

1.4 Acquired haemophilia

Набута гемофілія (НГ) - це рідкісне, але потенційно небезпечне для життя геморагічне захворювання, що виникає внаслідок продукції аутоантитіл, направлених проти плазмових факторів зсідання крові, найчастіше проти VIII фактора [132]. Блокуючі аутоантитіла можуть також виникати проти II, V, VII, IX, X, XI, XIII факторів та фактора Віллебрандта [133]. На відміну від спадкової гемофілії, НГ в рівній мірі хворіють як чоловіки, так і жінки [134, 135].

Найчастіше в клінічній практиці зустрічаються інгібітори до VIII фактора згортання крові, тому ми розглядаємо основні питання діагностики та лікування хворих з блокуючими антитілами до VIII фактора чи набутої гемофілії А.

Етіологія та патогенез. Причиною НГ є поява блокуючих антитіл до фактора VIII (фVIII) зсідання крові [134]. Поліклональні аутоантитіла частіше відносяться до класу IgG4, рідше зустрічаються моноклональні антитіла класів А і М, які, як правило, пов'язані з перебігом злоякісного захворювання крові. Антитіла, що виробляються, направлені проти епітопів, розташованих в А2, А3, рідше С2 доменах молекули фVIII [135,136]. Антитіла не фіксують комплемент, отже, не спричиняють анафілактичні реакції.

Часто НГ виникає на фоні різних інтеркурентних захворювань і станів. Найчастіше розвиток НГ пов'язують із: аутоімуними розладами (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчок, розсіяний склероз, темпоральний артерит, синдром Шегрена, аутоімуна гемолітична анемія, синдром Гудпасчера, міастенія, хвороба Гравеса, аутоімуний гіпотеріоз); запальними процесами в кишківнику (неспецифічний виразковий коліт), хворобами шкіри (псоріаз, пемфігус), хворобами легень (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень); алергічними реакціями на ліки (пеніциліни, сульфаніламід, фенітоїни, хлорамфенікол, метилдопа, інтерферон-альфа, флударабін, тіоксантини, вакцина БЦЖ тощо); діабетом, гострими формами гепатитів В і С; злоякісними пухлинами (простата, легені, товстий кишківник, підшлункова залоза, шлунок, жовчні протоки, голова та шия, шийка матки, молочна залоза, меланома, нирки

тощо); гематологічними пухлинами (хронічний лімфлейкоз, не-Ходжкінські лімфоми, множинна мієлома, макроглобулінемія Вальденстрема, мієлодиспластичний синдром, мієлофіброз, еритролейкемія) [137,138].

Іноді НГ є першою ознакою онкологічного або системного захворювання, тому при діагностиці захворювання необхідно проводити ретельне обстеження пацієнтів. У 10% випадків аутоантитіла до фVIII виникають в кінці вагітності або в післяпологовому періоді. При цьому більшому ризику піддаються жінки, які завагітніли вперше. Найбільш важкими проявами НГ у цьому випадку є масивні післяпологові кровотечі, відстрочені маткові кровотечі, що виникають на 3—150 день. Але приблизно у 50% випадків не виявляється значимих супутніх захворювань. У такому разі набута гемофілія вважається ідіопатичною [135]. У табл. 1 представлена частота розвитку НГ при різних захворюваннях.

У табл. 2 представлені дані про розвиток блокуючих аутоантитіл до інших факторів згортання крові (крім VIII фактора) при наявності супутньої патології.

Епідеміологія. Захворювання зустрічається досить рідко. За даними різних досліджень, частота його розвитку у дорослих складає від 0,2 до 4 випадків на 1 млн. чоловік в рік. Захворювання більш характерне для людей середнього і похилого віку. Невеликий пік захворюваності спостерігається серед жінок у віці 20-30 років, значно більша захворюваність реєструється серед чоловіків у віці 60-80 років [134].

За даними різних авторів, частота НГ, що зустрічається у дітей, не перевищує 0,05 на 1 млн. в рік. У описаних випадках фоновими станами були ювенільний ревматоїдний артрит, наявність антинуклеарних антитіл, інфекції і антибактеріальна терапія, що проводилася, синдром Гудпасчера, патологія печінки і гастрити. Клінічні прояви даного захворювання у дітей аналогічні таким, як у дорослих [140].

Клінічна картина при НГ відрізняється від проявів, що характерні для спадкової гемофілії [132, 133, 140-144]. Типовими геморагічними проявами при спадковій гемофілії є крововиливи в суглоби. Для осіб, хворих на НГ, характерні гострі масивні крововиливи в шкіру, м'язи і м'які тканини, зачервнені гематоми,

кровотечі зі слизових оболонок: носові, маткові, шлунково-кишкові, макрогематурія. Рідше зустрічаються масивні тривалі післяпологові кровотечі, кровотечі після травм або операцій, внутрішньочерепні крововиливи. Рідкісним проявом НГ є крововиливи у суглоби. Іншими проявами набутої гемофілії можуть бути мелена, ятрогенні кровотечі, особливо після постановки внутрішньовенних катетерів.

Оцінюючи клінічну картину захворювання, необхідно пам'ятати, що НГ часто розвивається на фоні тяжких інтеркурентних захворювань. При розвитку геморагічного синдрому необхідно провести диференційну діагностику з синдромом ДВЗ, НГ, хворобою Віллебрандта, дизфібриногенемією, спадковою гемофілією, наявністю вовчакового антикоагулянту [135]. Кровотечі можуть також виникати при проведенні гепаринотерапії. Локалізацію і характер геморагічного синдрому також може обумовлювати «фоновий» стан. Кровотечі при НГ часто носять масивний, небезпечний для життя характер. У зв'язку з цим пацієнти з НГ потребують призначення адекватної гемостатичної терапії. До останнього часу смертність від кровотеч, що виникають при НГ, коливалася від 7,9 до 22% з найбільшим ризиком в перші тижні після маніфестації. У 25% хворих на НГ геморагічні прояви носять помірний характер, тому вони, як правило, не потребують гемостатичної терапії.

Діагностика. Пацієнти з аутоантитілами до факторів згортання крові (в основному до VIII фактора) можуть зустрічатися в клінічній практиці лікарів різних спеціальностей, які не мають досвіду в діагностиці та лікуванні цього рідкісного захворювання. Тому виникнення гострої кровотечі чи інших проявів геморагічного синдрому у пацієнта з відсутністю геморагій в анамнезі, особливо в похилому віці чи в післяпологовому періоді, та ізольованим подовженням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) повинно наводити на думку про можливий діагноз набутої гемофілії [136]. При діагностиці та визначенні правильної тактики лікування НГ надзвичайно важливою є тісна співпраця клініцистів, лабораторної служби та спеціалістів центрів гемостазу (гемофілії) – див. рис.1. Для встановлення діагнозу НГ потрібне лабораторне

підтвердження. Необхідно виявити циркуляцію в крові специфічного інгібітору фVIII. На першому етапі дослідження показано проведення гемостазіологічного скринінгу: підрахунку кількості тромбоцитів, визначення часу кровотечі (ЧК), активованого часткового (парціального) тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ) і фібриногену та тестів змішування плазми [137]. У пацієнтів, хворих на НГ, спостерігається ізольоване подовження АЧТЧ при нормальних показниках ПЧ, ТЧ, ЧК, фібриногену. Якщо у пацієнта є фонові захворювання, які можуть змінювати коагулогічні тести або вимагають лікування антикоагулянтами, дане правило може порушуватися. У цій ситуації можливе подовження не тільки АЧТЧ, але і ПЧ, ТЧ, ЧК.

В тесті змішування плазма пацієнта і нормальна плазма змішуються у співвідношенні 1:1 та визначається АЧТЧ після змішування та інкубації при t 37°C протягом 1-2 год. Якщо зниження активності VIII фактору пов'язане з циркуляцією інгібітора VIII фактора, корекція АЧТЧ не настає, на відміну від зниження активності фVIII, не пов'язаного з циркуляцією інгібітору.

Також необхідно провести диференціацію специфічного інгібітору з неспецифічним — вовчаковим антикоагулянтом (ВА). Для циркуляції ВА характерна відсутність корекції не тільки після інкубації, але і при проведенні аналізу відразу після змішування з реактивами, чутливими до ВА. При НГ аналіз АЧТЧ і активності фVIII, проведений відразу після змішування, показує часткову корекцію.

На другому етапі діагностичних досліджень необхідно провести аналіз активності факторів згортання крові, зокрема фVIII. Зниження активності фVIII у пацієнта, що не мав до того геморагічних проявів, є непрямою ознакою НГ і вимагає дослідження наявності специфічного інгібітору. Аналіз активності інгібітору по методу Бетезда виявляє нелінійну залежність. Навіть інкубація з великою концентрацією антитіл не приводить до повної інактивації фVIII. Це свідчить про те, що при НГ фVIII, утворюючи комплекс із специфічними антитілами, зберігає залишкову активність. Така реакція аналогічна II кінетичному типу інгібітору при спадковій гемофілії А. Таким чином, за

наявності вираженого геморагічного синдрому в крові пацієнта виявляється залишкова активність фVIII.

Важливими та необхідними лабораторними показниками для постановки діагнозу набутої гемофілії є визначення інгібітору фактора VIII [138,140]. Але необхідно враховувати при встановленні діагнозу, що низькі рівні інгібітору можуть виявлятися у практично здорових людей з нормальним рівнем VIII фактору та з відсутністю кровотеч в анамнезі. В одному дослідженні було показано, що нейтралізуючі антитіла виявлялися в 17% здорових донорів, особливо у жінок, які багато народжували дітей.

Для кількісного дослідження інгібітора застосовується метод Бетезда в модифікації Німегена. Одна одиниця Бетезда (БО) – це кількість інгібітора, яка інактивує 50% фактора VIII в нормальній плазмі після інкубації протягом 2 годин при температурі 37°C.

Для визначення локалізації, величини кровотеч, моніторингу терапії показано застосування у таких пацієнтів інструментальних методів дослідження (МРТ, КТ, УЗД).

Диференційна діагностика. НГ необхідно диференціювати з ДВЗ-синдромом, оскільки при ДВЗ-синдромі також може бути подовжений АЧТЧ [138,139]. Але, крім, подовженого АЧТЧ для ДВЗ-синдрому характерно подовження ПЧ, зниження рівня фібриногену, збільшення продуктів деградації фібрину та Д-димерів, тромбоцитопенія. Тому, присутність ізольованого подовження АЧТЧ – особливо важлива ознака набутої гемофілії [140, 142, 145, 146].

Ізольоване подовження АЧТЧ спостерігається також при зниженні рівнів факторів VIII, IX, XI, XII, високомолекулярного кініногену чи прекалікреїну, а також при наявності антикоагулянтів, таких як вовчаковий антикоагулянт, чи інгібіторів факторів згортання крові. Однією з причин артеріальних та венозних тромбозів, особливо у людей молодого та середнього віку, є продукція антитіл, дія яких направлена на комплекс, що утворюється фосфоліпідами та кофакторним білком (частіше це бета-2-глікопротеїн I чи протромбін). Під

терміном «вовчаковий антикоагулянт» об'єднана група імуноглобулінів класу Ig G та IgM, які *in vitro* інгібують фосфоліпід-залежні коагуляційні тести, що проявляється подовженням часу згортання крові. Не зважаючи на те, що *in vitro* вовчаковий антикоагулянт приводить до подовження часу згортання, *in vivo* його присутність асоціюється з розвитком тромбозів. Це обумовлено тим, що вовчаковий антикоагулянт викликає зміни в протизгортуючих системах протеїну C, бета-2-глікопротеїну I, анексину V та простацикліну, які підвищують згортуючу активність крові та призводять до розвитку артеріальних та венозних тромбозів різної локалізації, підвищують ризик тромбемболії, можуть бути причиною тромбозу плацентарних судин, несприятливо впливають на процес імплантації зародка, перебіг вагітності, розвиток плоду, можуть бути причиною повторних мимовільних абортів в другому триместрі вагітності.

Лікар-клініцист повинен визначити, чи є подовження АЧТЧ результатом дії вовчакового антикоагулянту, циркулюючих нейтралізуючих антитіл чи істинним кількісним дефіцитом факторів згортання крові. При ізолюованому подовженні АЧТЧ проведення досліджень вовчакового антикоагулянту є обов'язковим. При наявності вовчакового антикоагулянту не відбувається корекції АЧТЧ зразу після змішування плазми та після інкубації при $t = 37^{\circ}\text{C}$ протягом 1-2 годин. Вовчаковий антикоагулянт може виявлятися і у хворих на набуту гемофілію, проте, це не є характерним.

Підкомітет по вовчаковому антикоагулянту Комітету з науки та стандартизації Міжнародної Спільки по тромбозам та гемостазу запропонував наступні критерії для діагностики вовчакового антикоагулянту. Вони включають: подовження одного чи більше фосфоліпід-залежних скринінгових коагуляційних тестів (АЧТЧ, ПЧ, час активованого фактору X); відсутність корекції подовження тесту при змішуванні досліджуємого зразка з нормальною плазмою; корекція подовження тесту при надлишку фосфоліпідів; відсутність специфічних інгібіторів любых факторів системи згортання крові. Суворе дотримання означених критеріїв забезпечує надійну лабораторну діагностику вовчакового антикоагулянту.

При проведенні диференційної діагностики набутої гемофілії необхідно вивчити можливість застосування гепарину при лікуванні хворого (детальне вивчення історії хвороби та листів призначення ліків). При наявності гепарину в плазмі поряд з подовженим АЧТЧ спостерігається подовжений тромбіновий час в комбінації з нормальним рептилазним часом. Існують лабораторні методики видалення гепарину із зразка плазми шляхом застосування гепарин-абсорбуючих смол чи ензимів до проведення тесту змішування.

При НГ, яка виникла на фоні вагітності показано тестування хворих на наявність аутоімунних порушень, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, які потребують певних змін в терапевтичній тактиці.

Лікування. Стратегія лікування НГ заснована на виконанні двох головних завдань: зупинити кровотечу та видалити інгібітор [147-149]. Головна мета – зупинити кровотечу та забезпечити ефективний контроль маніфестації різних типів кровотеч. Кінцева терапевтична мета – видалити інгібітор тавилікувати хворобу.

Терапевтична тактика залежить від етіології та патогенезу захворювання, клінічної презентації набутої коагулопатії та титру антитіл (інгібітора). Більшість хворих на набуту гемофілію – це люди старшого віку з багатьма супутніми захворюваннями і потребують індивідулізованого терапевтичного підходу. Досить часто лікування основного захворювання чи відміна певних медикаментів приводить до ерадикації інгібітора. Необхідно пам'ятати, що при виборі лікування у кожному конкретному випадку необхідно враховувати вік пацієнта і наявність у нього супутніх захворювань. Так, застосування стероїдів у осіб літнього віку може бути обмежено у зв'язку з цукровим діабетом, ризиком розвитку катаракти, психозу, остеопорозу, а використання таких активних прокоагулянтів, як активований фактор VII та активований концентрат протромбінового комплексу, в окремих випадках призводить до розвитку тромбозів, особливо за наявності атеросклерозу і системних захворювань сполучної тканини. При вирішенні питання про проведення гемостатичної терапії необхідно враховувати співвідношення наслідків виникнення того або

іншого геморагічного прояву і ризику від застосування гемостатичних препаратів. Так, ізольовані шкірні геморагічні прояви, як правило, не вимагають активної гемостатичної терапії.

З терапії пацієнтів з НГ необхідно виключити препарати, що входять в список можливих провокаторів. До таких препаратів відносяться антибактеріальні препарати (пеніцилін, сульфаніламід, ципрофлоксацин); імуномодулятори (інтерферон, флударабин); психотропні препарати (фенітоїн, флупентиксол, зуклопентиксол; клопидогель). До розвитку набутого інгібітора до фVIII, окрім перерахованих, ймовірно, можуть приводити ще деякі препарати. Окрім препаратів, що провокують розвиток інгібітору, пацієнти з НГ можуть застосовувати антикоагулянти і дезагреганти у зв'язку з наявністю фонових захворювань. У пацієнтів з НГ застосування таких медикаментів, швидше за все, призведе до важких, навіть фатальних кровотеч і крововиливів, тому, відразу після виявлення перших геморагічних симптомів, необхідна відміна (або корекція дози) антикоагулянтів і дезагрегантів.

У пацієнтів з незначними кровотечами гемостатична терапія може не проводитися, але для них показано проведення імуносупресивної терапії при встановленні діагнозу набутої гемофілії. Але необхідно пам'ятати, що важкість кровотечі при набутій гемофілії може не залежати від рівня фVIII чи титру інгібітора. Тому рішення про проведення гемостатичної терапії в основному повинно прийматися на основі вираженості клінічної симптоматики. Але дослідження титрів інгібітору є обов'язковим для визначення правильної тактики гемостатичної терапії! В табл. 3 представлені міжнародні рекомендації по лікуванню хворих на набуту гемофілію. В табл. 4 представлені міжнародні рекомендації визначення терапевтичної стратегії лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії.

Рішення про альтернативні терапевтичні стратегії приймаються після аналізу результатів лікування препаратами першої лінії. В табл. 5 представлені міжнародні критерії відсутності терапевтичного ефекту при проведенні лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії.

Тактика терапії при кровотечах середнього та важкого ступеня з титром інгібітора FVIII менше 5 БО. Суперечливими є дані про ефективність застосування при НГ концентрату фактора VIII. Одні автори вважають, що застосування високих доз фактора VIII при низькому титрі — менше 5 одиниць Бетезда (БЕ) дозволяє досягти гемостатичного рівня. Інші автори вважають, що застосування фактора VIII ефективно тільки у поєднанні з методами, що знижують титр інгібітору, — екстракорпоральною иммуноабсорбцією, інтенсивною імуносупресією і рекомендують ці методи лише при небезпечних, неконтрольованих кровотечах. За даними інших авторів, введення фVIII швидко зв'язується з антитілами в крові пацієнтів, тому застосування фактора VIII у пацієнтів з НГ не має практичного значення.

У зв'язку з різною кінетикою набутих антитіл, необхідну дозу концентрату фактора згортання не можна визначити точно. Деякі клініцисти призначають подвійну чи потрійну дозу концентрата для досягнення терапевтичного ефекту. Рекомендується доза фVIII 200 МО/кг внутрішньовенно кожні 8-12 годин.

У пацієнтів з дуже низьким титром інгібітора (<3БО) та залишковою активністю фактора згортання крові може застосовуватися десмопресин. У здорових людей застосування десмопресину в дозі 0,3 мкг/кг приводить до тимчасового збільшення ф VIII та фактора Віллебрандта в 2-3 рази. Але у більшості пацієнтів з НГ лікування десмопресином не забезпечує гемостаз.

Тактика терапії кровотеч середнього та важкого ступеня з титром інгібітора FVIII більше 5 БО. При важких кровотечах та титрі інгібітора ≥ 5 БО показано застосування активованого фактора VII, чи комбінація rFVIIa з активованим концентратом протромбінового комплексу. Клініцист повинен визначити адекватну терапію для конкретного пацієнта в залежності від локалізації кровотечі, важкості кровотечі, супутніх захворювань, доступності медикаментів, вартості лікування. Моніторинг ефективності терапії з використанням стандартних тестів таких як ПЧ та аЧТЧ не є корисним. Високоєфективним методом зупинки кровотеч при НГ визнано застосування рекомбінантного активованого фактора VII — Новосевен (rVIIa) [150-153].

Рекомбінантний VIIa фактор зсідання крові, який був розроблений для лікування інгібіторної форми вродженої гемофілії, успішно використовується для лікування набутої форми гемофілії. Це пов'язано з тим, що рекомбінантний VIIa фактор безпосередньо активує FX та перетворює його в FXa на поверхні тромбоцитів в обхід недостатньої кількості FVIII та FIX. Для лікування рекомендуються дози рекомбінантного VIIa фактора згортання крові (НовоСевен) – 90-120 мг/кг внутрішньовенного кожні 2-3 години до повної зупинки кровотечі. При відсутності ефекту після 2-х доз дозу препарату можна збільшити до 120-270 мг/кг кожні 2,5-3 години. При незначних кровотечах зазвичай необхідно застосування 2-3-х доз препарату, але при великих кровотечах лікування може проводитися протягом декількох днів. Якщо кровотеча не зупиняється протягом 24 годин, подальше застосування препарату недоцільне.

Проведені дослідження ефективності лікування епізодів кровотеч при набутій гемофілії рекомбінантним VIIa фактором згортання крові (НовоСевеном) як препаратом 2-ї лінії терапії показали, що повна відповідь спостерігалася в 75% випадків кровотеч. Більш пізнішими дослідженнями з італійського реєстру набутої гемофілії встановлено позитивний результат застосування препарату НовоСевен в 90% випадків епізодів кровотеч (19 випадків як терапія 1-ї лінії, 1 випадок як сальвадж-терапія). В середньому, на лікування витрачалось 28 доз rVIIa (від 1 до 541), а курс лікування в середньому складав 3,9 днів (від 0 до 43).

rFVIIa (НовоСевен) добре переноситься пацієнтами та має незначну кількість побічних ефектів. Переваги при застосуванні препарату НовоСевен: відсутній потенціальний ризик переносу людських патогенів; відсутній анамнестичний ризик розвитку інгібіторів при застосуванні препарату; аналіз безпеки застосування препарату показав, що його застосування в рекомендованих режимах рідко приводить до розвитку тромбозів, насамперед артеріальних.

Проте перевищення рекомендованих доз збільшує ризик розвитку тромбозу. Повідомлення про розвиток артеріального та венозного тромбозу описані в літературі. Найчастіше тромбоемболічні ускладнення виникали при лікуванні кровотеч при інших захворюваннях, а не при виникненні інгібіторів у пацієнтів, хворих на гемофілії. Результати досліджень 35 рандомізованих клінічних досліджень rFVIIa показали, що більш високий ризик розвитку артеріальних тромбозів (але не венозних) спостерігався у пацієнтів похилого віку, які лікувалися високими дозами rFVIIa.

Відмічається висока ефективність активованого концентрату факторів протромбінового комплексу (АКФПК) — Фейба у пацієнтів з НГ. Режим дозування - 75 МО/КГ кожні 8—12 годин, але не більше 200 МО/КГ/добу. При важких кровотечах в середньому ефект досягається за 48 годин в 76% випадків, для зупинки кровотечі в середньому потрібно 10 доз, а при кровотечах середньої тяжкості кровотечі можуть бути зупинені середньому за 36 годин у 100% пацієнтів, для цього потрібно в середньому 6 доз препарату.

Імуноадсорбція/плазмаферез. При відсутності відповіді при застосуванні rFVIIa чи АКФПК у пацієнтів з високими титрами інгібітора та важкими кровотечами рекомендується проведення імуноадсорбції/плазмаферезу з метою тимчасового зменшення рівня аутоантитіл. Після проведення імуноадсорбції/плазмаферезу показана замісна терапія FVIII для досягнення повного гемостазу.

Елімінація інгібітору. При встановленні діагнозу набутої гемофілії рекомендується застосування методів елімінації інгібітору з метою відновлення нормального гемостазу та зведення до мінімуму ризику розвитку кровотеч у пацієнта. У пацієнтів з незначним геморагічним синдромом та низькими рівнями інгібіторів імуносупресивна терапія може не проводитися. Спонтанна ремісія без імуносупресивного лікування спостерігається в 25% пацієнтів. У більшості (можливо у всіх) пацієнтів з НГ відбувається спонтанне одужання унаслідок вагітності або застосування лікарських препаратів протягом декількох місяців після пологів або припинення прийому ліків, які призвели до розвитку НГ.

Спонтанна елімінація інгібітору можлива і в решті груп пацієнтів з НГ, особливо після лікування захворювання, що викликало синтез антитіл, блокуючих фVIII. Але спонтанна ремісія проблематична при наявності у пацієнта аутоімунних захворювань. Не дивлячись на це, більшість сучасних авторів після виявлення інгібітору рекомендують негайно почати імуносупресивну терапію. Основна причина полягає у високому ризику виникнення фатальної кровотечі, навіть в тому випадку, якщо захворювання маніфестувало помірним геморагічним синдромом.

В табл. 6 представлені препарати, які застосовуються для елімінації аутоантитіл до VIII фактора з'єднання крові.

Стероїдна/цитотоксична терапія. При ерадикації інгібіторів перша лінія терапія включає застосування преднізолону (терапевтична ефективність приблизно 60-70%. Комбінація преднізолону з циклофосфамідом в дозі 50-150 мг/добу може збільшити терапевтичну ефективність до 70-80%. Для елімінації інгібітору розглядаються наступні опції: застосування кортикостероїдів, цитотоксичних препаратів- циклофосфаміду, азатиоприну, 6-меркаптопурина, вінкристину або комбінованій терапії, циклоспорину А, внутрішньовенного введення імуноглобуліну, ритуксимабу, застосування плазмаферезу, імуносорбції і, нарешті, проведення курсу індукції імунної толерантності препаратами фVIII. Ці препарати можна застосовувати окремо або комбінувати між собою.

Застосування преднізолону в дозі 1—2 мг/кг в день протягом 3 тижнів ізольовано або у поєднанні з оральним прийомом циклофосфаміду в дозі 1—2 мг/кг в день є найбільш ефективними методами елімінації інгібітору.

Оскільки алкіруючі препарати можуть бути причиною порушення фертильності, приводити до алопеції, мієлосупресії та інших побічних ефектів пацієнтам, хворих на набуту гемофілію, пов'язану з вагітністю, необхідно призначати терапію преднізолоном чи комбінацію преднізолону з азатиопріном. Зазвичай позитивна відповідь спостерігається через 3-6 місяців терапії, хоча позитивний ефект іноді може реєструватися через декілька місяців лікування.

Оскільки рецидив захворювання виникає при відміні препарату чи зменшенні дози необхідно уникати передчасної відміни препаратів.

Ритуксимаб (анти-CD-20 моноклональні антитіла) можна рекомендувати пацієнтам з початковим високим титром інгібітору [138]. Згідно Міжнародних рекомендацій ритуксимаб є препаратом другої лінії терапії. Стандартна доза препарату складає 375 мг/м²- 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів. Найчастіше позитивний ефект спостерігається через 2 тижні лікування. Багато дослідників рекомендують застосовувати ритуксимаб як препарат першої лінії терапії в комбінації з преднізолоном для пацієнтів з титром інгібітора більше 5БО, але менше 30 БО, або в комбінації з преднізолоном і циклофосфамідом для пацієнтів з титрами інгібітора більше 30МО.

До препаратів другого ряду відноситься також циклоспорин в дозі 200—300 мг/сут самостійно або у поєднанні з преднізолоном і альфа- інтерфероном. Циклоспорин може застосовуватися також для проведення сальвадж-лікування як при монотерапії, так і в комбінації з преднізолоном. Особливо таке лікування є ефективним у пацієнтів з набутою гемофілією, що виникла на фоні системного червоного вовчака. Для запобігання токсичних ефектів препарату необхідно проводити моніторинг рівня циклоспорину в сироватці крові. При успішному лікуванні відміна препарату рекомендується через 1 рік.

Великі ретроспективні дослідження ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів показали, що частота досягнення повних ремісій та виживаність пацієнтів, у яких в комплексній терапії застосовувалися внутрішньовенні імуноглобуліни, не відрізняється від програм терапії з преднізолоном та цитостатичними препаратами. Згідно Міжнародним рекомендаціям внутрішньовенні імуноглобуліни не показані при виконанні терапевтичних програм елімінації інгібітора при НГ.

Для елімінації інгібітору також показані курси індукції імунної толерантності (ІТ). У всіх випадках застосовувалися комплексні протоколи, що включають введення фVIII у поєднанні з цитостатиками і преднізолоном. Щоденне введення фVIII по схемі 30 МО/КГ в день 1 тиждень, 20 МО/КГ день 2

тиждень і 15 МО/КГ день 3 тиждень у поєднанні з внутрішньовенним введенням циклофосфаміду і метилпреднізолону дозволило добитися ремісії у 93% пацієнтів. Для зниження титру інгібітору як при важких кровотечах, так і в протоколах ІТ застосовуються екстракорпоральні методи — плазмаферез, імуноабсорбція на стафілококовому протеїні А або поліклональних овечих антитілах до людського імуноглобуліну.

Пацієнтам з важкими кровотечами може бути призначена комбінована терапія: циклофосфамід оральний в дозі 1—2 міліграми/кг в день, преднізолон 1 міліграма/кг в день, курси імуноабсорбції 1—5 днів на тиждень, імуноглобулін внутрішньовенно 30 міліграм/кг в день 5—7 днів на тиждень, фактор VIII 100 МО/КГ в день. У всіх пацієнтів в середньому за 3 дні була досягнута зупинка кровотечі, значно понижений титр інгібітору. В табл. 7 представлений терапевтичний алгоритм ерадикації інгібіторів при НГ.

Диспансеризація. При виникненні внутрішніх чи неконтрольованих кровотеч показана обов'язкова госпіталізація хворих на НГ. Оскільки після закінчення імуносупресивної терапії рецидив захворювання спостерігається приблизно у 1 з 5 пацієнтів, рекомендується тривале спостереження за пацієнтами. В табл. 8 представлена схема диспансерного спостереження хворих на НГ після проведення імуносупресивної терапії з метою ірадикації аутоантитіл.

Пацієнтам, у яких зберігається інгібітор, не рекомендується призначати медикаменти, які можуть призвести до виникнення кровотечі (аспірин, нестероїдні протизапальні препарати та інш.). При наявності інгібітора пацієнтам рекомендується уникати ситуацій, при яких існує високий ризик розвитку важких кровотеч (травми, внутрішньом'язові ін'єкції, інвазивні процедури).

Прогноз при НГ залежить від відповіді на проведення імуносупресивної терапії. Встановлено три незалежних фактори, які впливають на загальну виживаність та безпідйну виживаність - супутні захворювання – пухлини/стан після пологів; наявність повної ремісії; вік пацієнта на момент діагнозу - (<65 років, ≥65 років). Найбільша виживаність спостерігалася серед пацієнтів з

наявністю інгібіторів після пологів, при отриманні повної ремісії після проведення імуносупресивної терапії та у пацієнтів, молодших 65 років. Інгібітори можуть зникати спонтанно протягом декількох місяців у пацієнтів після пологів та при відміні медикаментів, які призвели до розвитку НГ. Навпаки, у пацієнтів, в яких набута гемофілія виникла на фоні аутоімунних захворювань, спостерігаються високі титри інгібіторів, які надзвичайно рідко можуть зникати спонтанно чи тільки при монотерапії преднізолоном.

У пацієнтів зі злоякісними пухлинами прогноз значно гірший. При вирішенні питання про проведення імуносупресивної терапії у пацієнтів зі злоякісними пухлинами необхідно враховувати вік пацієнта, тип пухлини, важкість кровотечі.

Приблизно у 20% пацієнтів виникає рецидив захворювання. Зазвичай рецидив виникає в інтервалі від 1 тижня до 14 місяців після закінчення імуносупресивної терапії. Тому такі пацієнти потребують тривалого спостереження. При рецидиві НГ у 50-70% пацієнтів при проведенні імуносупресивної терапії спостерігається друга повна ремісія, але деякі пацієнти потребують проведення більш тривалої імуносупресії.

У зв'язку з ризиком розвитку рецидиву захворювання, виникнення важких кровотеч клініцисти повинні детально обговорювати з пацієнтами та членами їх сімей питання клінічної симптоматики захворювання та його лікування. Діагностика рецидиву на ранніх етапах зменшує ризик розвитку важких кровотеч.

Хоча ризик розвитку рецидиву НГ, пов'язаної з пологами, при умові повної елімінації антитіл, мінімальний при повторних вагітностях, пацієнти повинні бути попереджені про можливість розвитку захворювання при майбутніх вагітностях.

При лікуванні НГ необхідно враховувати, що наявність супутньої патології, похилий вік пацієнта часто потребує проведення менш агресивної терапії та зниження дози імуносупресантів (наприклад, стероїдів при діабеті), що приводить до зниження результатів лікування. Застосування імуносупресивних

препаратів пов'язано з виникненням побічних реакцій, особливо у пацієнтів похилого віку. Надзвичайно важливим є правильне визначення терапевтичної тактики та ретельний моніторинг при проведенні лікування.

Ситуація в Україні щодо поширеності і надання допомоги пацієнтам із гемофілією відображена в оглядах [154-155], Міжнародних рекомендаціях та Наказах МОЗ України [156-158].

Таблиця 1

Частота розвитку набутої гемофілії при різних захворюваннях (за даними клінічних досліджень)

Супутні захворювання	Green, 1981 (N= 215), %	Morrison, 1993 (N=65), %	Collins, 2007 (N=172), %
Ідіопатична	46,1	55,0*	63,3
Аутоімунні розлади	18,0	17,0	16,7
Злоякісні пухлини	6,7	12,0	14,7
Захворювання шкіри	4,5	2,0	3,3
Реакції на препарати	5,6	3,0	ВД
Вагітність	7,3	11,0	2,0
Інші	11,8	ВД	ВД

*- В цьому дослідженні ідіопатичні випадки та інші подані разом,
ВД – відсутні дані.

Таблиця 2

Розвиток блокуючих аутоантитіл до інших факторів згортання крові (крім VIII фактора) при наявності супутньої патології

Фактор згортання крові	Супутня патологія	Лікування
V	Лімфопроліферативні розлади, аденокарцинома, туберкульоз, застосування аміноглікозидів	СЗП*, г FVIIa**
IX	Системний червоний вовчок, гостра ревматична лихоманка, дифузні захворювання сполучної тканини (васкуліти), розсіяний склероз, стан після простатектомії, післяпологовий період	Концентрат IX фактору, концентрат активованого протромбінового комплексу, г FVIIa, кортикостероїди.

Продовження табл. 2

XI	Аутоімунні захворювання, карцинома простати, хронічний лімфолейкоз, хлорпромазін	СЗП, концентрат XI фактора, концентрат активованого протромбінового комплексу, г FVIIa, транексамова кислота, фібринний клей.
XIII	Ідіопатичний, застосування ізоніазиду, пеніциліну	Концентрат XIII фактора, СЗП, кріопреципітат
Фактор Віллебрандта	Аутоімунні розлади, моноклональні гамапатії, лімфопроліферативні розлади, епідермальні пухлини, гіпотиреодизм, мієлопроліферативні розлади, застосування різних ліків	Десмопресін, інфузія концентрату VIII, що містить фактор Віллебрандта, внутрішньовенні імуноглобуліни, плазмаферез
II	Ідіопатичний, тромбін для місцевого застосування, аутоімунні захворювання, прокаїнамід	СЗП, концентрат активованого протромбінового комплексу
VII	Ідіопатичний, карцинома	Концентрат IX фактору, концентрат активованого протромбінового комплексу, концентрат VIII фактору, г FVIIa, транексамова кислота, фібринний клей.
X	Амілоїдоз, карцинома, гостра нелімфобласна лейкемія, гострі респіраторні інфекції, дія фунгіцидів, ідіопатичний	СЗП, концентрат активованого протромбінового комплексу, транексамова кислота, фібринний клей

*- свіжозаморожена плазма,

**- активований рекомбінантний фактор VII (НовоСевен)

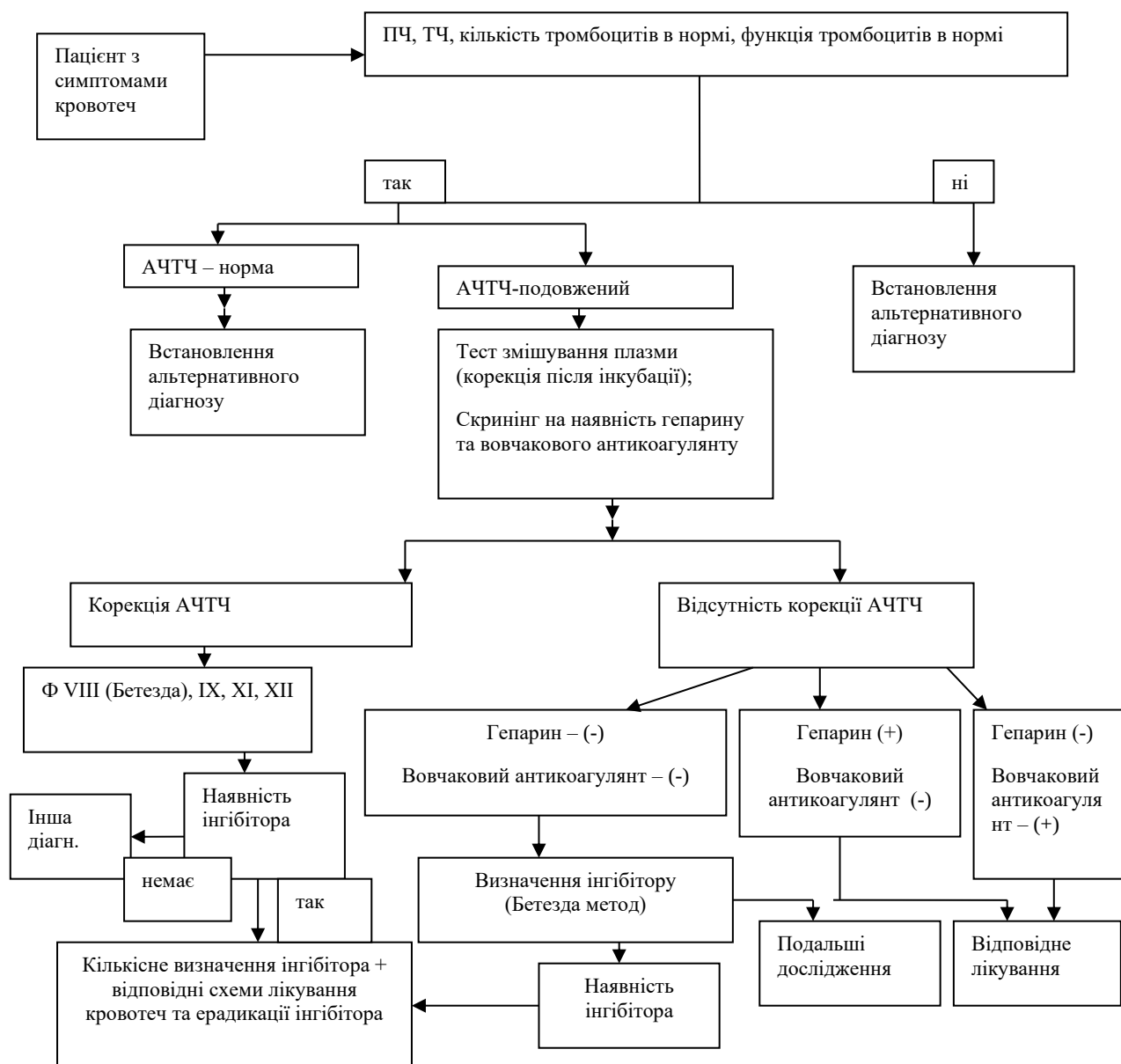


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при набутій гемофільї.

Таблиця 3.

**Міжнародні рекомендації по лікуванню пацієнтів, хворих на набуту гемофільїю
(International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)**

Лікування кровотеч
Лікування кровотеч необхідно проводити в залежності від титру інгібітора та залишкової активності VIII фактора
Для лікування важких кровотеч рекомендується застосування rVIIa чи АКФПК
rVIIa в дозі 90 мкг/кг кожні 2-3 години до досягнення гемостазу
АКФПК – 50-100 МО/кг кожні 8-12 год. (макс. доза 200 МО/кг/добу)

Продовження табл. 3

При відсутності можливості застосування rVIIa чи АКФПК рекомендується застосування рекомбінантних чи плазмових концентратів факторів згортання чи тільки десмопресину
Рішення про альтернативні терапевтичні стратегії приймаються тільки після оцінки результатів лікування препаратами першої лінії терапії (rVIIa чи АКФПК)
Перед проведенням малих чи великих процедур рекомендується профілактичне лікування rVIIa чи АКФПК

Таблиця 4.

**Терапевтична стратегія лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії
(International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)**

Перша лінія терапії - rVIIa чи АКФПК
Альтернативне лікування – якщо відсутня можливість лікування rVIIa чи АКФПК – рекомбінантні чи плазмові концентрати факторів згортання, десмопресин
Альтернативне лікування – при відсутності терапевтичного ефекту при лікуванні препаратами першої лінії – імуноадсорбція та/чи плазмаферез

Таблиця 5.

Критерії відсутності терапевтичного ефекту при проведенні лікування гострих кровотеч при набутій гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

Явні клінічні ознаки кровотечі, відсутність змін при оцінці величини кровотечі за певний проміжок часу
Кількість гемоглобіну не збільшується чи зменшується, не зважаючи на замісну трансфузійну терапію
Збільшення розміру крововиливів при апаратних дослідженнях (КТ, МРТ, УЗД)
Кровотеча продовжується після 48 годин адекватного лікування (24 годин для кровотеч в життєвонебезпечних областях)
Виникнення кровотеч в інших місцях, не зважаючи на проведення адекватної антигеморагічної терапії
Збільшення больового синдрому в області локалізації крововиливу, незважаючи на проведення адекватної антигеморагічної терапії

Таблиця 6.

Препарати, які застосовуються для елімінації аутоантитіл до VIII фактора згортання

Препарат	Доза
Преднізолон*	1 мг/кг маси тіла, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів
Циклофосфамід**	100-150 мг/на добу, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів
Азатиопрін	2 мг/кг/на добу, per os, макс. тривалість терапії 6-8 тижнів

Продовження табл. 6

Циклоспорін А	10-15 мг/кг/на добу при контролі рівня циклоспорину в сироватці (150-350нг/мл)
Ритуксимаб	375 мг/м ² 1 раз на тиждень (протягом ≥4 наступних тижнів)
Вінкрістин	1 мг/ м ² в/в (макс.разова доза 2 мг)

*- зазвичай в комбінації з 2 чи більше препаратами;

** - рекомендується комбінація преднізолону з циклофосфамідом в дозах, представлених в табл.6.

Таблиця 7.

Терапевтичний алгоритм ерадикації інгібіторів при набутій гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ
Кортикостероїди, кортикостероїди+циклофосфамід
ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ
Ритуксимаб
АЛЬТЕРНАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
Азатиопрін, вінкрістин, циклоспорин
НЕ РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ
Внутрішньовенні імуноглобуліни

Таблиця 8.

Моніторинг пацієнтів, хворих на набуту гемофілію після проведення імуносупресивної терапії з метою ірадикації аутоантитіл (International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A)

Час після отримання ремісії	АЧТЧ	FVIII:C
< 6 міс.	Щомісячно	Щомісячно
6-12 міс.	Кожні 2-3 міс.	Кожні 2-3 міс.
> 12 міс.	Кожні 6 міс.	Кожні 6 міс.