

Проблема набутої гемофілії в Україні

Набута гемофілія – це патологія-інкогніто сучасної медицини. Із цим розладом гемостазу може зіткнутися фахівець будь-якої спеціальності – акушер-гінеколог, анестезіолог, хірург тощо. Невідомо, коли і де до лікаря може звернутися пацієнт із набутою гемофілією. В Україні існує гостра проблема недостатньої настороженості лікарів щодо цієї патології. У разі кровотечі на тлі набутої гемофілії лікарі різних спеціальностей наважання, без припущення істинної причини загрозливого для життя стану, намагаються усіма можливими способами боротися з розладом гемостазу. Як правило, ці дії не відповідають сучасним стандартам і проводяться без допомоги лікаря-гематолога, що може призвести до летального результату. Для обговорення нагальних проблем, пов'язаних із набутою гемофілією, та визначення шляхів їх вирішення 16 вересня відбулася нарада експертів.

До обговорення були залучені провідні експерти галузі:

- керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Сергій Вікторович Клименко**;
- голова Асоціації гематологів України, завідувачка Центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський міський клінічний онкологічний центр», кандидат медичних наук **Ірина Радомирівна Гартовська**;
- старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), доктор медичних наук **Олександра Василівна Стасишин**;
- завідувач відділення хірургічної гематології та гемостазиології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук **Євгеній Валентинович Авер'янов**;
- старший науковий співробітник ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат біологічних наук **Валерія Валеріївна Красівська**.

І.Р. Гартовська виступила з доповіддю «Міжнародний досвід лікування набутої гемофілії. Огляд міжнародних реєстрів пацієнтів з набутою гемофілією».

— Дані світової статистики свідчать про те, що кожного року реєструють 1-2 випадки набутої гемофілії на 1 млн населення. Якщо екстраполювати ці дані на Україну, то у нашій країні щороку має діагностуватися щонайменше 40-80 нових випадків хвороби. Однак ці цифри істотно нижчі, що може свідчити про неадекватну діагностику цього розладу.

З метою оцінювання підходів до діагностики та лікування набутої гемофілії у світі було створено кілька реєстрів: Європейський реєстр набутої гемофілії (EACH2), Французький реєстр SACHA, Реєстр Товариства дослідження гемофілії та тромбозу (HTRS), Реєстр GTN-АН. Найбільший серед зазначених Європейський реєстр набутої гемофілії, який включає 501 пацієнта з набутою гемофілією зі 117 центрів 13 європейських країн. Слід наголосити на тому, що у всіх реєстрах відсутній єдиний протокол лікування, ведення хворих здійснюється відповідно до локальних клінічних практик. Створення реєстрів дозволяє накопичувати дані стосовно демографічних характеристик пацієнтів, їхнього діагнозу, наявності чи відсутності супутніх захворювань, характеристик кровотечі, лікування та його результатів. Основними встановленими точками реєстру є початкові характеристики, час до встановлення діагнозу, гемостатичне лікування та його результати, імуносупресивне лікування та його результати. Критеріями включення у реєстр EACH2 були діагноз набутої гемофілії А у період з 1 січня 2003 по 31 грудня 2008 р.; активність фактора VIII згортання крові у плазмі <50 ОД/дл; виявлення інгібіторів фактора VIII згортання крові; підписана інформована згода. Критерії виключення – наявність вродженої гемофілії А або інгібіторів, відмінних від антитіл до фактора VIII згортання крові.

За даними реєстру EACH2, 144 пацієнти із 501 не отримували лікування і перебували під спостереженням, 31 хворий отримував симптоматичну терапію, 307 пацієнтам проводилося лікування гемостатичним препаратом першої лінії. У більшості випадків використовували активований рекомбінантний фактор VII згортання крові (rFVIIa; 56,7%), рідше – концентрат активованого протромбінового комплексу (КАПК; 20,5%), концентрат фактора VII (18,2%), а також десмопресин (4,6%), який не показаний при цьому стані (P. Knoebl et al., 2012; F. Baudo et al., 2012).

Завдяки реєстру EACH2 вдалося дійти таких висновків: у більшості пацієнтів до встановлення діагнозу призвели епізоди кровотечі; у частини пацієнтів діагноз було встановлено з істотною затримкою, незважаючи на відхилення у результаті аналізу згортання крові, внаслідок чого збільшувався інтервал між початком кровотечі та стартом гемостатичної терапії. Оптимальне лікування кровотеч при набутої гемофілії передбачає застосування шунтуючих засобів (рекомбінантний фактор VIIa чи КАПК), які забезпечують однаковий контроль кровотеч. Ускладнення на тлі гемостатичної терапії розвивалися рідко.

У французький реєстр SACHA включено 82 хворих на набутою гемофілією. Збір даних стосовно поширеності, клінічного перебігу, асоційованих хвороб, результатів лікування епізодів кровотеч та ерадикації аутоантитіл через 1 рік здійснювали з вересня 2001 до вересня 2005 (J.Y. Borg et al., 2013).

До американського реєстру HTRS увійшли 166 пацієнтів із набутою гемофілією за січень 2004 – листопад 2011 р. (охоплені хірургічні втручання з 2007 р.). Дані реєстру включали демографічні характеристики, типи лікування та його ефективність, безпеку та ефективність rFVIIa при кровотечах, а також дозування, ефективність і безпеку rFVIIa при хірургічних втручаннях (A. Ma et al., 2011; 2012; H. Al-Mondhij et al., 2012).

До створення реєстру GTN-АН було залучено 29 центрів Німеччини й Австрії упродовж 2010-2013 рр. Було зібрано дані 102 пацієнтів з набутою гемофілією. Первинною метою цього реєстру було вивчення прогностичних факторів виживання та досягнення часткової і повної ремісії за допомогою консенсусного протоколу імуносупресивної терапії. Також проводився збір даних щодо типу й ефективності гемостатичного лікування (K. Holstein et al., 2020).

Таким чином, зарубіжні реєстри хворих на набутою гемофілією дозволяють отримати цінну для клінічної практики інформацію. В Україні існує необхідність створення подібного реєстру, який дасть змогу проаналізувати ефективність лікування, виявити причини пізньої діагностики набутої гемофілії та низької кількості зареєстрованих хворих порівняно зі світовими даними. За основу вітчизняного реєстру хворих на набутою гемофілією можна взяти європейський реєстр EACH2.

О.В. Стасишин представила клінічний випадок, який демонструє український досвід ведення пацієнтки з рецидивними кровотечами на тлі набутої гемофілії.

Жінка, 33 роки, друга вагітність, термінові пологи (26.02.2018).

У ранній післяпологовий період – надмірна кровотеча, застосована неспецифічна гемостатична терапія.

Повторно тричі (05.03; 12.03; 16.03) була госпіталізована з рецидивами маткової кровотечі. Двічі виконували вакуум-аспірацію стінок порожнини матки (05.03; 12.03), після третього рецидиву, кровотрати 1200 мл і неефективності консервативного лікування проведено лапаротомію, екстирпацію матки без додатків, перев'язування внутрішніх клубових артерій, дренування черевної порожнини (17.03). Кровотеча тривала.

23.03.2018 пацієнтку було переведено до обласної клінічної лікарні. Самостійно через кукукс піхви відбулося дренування гематоми малого таза (УЗД).

Із 24.03.2018 перебувала у відділенні інтенсивної терапії. Діагноз – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, III стадія, анемія тяжкого ступеня.

Коментар експерта. Дуже часто хибне трактування коагулограми призводить до неправильного встановлення діагнозу. При розладі гемостазу слід звертати увагу на подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та зіставляти його з іншими показниками коагулограми.

24.03, 26.03 виконано дві релaparотомії, джерело кровотечі не виявлено, зафіксована надмірна кровотеча з операційного поля. Загальна кровотрата становила 24 447 мл. Продовжували інтенсивну інфузійно-трансфузійну терапію, яка забезпечувала нестійкий гемостаз.

Лікування: свіжозаморожена плазма (СЗП) – 12 060 мл, еритроцитарна маса – 15 130 мл, 10% розчин альбуміну – 600 мл, криопреципітат – 20 доз, протромбіновий комплекс – 8000 од., активованій протромбіновий комплекс – 16 000 од., рекомбінантний активований фактор VII (НовоСевен®) 8 мг.

37-ма доба (04.04.2018) – в Інституті гематології та трансфузіології НАМН України (м. Київ) пацієнтка була дообстежена, виявлено інгібітор до фактора VIII у титрі 1,6, 1 БО/мл, фактор VIII <1,0%, АЧТЧ – 146,1 с. За наступні 30 днів кровотрата склала 10 608 мл.

За цей період пацієнтка отримала 23 420 мл СЗП, 2080 мл еритроцитарної маси, 17 мг рекомбінантного фактора VIIa (НовоСевен®), 19 000 од. активованого протромбінового комплексу, 6000 од. протромбінового комплексу, 61 дозу криопреципітату, 50 000 МО препарату фактора VIII.

20.04.2018 розпочалася кровотеча з кукукс піхви в об'ємі 1800 мл, виконана операція ревізії й ушивання кукукс піхви, був досягнутий тимчасовий гемостаз.

04.05.2018 була консультована (заочно) у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), рекомендовано розпочати імуносупресивну терапію – преднізолон у дозі 1,0-1,5 мг/кг маси тіла на добу.

На 67-му добу розпочато імуносупресивну терапію (преднізолон 1,0-1,5 мг/кг на добу), яка тривала 12 міс. Кровотечі повністю припинилися через 10 міс після пологів.

Через 14 міс інгібітор не виявлявся, рівень фактора VIII та АЧТЧ нормалізувалися.

Було проведено планову реконструктивну операцію на сечовивідних шляхах без застосування замісної трансфузійної терапії.

Висновки до клінічного випадку. Однією з причин рецидивних післяпологових кровотеч є аутоімунна коагулопатія (набута гемофілія). АЧТЧ є дуже чутливим показником, і у разі подовження АЧТЧ доцільно проконсультуватися з лікарем-гематологом. Рання діагностика забезпечить своєчасність проведення специфічної трансфузійної, імуносупресивної терапії, уникнення тяжких наслідків, зокрема екстирпації матки, та зменшення фінансових витрат на лікування. Імуносупресивне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу набутої гемофілії.

Обговорення

Презентація міжнародних реєстрів пацієнтів з набутою гемофілією, які відсутні в Україні, та клінічного випадку із вітчизняної практики демонструють наявність в Україні гострих проблем щодо своєчасного виявлення патології, лабораторної діагностики



С.В. Клименко



І.Р. Гартовська



О.В. Стасишин



Є.В. Авер'янов



В.В. Красівська

з подальшою інтерпретацією результатів, надання невідкладної гемостатичної терапії, маршрутизації пацієнта та його подальшого лікування.

Як зазначила **І.Р. Гартовська**, замість прогнозованих 40-80 хворих щороку в Україні фіксують поодинокі випадки набутої гемофілії. Це свідчить про недостатню діагностику патології, недостатню настороженість лікарів щодо можливості цього діагнозу у пацієнтів із кровотечами. Зазвичай із клінічними проявами набутої гемофілії стикаються акушери-гінекологи (особливо в ранній післяпологовий період), хірурги. На консультацію до лікарів-гематологів, які володіють достатніми знаннями про набутою гемофілією, потрапляють одиничні пацієнти.

С.В. Клименко підкреслив, що набута гемофілія є рідкісним станом із високим ризиком смерті, тому такі пацієнти потребують швидкої та якісної медичної допомоги. У зв'язку з цим необхідно поширювати знання про набутою гемофілією серед широкого кола медичного персоналу, розробити та впроваджувати нормативні документи (клінічні протоколи) щодо лабораторної діагностики коагулопатій, лікування таких пацієнтів для фахівців різних спеціальностей. У розроблені клінічні протоколи важливо включити маршрутизацію пацієнта. Крім цього, необхідно налагодити ефективну комунікацію між лікарями різних спеціальностей і гематологами та фахівцями лабораторної діагностики, що дозволить реалізувати міждисциплінарний підхід для вирішення клінічних задач.

Висновки наради експертів

1. В Україні проблема діагностики та лікування пацієнтів з набутою гемофілією стоїть дуже гостро, тому є потреба звернутися з листом до Міністерства охорони здоров'я України із запитом щодо створення робочої групи з розроблення Національного протоколу з лікування набутої гемофілії.

2. За основу створення українського протоколу взяти Міжнародні рекомендації щодо діагностики та лікування набутої гемофілії А (A. Tiede et al., 2020).

3. Створити реєстр пацієнтів з набутою гемофілією в Україні.

4. Підвищувати обізнаність лікарів про набутою гемофілією шляхом проведення навчальних міждисциплінарних круглих столів у кожному з регіонів України. Ключові спеціалісти: сімейні лікарі, гематологи, анестезіологи й акушери-гінекологи.

За результатами зустрічі була створена та підписана учасниками резолюція. Учасники зустрічі планують звернутися до МОЗ України з проханням сформувати робочу групу щодо створення Національного протоколу з лікування гемофілії.

Підготувала **Ілона Цюпа**

НовоСевен® — швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)*

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016. **Склад:** діюча речовина: ептаког альфа (activated) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); **допоміжні речовини:** натрію хлорид; кальцію хлорид, дигідрат; гліцилгліцин; полісорбат 80; метіонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. **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 інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниці Бетезда); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa I/або HLA I резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків 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 шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи. **Термін придатності.** З роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник/заявник.** А/Т Ново Нордск/ Novo Nordisk A/S. **Дата останнього перегляду:** 17.02.2020.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®).

*Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосувати або призначити препарат.
Ново Нордск. *НовоСевен — ептаког альфа.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ТОВ «Ново Нордск Україна»,
Україна, 01014, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон/факс: +38(044)389-44-00,
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.hemo.org.ua

