

Клінічний випадок набуті гемофілії А після панкреатодуоденектомії з приводу дистальної холангіокарциноми

Набута гемофілія А (НГА) – рідкісне захворювання, що виникає внаслідок розвитку інгібіторів проти власного фактора згортання крові VIII (FVIII), які спричиняють порушення коагуляції. В окремих випадках інгібітори можуть виникнути після інвазивних хірургічних втручань. У цьому клінічному випадку йдеться про 68-річного пацієнта, в якого розвинулася НГА після субтотальної панкреатодуоденектомії зі збереженням шлунка з приводу дистальної холангіокарциноми.

Для пацієнтів з НГА характерне подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) на тлі нормального протромбінового часу (ПТЧ) [1]. У Японії зареєстрована частота НГА становить 0,8-1,83 на 1 млн населення на рік [2, 3]. Останнім часом кількість зареєстрованих випадків НГА зросла [4]. Важливо зазначити, що немає гендерної різниці у частоті виникнення НГА, проте це захворювання частіше виявляють в осіб літнього віку [5].

Клінічно НГА характеризується раптовою появою підшкірних або внутрішньом'язових крововиливів у пацієнтів, які не мають в особистому чи сімейному анамнезі схильності до кровотеч [6]. Фенотип кровотеч при НГА є варіабельним – від загрозливих для життя до легких чи відсутніх кровотеч [5]. Для пацієнтів з НГА також характерний високий рівень ранньої смертності, основними причинами якої є тяжкі кровотечі та тяжкі інфекції [7]. Повідомлялося також про асоціацію НГА з аутоімунними захворюваннями, злоякісними пухлинами, вагітністю, пологами та прийомом певних лікарських засобів [8-10]. За деякими даними, НГА може розвинутися після хірургічних втручань [11, 12]. Наведено клінічний випадок НГА, що виникла після субтотальної панкреатодуоденектомії зі збереженням шлунка при дистальній холангіокарциномі.

Клінічний випадок

У вересні 2019 року 68-річний чоловік звернувся до відділення невідкладної допомоги Токійського столичного медичного центру Тама (Японія) зі скаргами на біль у верхній частині живота. Пацієнт вів малорухливий спосіб життя, мав сидячу роботу і не мав в анамнезі відомих факторів ризику впливу канцерогенів. За даними зібраного анамнезу, пацієнт не мав деменції, гепатиту В або С чи цукрового діабету. При першому візиті було встановлено діагноз панкреатит на тлі жовчокам'яної хвороби. Наступного дня проведено ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію зі стентуванням спільної жовчної протоки в гастроентерологічному відділенні. Проте при ендоскопічному видаленні конкременту зі спільної жовчної протоки виявлено стеноз унаслідок неопластичного ураження її дистального відділу, а результати біопсії підтвердили діагноз дистальна холангіокарцинома. У листопаді 2019 року пацієнт був направлений до хірургічного відділення.

Пацієнту було проведено як первинне хірургічне втручання панкреатодуоденальну резекцію зі збереженням шлунка. Інтраопераційну експрес-діагностику виконували за стандартними протоколами, виявлено наявність залишку тканини холедоха, що зумовило необхідність додаткової резекції. Залишок спільної жовчної протоки виявився негативним на наявність раку та мав два отвори: гілку заднього сегменту низького злиття та загальну печінкову протоку, що

утворювали отвір для гепатохолангіоєюноанастомозу. Тривалість оперативного втручання становила 608 хвилин, об'єм інтраопераційної крововтрати – 1055 мл, переливання крові не знадобилось.

Патогістологічне дослідження операційного матеріалу проводили за стандартними методами, виявлено помірно-добре диференційовану тубулярну аденокарциному (pT1N1M0, ІІА стадія). На 3-й післяопераційний день (ПОД) у пацієнта розвинулась післяопераційна інфекція рани, а на 5-й ПОД з рани виділявся кишковий вміст, що зумовило необхідність повторного оперативного втручання для ліквідації неспроможності ентероанастомозу за Брауном. На 6-й ПОД спостерігалася значна кровотеча із шлункового зонда, а при динамічній комп'ютерній томографії виявили кровотечу у петлі клубової кишки. Було проведено ангіографію, проте під час обстеження відбувся спонтанний гемостаз (перша ангіографія). На 8-й ПОД рецидивувала кровотеча у петлі клубової кишки, що зумовило необхідність прямої хірургічної лігатури судин (третє оперативне втручання). На 14-й ПОД стався рецидив кровотечі у петлі клубової кишки, було проведено ангіографію з емболізацією периферичної ділянки другої клубової артерії (друга ангіографія).

Оскільки у пацієнта зберігалися геморагічні тенденції, з 2-го ПОД спостерігалось подовження АЧТЧ (44,5 с) на тлі майже нормальних значень цього показника до операції (22,9 с; референтні значення 24,3-36,0 с). При нормальному післяопераційному ПТЧ на 12-й ПОД АЧТЧ досяг 91,5 с. На 14-й ПОД було запідозрено НГА, тому паралельно з визначенням активності факторів згортання крові розпочато введення активованого концентрату протромбінового комплексу (АКПК; **FEIBA®**; 100 ОД/кг маси тіла через кожні 12 годин, 4 дози). Також з 15-го ПОД розпочато прийом преднізолону в дозі 1 мг/кг на добу. Проте виникла неспроможність гастроєюноанастомозу з формуванням зовнішньої панкреатичної фістули.

На 18-й ПОД діагноз НГА було підтверджено зниженням активності FVIII (<1%; норма 60-150%), появою інгібітора до FVIII (18 БО/мл; норма – не виявляється) та відсутністю ознак антифосфоліпідного синдрому. Результати інших коагулографічних тестів: активність фактора IX – 73% (норма 70-130%), інгібітора до фактора IX не виявлено (норма – не виявляється); активність фактора XIII – 37% (норма 70-140%), рівень фактора фон Віллебранда – 294% (норма 60-170%); антитіла до кардіоліпіну/β₂-глікопротеїну I – <1,2 ОД/мл (верхня межа норми 3,5 ОД/мл). Причиною зниження активності FVIII вважали крововтрату.

На 21-й ПОД потреба в гемотрансфузіях зникла, спостерігалась гемостаз, що дозволило розпочати ентеральне харчування через зовнішню панкреатичну фістулу із введенням суміші для ентерального харчування на основі глутаміну, клітковини й олігосахаридів. Проте на 22-й ПОД у пацієнта з'явився мелена,

рецидивувала анемія, тому прийнято рішення призупинити ентеральне харчування і призначити АКПК на 2 доби.

На 26-й ПОД повторно виникла мелена, тому знову була проведена терапія АКПК протягом 2 діб. На 29-й ПОД ентеральне харчування через зовнішню панкреатичну фістулу було відновлено із застосуванням вищезазначеної суміші, проте на 31-й ПОД через рецидив мелени харчування знову довелося призупинити та призначити АКПК на 3 доби. У зв'язку зі зниженням активності FVIII у пацієнта протягом 3 діб додатково застосовували ліофілізований концентрат FVIII у дозі 1440 ОД/добу. До 36-го ПОД стан пацієнта стабілізувався, він був переведений з відділення інтенсивної терапії після отримання АКПК протягом 10 діб та 102 одиниць еритроцитів (рис.). Гемостаз було досягнуто на 41-й ПОД, ентеральне харчування відновлено.

На 58-й ПОД рівень інгібіторів до FVIII зріс (54 БО/мл), що зумовило початок комбінованої терапії циклофосамідом (15 мг/кг кожні 3 тижні) та преднізолоном. На 79-й ПОД розпочато лікування ран з використанням негативного тиску. На 98-й ПОД рівень інгібіторів до FVIII знову зріс (35 БО/мл), що призвело до початку комбінованої терапії ритуксимабом (375 мг/м² площі поверхні тіла щотижня) та преднізолоном. На тлі лікування рівень інгібіторів до FVIII та АЧТЧ поступово знижувалися, активність коагуляції FVIII збільшувалась. Згодом дозу преднізолону поступово знижували.

Після 12 курсів ритуксимабу на 219-й ПОД інгібітори до FVIII не визначалися, проте активність FVIII залишалася низькою (20-30% норми). Пацієнт був тимчасово виписаний на 245-й ПОД

із зовнішньою панкреатичною фістулою та продовженням ентерального харчування. Було заплановано оперативне втручання під загальною анестезією для усунення фістули, яке вирішили провести із супровідною замісною терапією FVIII. На 289-й ПОД була виконана четверта операція – висічення та ушивання перфорованої ділянки гастроєюноанастомозу швом Альберта – Лембера. Пацієнт зміг відновити пероральний прийом їжі на 322-й ПОД та був виписаний зі стаціонару на 342-й ПОД. Проте на 765-й ПОД пацієнт помер внаслідок рецидиву метастазування дистальної холангіокарциноми в печінку.

Висновки

Отже, у представленому клінічному випадку застосування АКПК у гострій фазі НГА продемонструвало високу ефективність для зупинення рецидивуючих кровотеч, які не піддавались іншим методам терапії. Препарат вводили 4 рази в дозі 100 МО/кг через кожні 12 годин, що забезпечило стабілізацію гемостазу після 10 днів лікування у поєднанні із трансфузією еритроцитів. Незважаючи на епізоди рецидивуючих кровотеч у ранній післяопераційний період, своєчасне застосування АКПК дозволило успішно купірувати геморагічний синдром та уникнути розвитку тяжких геморагічних ускладнень на тлі НГА. Отримані дані узгоджуються із сучасними рекомендаціями щодо ефективності та безпеки застосування АКПК для лікування гострої кровотечі при набутій гемофілії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Takahashi M., Morita Y., Hayashi T. et al. A case of acquired hemophilia A after pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. Biomed Rep. 2023 Aug 1; 19(3): 61. DOI: 10.3892/br.2023.

Підготувала **Анна Хиць**

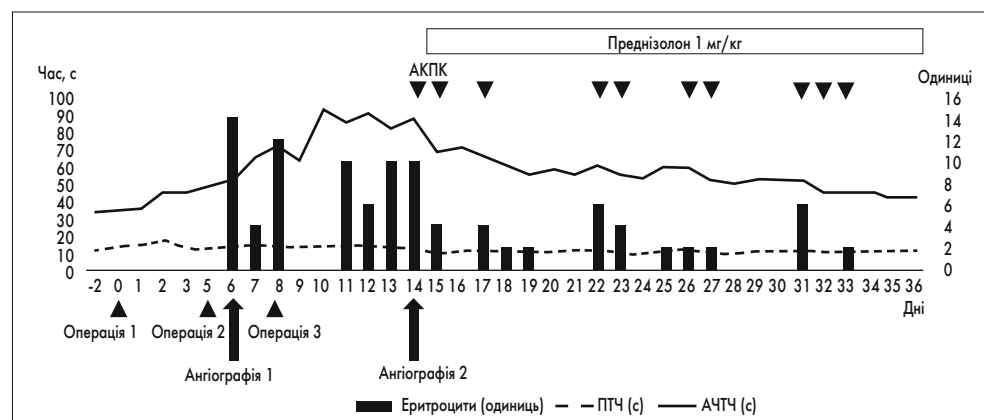


Рис. Курс лікування в відділенні інтенсивної терапії

ПТЧ був стабільно в межах норми до і після операції, але АЧТЧ почав подовжуватися після операції і досяг 91,5 с на 12-й ПОД. НГА була запідозрена на 14-й ПОД і призначено АКПК. Введення кортикостероїдів розпочато на 15-й ПОД. Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії АКПК вводили протягом 10 днів, загалом було введено 102 одиниць еритроцитів.



ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ — ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴

Набута гемофілія А

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020, Vol. 105(7): 1791-1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. J Gerontol Geriatr. 2019; 67: 141-153.
3. Coppola A., et al. Semin Thromb Hemost. 2012; 38: 433-446.
4. Baudo F., et al. Blood. 2012; 120(1): 39-46.

САРПОНІ/ВЕРИ/0014
Листопад 2023

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
© ТОВ «Такеда Україна» 2023. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та **Takeda** є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».
ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна.
Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

