



Ключові аспекти набутної гемофілії

Набута гемофілія (НГ) – це рідкісне порушення гемостазу, що характеризується спонтанною кровотечею за відсутності попереднього анамнезу кровотеч. Особливістю НГ є поява інгібіторів до факторів згортання (найчастіше до VIII фактора). Небезпека цього стану пов'язана передусім із масивною кровотечею, котра може призвести до летального наслідку.

Лікарі часто не мають відповідних знань і навичок щодо діагностики та лікування НГ, оскільки раніше у своїй практичній діяльності з нею не стикалися. У червні в рамках дистанційного освітнього курсу «Набута гемофілія» відбувся вебінар, присвячений проблемам діагностики та лікування НГ.



На запитання учасників онлайн-заходу відповідала **голова Асоціації гематологів України, завідувач відділення гематології Київського обласного онкологічного диспансеру, кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартівська.**

Наскільки розповсюдженою є НГ?

Згідно з даними світової статистики, частота НГ дорівнює 1,5-2 випадки на 1 млн населення на рік. У нашій країні подібна статистика наразі взагалі відсутня. За прогнозами, йдеться про 40-55 випадків НГ на рік, натомість реальна кількість встановлених випадків на порядок менша – лише 1-2, тобто в більшості наших пацієнтів НГ просто не діагностують, а отже, не призначають необхідного лікування. Відповідно до даних ретроспективних досліджень, середній вік пацієнтів із НГ варіює від 64 до 78 років. Лише у двох дослідженнях цей показник був меншим за 60 років. Між чоловіками

й жінками є певна вікова різниця. Так, у чоловіків пік захворюваності припадає на вік понад 65 років. У жінок спостерігаються два піки захворюваності: перший – у дітородному періоді (в середньому 35 років), другий – після 60 років. Приблизно в 70% випадків НГ є ідіопатичним захворюванням, однак відомо про зв'язок НГ зі зловживаннями новоутвореннями, аутоімунною патологією, вагітністю.

Кровотечі яких локалізацій є типовими для НГ?

Зазвичай це шкірні крововиливи за типом гематом (33-71%), м'язові крововиливи (до 35%), крововиливи під слизові оболонки. На відміну від уродженої гемофілії крововиливи в суглоби трапляються досить рідко. Згідно з даними досліджень, більш ніж половина всіх кровотеч при НГ є тяжкими (від 39 до 61%), тому важливо якнайшвидше встановити діагноз. У більшості випадків (61-94%) ці кровотечі розвиваються спонтанно.

Якими рекомендаціями слід керуватися в діагностиці та лікуванні НГ?

У клінічній практиці ми використовуємо Міжнародні рекомендації з діагностики та лікування набутної гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia, 2020), відповідно до яких діагностика НГ розпочинається зі збору анамнезу. Обов'язково необхідно уточнити, чи були в пацієнта раніше безпричинні крововиливи на шкірі, кровотечі після оперативних втручань або стоматологічних процедур. Якщо кровотечі траплялися,

потрібно виключити вроджені порушення гемостазу (легкі форми вродженої гемофілії чи хвороби Віллебранда, що раніше не були діагностовані) та медикаментозно зумовлені порушення згортання крові.

Якщо крововилив виник уперше, необхідно провести обстеження щодо виявлення НГ. Насамперед необхідно виконати коагулограму. У разі подовження протромбінового часу пацієнта, найімовірніше, отримує терапію непрямыми антикоагулянтами та потребує корекції антикоагулянтної терапії.

Якщо має місце ізольоване подовження активованого часткового тромбoplastинного часу >40 с, найперше слід визначити вочаковий антикоагулянт із метою діагностики антифосфоліпідного синдрому. Якщо ж вочаковий антикоагулянт не визначається, рекомендовано оцінити рівень фактора VIII (FVIII) згортання крові та концентрації інгібіторів до факторів згортання за допомогою аналізу Бетезда та/або імуноферментного аналізу. Крім того, в рутинній практиці з метою виявлення інгібітора та швидкого встановлення діагнозу можливе використання методу змішування плазми. Діагноз НГ підтверджується за умови зниження рівня FVIII і наявності інгібіторів до FVIII.

Якими є сучасні підходи до лікування НГ?

Стратегія лікування включає два підходи, котрі необхідно застосовувати паралельно, – зупинку кровотечі й ерадикацію інгібіторів до FVIII. Гемостатичну терапію можна проводити препаратами шунтуючої дії (рекомбінантний FVIIa 90 мкг/кг кожні 2-3 год до повної зупинки кровотечі або антиінгібіторний коагулянтний комплекс 50-100 МО/кг кожні 8-12 год до повної зупинки кровотечі) чи рекомбінантним свинячим FVIII у дозі 100-200 МО/кг (наразі в Україні не зареєстрований) до повної зупинки кровотечі. У разі застосування рекомбінантного свинячого FVIII потрібен ретельний моніторинг активності FVIII у пацієнта.

Не рекомендується використовувати плазмовий людський FVIII у зв'язку з високим ризиком тромботичних ускладнень (оскільки людський FVIII містить у своєму складі фактор Віллебранда). За відсутності препаратів шунтуючої дії можливе призначення рекомбінантного FVIII у дозі 50-100 МО/кг та за умови постійного моніторингу рівнів інгібітора та FVIII у крові.

Наскільки ефективною є гемостатична терапія?

Ефективність гемостатичної терапії рекомбінантним FVIIa, а також антиінгібіторним коагулянтним комплексом є найбільшою та перевищує 90%, для лікування десмопресином цей показник становить 64,3%, рекомбінантним свинячим FVIII – 85,7%, рекомбінантним людським FVIII – 70%. Лікарі у своїй практиці передусім використовують рекомбінантний FVIIa, котрий, за даними деяких досліджень, зупиняв кровотечу в 100% випадків. Рекомбінантний FVIIa є монопрепаратом, тобто містить лише FVIIa, тоді як антиінгібіторний коагулянтний комплекс включає FII, FIX, FXa та, в незначній кількості, FVIII. Антиінгібіторний коагулянтний комплекс виготовляється з крові людини, тому його застосування пов'язане з певним ризиком гемотрансмісивних інфекцій. Окрім того, ризик тромботичних ускладнень на тлі лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом дещо вищий порівняно з рекомбінантним FVIIa (4,8% та 2,9% відповідно).

Клінічну оцінку ефективності слід проводити за ступенем зупинки кровотечі. За відсутності крововиливів збільшують інтервал між введеннями препарату. Якщо ж кровотеча продовжується, рекомендується змінити лікарський засіб.

З якою метою та як саме проводять імуносупресивну терапію?

Метою імуносупресивної терапії є пригнічення синтезу інгібіторів до FVIII і та їх повна ерадикація. Обсяг подібного лікування залежить від визначених рівнів FVIII та інгібіторів до FVIII. Якщо рівень FVIII становить $\geq 1\%$, а титр інгібітора – ≤ 20 одиниць Бетезда, призначають монотерапію кортикостероїдами. Як правило, застосовують преднізолон 1 мг/кг/день перорально протягом 4-6 тиж. За відсутності відповіді через 2 тиж від початку терапії (рівень інгібітора не знижується) необхідно додати ритуксимаб у стандартному дозуванні 375 мг/м² 1 р/тиж протягом 4 тиж або циклофосфамід 1,5-2 мг/кг/день протягом 4-6 тиж.

За наявності прогностично несприятливих чинників (рівень FVIII <1%, рівень інгібітора до FVIII >20 одиниць Бетезда) відразу розпочинають комбіновану імуносупресивну терапію: преднізолон у поєднанні з ритуксимабом або циклофосфамідом у зазначених вище дозах. За відсутності відповіді на лікування слід додати третій препарат, а саме ритуксимаб або циклофосфамід.

Не слід забувати, що імуносупресивна терапія часто призводить до розвитку таких небезпечних явищ, як лейкопенія, інфекції, септичні ускладнення, діабет, психоз, загальне погіршення стану. За даними деяких досліджень, поширеність цих ускладнень сягає 70% та є особливо високою в пацієнтів похилого віку. Сепсис або інші серйозні інфекційні ускладнення виникають приблизно в третині випадків. Показник смертності від імуносупресивної терапії перебуває в межах 20-40%. У разі розвитку інфекційних ускладнень важливо вчасно призначити адекватну антибактеріальну терапію.

Життєвий прогноз значною мірою залежить від наявності несприятливих чинників, про котрі йшлося вище. За відсутності несприятливих чинників виживають до 95% пацієнтів із НГ, у разі наявності обтяжувальних факторів цей показник знижується до близько 70%.

На яких термінах вагітності найчастіше виникають спричинені НГ кровотечі та якими є особливості їх лікування?

Здебільшого кровотечі мають місце в післяпологовому періоді, точніше протягом 6 міс після пологів. Якщо кровотеча розвивається під час вагітності, останню необхідно штучно перервати. Лікування НГ у вагітних нічим не відрізняється від такого в інших пацієнтів. Оскільки ця категорія пацієнтів – переважно особи молодого віку, побічні ефекти терапії трапляються досить рідко. Показник виживаності при своєчасній діагностиці та лікуванні наближається до 100%. Рецидив НГ у разі подальших вагітностей є відносно нетиповим, однак слід попередити жінку про таку можливість. У жінок репродуктивного віку за можливості слід уникати застосування циклофосфаміду й інших цитостатичних засобів.

Якою є специфіка ведення хворого на НГ за необхідності виконання хірургічного втручання?

Якщо оперативне лікування є життєво необхідним, потрібно розглянути можливість його відтермінування до нормалізації рівня FVIII та інгібітора. Якщо це неможливо, необхідно призначити рекомбінантний FVIIa чи антиінгібіторний коагулянтний комплекс під час проведення операції.

Які загальні рекомендації необхідно надати пацієнту з НГ?

Важливо уникати інвазивних процедур, внутрішньом'язових ін'єкцій та артеріальних проколів, мінімізувати вимірювання рівня артеріального тиску, оскільки можливі крововиливи в місці накладання манжети. Прийом препаратів для тромбопрофілактики (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель) необхідно відкласти. Подальшу тромбопрофілактику можна проводити після повного вилікування НГ.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



НовоСевен®¹ – препарат першого вибору для зупинки кровотечі у пацієнтів із набуту гемофілією^{2,3}



**Проконсультуйтеся з гематологом
Підтвердіть діагноз у лабораторії
КОНТРОЛЮЙТЕ гемостаз**

Генрі, 78 років, звернувся до лікаря з приводу важких і великих гематом шкіри та випорожнення з кров'ю. В анамнезі пацієнта кровотечі раніше не спостерігались.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven)***
Регистраційне посвідчення: № UA/5178/01/04, UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №332 від 17.02.2020.

Склад: білково-ричкова еритроцитова альфа (activated) (FVIIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) еритроцитової альфа (активованої); білковий розчинник – натрію хлорид; натрію хлорид; динатрію гліцерофосфат; полісорбат 80; метонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення 1 мл розчину містить 10 мг сахарози. Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій.
Лікарська форма: Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок білого кольору.
Фармакотерапевтична група: Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08.
Показання: Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших названих процедурах у пацієнтів з тяжкими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів фактора коагуляції VIII або IX > 5 BU; уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення фактора VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гітчінсона з антитілами до GP IIb/IIIa (α_{IIb}β₃); рідкісність до переливання тромбоцитів у меніполю або у даній час.
Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, коняків або корів.
Спосіб застосування та дози: Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.

Побічні реакції: Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку імунної системи. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку судинної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Загальні розлади та стан у місці введення.
Термін придатності: 3 роки.
Умови зберігання: Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати для запобігання пошкодження розчинника у шприці. Доведено хімічну і фізичну стабільність розчиненого препарату протягом 6 годин при 25 °C або 24 годин при 5 °C.
Категорія відпуску: За рецептом.
Виробник/заявник: A/S Novo Nordisk/ Novo Nordisk A/S.
Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®). 2. Nithi-Kulne A, et al. Haematologica 2009;94(4):566-575. 3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161. 4. Hedner U. Blood Rev 2015;29(5):34-48.

***НовоСевен – еритроцитова альфа
***Інформація подана скорочено. Будь-якш, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики



UKR.NT.28.04.2020