14, №1. – P. 119-120.
134. Mercan A., Sarper N., Inanir M., et al. Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey.//Pediatr. Hematol. Oncol. – 2010, №27 (6). – P. 449-461.
135. Millet A., Graveleau J., Gueret P., et al. Thrombin generation in patients with acquired haemophilia and clinical bleeding risk.//Br. J. Haematol. – 2011, №153. – P. 136-139.

136. Oldenburg J., Dolan G., Lemm G. Haemophilia care then, now and in the future.//Haemophilia. – Special Issue: Haemophilia Care: From Paediatrics to Geriatrics. – 2009, vol. 15, iss. 1. – P. 2-7.
137. Operskalski E.A, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies.//Curr. HIV/AIDS Rep. – 2011, №8 (1). – P.12-22.
138. Pavlova A., Oldenburg J. Defining severity of hemophilia: more than factor levels.//Semin. Thromb. Hemost. – 2013, №39 (7). – P. 702-710.
139. Pergantou H., Matsinos G., Platokouki H., et al. An attempt to improve the clinical scale for assessment of haemophilic arthropathy in children.//Journal of pediatric orthopaedics. Part B /European Paediatric Orthopaedic Society, Pediatric Orthopaedic Society of North America/. – 2009, vol. 18, №4. – P. 204-210.
140. Philpott J., Houghton K., Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis.//Paediatr. Child Health. – 2010, №15 (4). – P. 213-225.
141. Plug I., Mauser-Bunschoten E.P., Bröcker-Vriends A.H. et al. Bleeding in carriers of hemophilia.//Blood. – 2006, vol. 108. – P. 52-56.
142. Posthouwer D. Hepatitis C in Hemophilia. – Thesis, Utrecht University, The Netherlands, 2006. – 144 p.
143. Powell D.L., Whitener C.J., Dye C.E., et al. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic.//Haemophilia. – 2005, №11. – P. 233-239.
144. Raffini L., Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy.//British Journal of Haematology. – 2007, vol. 136, iss. 6. – P. 777-787.
145. Rangarajan S., Austin S., Goddard N. J., et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopedic and non-orthopedic surgery.//Haemophilia. – 2013, vol.19, iss. 2. –

P. 294-303.

146. Rangarajan S., Yee TT., Wilde J., Experience of four UK comprehensive care centers using FEIBA® for surgeries in patients with inhibitors.//Haemophilia. – 2011, №17 (1). – P. 28-34.
147. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy.//Haemophilia. – 2005, №11. – P. 240–244.
148. Rattray B., Nugent, D.J., Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia.// Haemophilia. – 2006, №12. – P. 514-517.
149. Rezazadeh S., Haghighat A., Mahmoodi M., et al., Synoviorthesis induced by rifampicin in hemophilic arthropathy: a report of 24 treated joints.//Annals of Hematology. – 2011, vol. 90, iss.8. – P. 963-969.
150. Rocino A., Santagostino E., et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors.// Haematologica. – 2006, №91. – P. 558-561.
151. Rodriguez-Merchan E.C. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia.//Haemophilia. – 2012, №18. – P. 8-16.
152. Rodriguez-Merchan E.C., Quintana M., et al. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis.//Haemophilia. – 2007, №13. – P. 32-37.
153. Roosendaal G., Lafeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy.// Haemophilia. – 2006, vol.12, iss. 3. – P. 117-121.
154. Sammels M., Vandesande J., Vlaeyen E., et al. Falling and fall risk factors in adults with haemophilia: an exploratory study.//Haemophilia. – 2014, vol. 20, iss. 6. – P. 836-845.
155. Santagostino E., Mancuso M.E., Rocino A., et al. A prospective randomized trial of high and standart dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors.//Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2006, №4 (2). – P. 367-371.

156. Scalone L., Mantovani L.G., Mannucci P.M., Gringeri A. Quality of life is associated to the orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors.// Haemophilia. – 2006, №12 (2). – P. 154-162.
157. Seethala S., Collins N.P.Jr., Comerchi G.Jr. An Unusual Etiology for Elevation of Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in SLE: Acquired Hemophilia and Lupus Anticoagulant.//Case Rep. Hematol. – 2013, №2013. – P. 521785.
158. Serban M., Poenaru D., Pop L., et al. Surgery – a challenge in haemophiliacs with inhibitors.//Hämostaseologie. – 2009, №29, suppl. 1. – S39-S41.
159. Seuser A., Berdel P., Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia.//Haemophilia. – 2007, №13, suppl. 3. – P. 26-31.
160. Seuser A., Boehm P., Kurme A., et al. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia.//Haemophilia. – 2007, №13, suppl. 2. – P. 47-52.
161. Shapiro A.D. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A.//Vasc. Health Risk Manag. – 2007, №3. – P. 555-565.
162. Shetty Sh., Bhawe M., Ghosh K. Challenges of multiple mutations in individual patients with haemophilia.//Europ. J. of Haematology. – 2011, vol. 86, issue 3. – P. 185-190.
163. Siboni S.M., Mannucci P.M., Gringeri A., et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy.//J. Thrombosis and Haemostasis. – 2009, №7 (5). – P. 780-786.
164. Siddiqui M.A., Scott L.J. Recombinant factor VIIa (Eptacog Alfa): a review of its use in congenital or acquired haemophilia and other congenital bleeding disorders.//Drugs. – 2005, №65 (8). – P. 1161-1177.
165. Silva M., Luck J.V. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique.//J. Bone Joint Surg. Am. – 2008, №90, suppl. 2, pt. 2. – P. 254-61.

166. Stine K.C., Shrum D., Becton D.L. Use of FEIBA for invasive or surgical procedures in patients with severe hemophilia A or B with inhibitors.//J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2007, №29 (4). – P. 216-221.
167. Stonebraker J.S., Bolton-Maggs P.H., Soucie J.M., et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world.//Haemophilia. – 2010, №16 (1). – P. 20-32.
168. Stonebraker J.S., Bolton-Maggs P.H., et al. A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world.//Haemophilia. – 2012, №18 (3). – P. 91-94.
169. Takedani H., Kawahara H., Kajiwarra M. Major orthopaedic surgeries for haemophilia with inhibitors using rFVIIa.//Haemophilia. – 2010, №16 (2). – P. 290-295.
170. Tantawy A.G., Von Mackensen S., et al. Health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with hemophilia A.//Pediatr. Hematol Oncol. – 2011, №28 (3). – P. 222-229.
171. Tilley R., Mackman N. Tissue factor in hemostasis and thrombosis.//Sem. Thromb. Hemost. – 2006, vol. 32. – P. 5-10.
172. Teitel J. M., Carcao M., Lillicrap D., et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care.//Haemophilia. – 2009, vol.15, iss.1. – P. 227-239.
173. Tsailas P.G., Wiedel J.D. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy.//Haemophilia. – 2010, №16 (5). – P. 822-831.
174. Valentino L.A., Hakobyan N., Rodriguez N., Hoots W.K. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage.//Haemophilia. – 2007, vol. 13, №3. – P. 10-13.
175. Van Genderen F.R., Fischer K., Heijnen L., et al. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia.//Haemophilia. – 2006, №12. – P. 147-153.

176. Verbruggen B., van Heerde W.L., Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen.//Semin. Thromb. Hemost. – 2009, №35 (8). – P. 752-759.
177. Verma N., Valentino L.A., Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results.//Haemophilia. – 2007, №13, suppl. 3. – P. 38-44.
178. Von Mackensen S., Czepa D., et al. Development and validation of a new questionnaire for the assessment of subjective physical performance in adult patients with haemophilia-the HEP-Test-Q.//Haemophilia. – 2010, №16(1). – P. 170-178.
179. Waters B., Lillicrap D. The molecular mechanisms of immunomodulation and tolerance induction to factor VIII.//Journal Thrombosis and Haemostasis. – 2009, №7. – P. 1446-1456.
180. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure.//Blood Rev. – 2007, v. 21. – P. 131-142.
181. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. – Blackwell Publishing Ltd., 2012. - 76 p.
182. Yilmaz D., Akin M., Ay Y. et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol.//Haemophilia. – 2010, vol. 16 (6). – P. 888-891.
183. Zandian Kh.M., Nadery A., Moghtadaei Manesh H.R., et. al. Intera-articular Rifampin injection in hemophilic arthropathies.//Jundishapur Scientific Medical Journal. – 2007, vol. 6, №2 (53). – P. 23-27.
184. Zanon E., Iorio A., Rocino A., et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors.//Haemophilia. – 2012, №18 (1). – P. 39-45.
185. Zappa S., McDaniel M., Marandola J., Allen G. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010

practice patterns survey.//Haemophilia. – 2012, vol. 18, iss.3. – P.e140-e153.

186. Zukotynski K., Jarrin J., Babyn P.S., et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol.//Haemophilia. – 2007, vol. 13, №3. – P. 293-304.
187. Zourikian N., Feldman B.M., Brian M., et al. Validation of a New Pediatric Joint Scoring System From the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score.//Arthritis Care&Research. – 2011, vol. 63, №2. – P. 223-230.