

Набута гемофілія А: рідкісна коагулопатія в післяпологовому періоді

Набута гемофілія — це аутоімунне органоспецифічне порушення згортання крові, що розвивається вторинно внаслідок утворення аутоантитіл до плазмових факторів згортання. Найчастіше виявляють антитіла до фактора згортання крові VIII (FVIII), тому набута гемофілія А (НГА) є найпоширенішою формою захворювання. У пацієнтів з аномальними за кількістю або локалізацією кровотечами, із відсутністю особистого/сімейного анамнезу коагулопатії та за наявності подовженого активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) слід виключити наявність набутої гемофілії.

Ключові слова: набута гемофілія А, інгібітор до фактора згортання крові VIII, активований частковий тромбoplastинний час, кровотеча, гемостатичне лікування, концентрат активованого протромбінового комплексу.

Захворюваність на НГА становить від 1 до 6 випадків на 1 млн населення на рік (Huth-Kühne A., 2008; Kessler C.M., 2016; Koebl P., 2012). Ці дані слід інтерпретувати обережно, враховуючи обмежену кількість спостережень і недооцінку діагнозу через відсутність високого рівня клінічної настороженості. Спостерігається двофазний розподіл маніфестації НГА. Перший пік захворюваності припадає на молодих жінок у післяпологовому періоді або з аутоімунною патологією; другий — на осіб похилого віку (середній вік ініціації патології становить 65 років). Отже, виділяють дві основні групи хворих цієї категорії: жінки в післяпологовому періоді та літні люди. Показники смертності коливаються від 7 до 38%, залежно від серії спостережень (Collins P.W., 2007; Tiede A., 2021). Смертність переважно пов'язана із кровотечами в перші дні після встановлення діагнозу та інфекціями на фоні імуносупресивної терапії, спрямованої на ерадикацію патологічного інгібітора згортання крові або лікування супутніх захворювань (Sun B., 2019; Collins P.W., 2007).

НГА під час вагітності є досить рідкісним і потенційно небезпечним ускладненням гестації, частота якого становить 0,2-1,9 випадку на 1 млн населення на рік (Huth-Kühne A., 2008; Koebl P., 2012; Kessler C.M., 2016). Близько 7-14% таких випадків припадає на післяпологовий період (Collins P.W., 2007; Tiede A., 2021).

НГА розвивається внаслідок утворення аутоантитіл до FVIII, що проявляється клінічно значущими кровотечами (Huth-Kühne A., 2008). У контексті НГА та вагітності ця патологія зазвичай маніфестує у післяпологовому періоді, переважно між 1-м та 4-м місяцями, хоча описані випадки виникнення цього стану впродовж року після пологів (Baudo F., 2007; AICE, 2003; Kashyap R., 2001). Частота НГА, асоційованої з вагітністю, за різними даними, становить від 2 до 21% (Franchini M., 2006). Деякі автори повідомляють про виявлення інгібіторів згортання крові у жінок під час вагітності, пологів чи абортів. У цих поодиноких випадках ступінь тяжкості захворювання надзвичайно високий і пов'язаний із ризиком масивної маткової кровотечі та гістеректомії (Franchini M., 2006; Shobeiri S.A., 2003; Baudo F., 2003; Tengborn L., 2012).

Клінічна презентація та сучасні підходи до діагностики

Пацієнти з НГА зазвичай мають раптові чи недавні симптоми аномальних кровотеч без особистого або сімейного анамнезу коагулопатії. Лабораторні дослідження демонструють ізольоване подовження АЧТЧ [18]. Найчастішим клінічним проявом є підшкірні гематоми (80%), рідше — м'язові, шлунково-кишкові, урогенітальні або ретроперитонеальні крововиливи. Важливо враховувати, що подовження АЧТЧ може бути зумовлене не лише дефіцитом FVIII. Слід також розглядати ізольований дефіцит інших факторів згортання (наприклад, FIX, FXI, FXII), хворобу Віллебранда або вплив окремих антикоагулянтів (Rasmussen K., 2020; Barbosa A., 2019). Тому за відсутності очевидних причин нез'ясоване подовження АЧТЧ потребує подальшого обстеження (Tiede A., 2019).

З метою диференціації ізольованого дефіциту факторів згортання та наявності інгібітора факторів згортання слід виконати тест змішування (мікс-тест), суть якого полягає у змішуванні плазми крові пацієнта з нормальною плазмою у співвідношенні 1:1 та подальшій повторній оцінці АЧТЧ з аналізом результатів у динаміці й за різних температур. Значне подовження часу інкубації суміші вказує на присутність циркулюючого інгібітора (Tiede A., 2014). При отриманні позитивного результату мікс-тесту, з метою остаточного підтвердження діагнозу НГА, проводиться визначення титру інгібітора методом Бетезда, який встановлює зворотну величину розведення плазми пацієнта, необхідну для досягнення 50% інгібування FVIII у нормальній плазмі (Blanco A., 1997; Miller C., 2018). Титр інгібітора вимірюється в одиницях Бетезда (БО), де 1 БО дорівнює кількості антитіл, які нейтралізують 50% активності FVIII у нормальній плазмі (Pishko A., 2022; Mingot-Castellano M.E., 2017). Чутливість і специфічність тесту Бетезда покращується завдяки модифікації Неймегена (буферизація нормальної плазми) та теплової інактивації плазми пацієнта при температурі 56 °С (для осадження циркулюючого залишкового FVIII) перед оцінкою результатів тесту (Boylan B., 2018).

Гемостатичний менеджмент пацієнтів із НГА

При веденні пацієнтів із НГА важливо враховувати той факт, що поки рівень FVIII не перевищує 50%, а інгібітор продовжує визначатися, ризик розвитку кровотечі зберігається. Тому рання діагностика й лікування є ключовими для безпеки пацієнтів [1]. Загальні принципи менеджменту хворих на НГА включають чотири основні компоненти: запобігання епізодам кровотеч та базовий нагляд, лікування супутніх захворювань, гемостатична терапія та ерадикація інгібітора.

Гемостатичне лікування НГА базується на використанні так званих шунтуючих засобів, таких як концентрат активованого протромбінового комплексу (аРСС), рекомбінантний фактор VIIa (rFVIIa), а також рекомбінантний свинячий фактор VIII (gpFVIII), які гематологи широко застосовують протягом тривалого часу в пацієнтів зі спадковою гемофілією з інгібітором. Згідно з реєстром EACH, аРСС та rFVIIa мають однакову ефективність і можуть бути взаємозамінними. Доза rFVIIa зазвичай становить 70-90 мкг/кг і повторюється кожні 2-3 год. Для аРСС стандартною є доза 50-100 МО/кг, яку повторюють кожні 8-12 год, максимальна доза — 200 МО/кг на добу. Ці дози можна титрувати залежно від клінічної картини, при цьому висока доза 100 МО/кг застосовується за тяжкого перебігу захворювання, що загрожує життю. Лікування кожним із цих препаратів продовжують до досягнення гемостазу та покращення клінічної картини. У деяких країнах як опцію лікування НГА також застосовують gpFVIII, оскільки людські аутоантитіла до FVIII мають низьку перехресну реактивність зі свинячим FVIII. Рекомендована доза препарату складає 200 Од/кг.

Для ерадикації інгібітора факторів згортання показана імуносупресивна терапія із застосуванням глюкокортикостероїдів. Відповідно до сучасних

рекомендацій, імуносупресію слід розпочинати відразу після підтвердження діагнозу НГА, оскільки до моменту елімінації інгібітора зберігається ризик кровотеч, у тому числі фатальних. Найчастіше глюкокортикостероїди застосовують як монотерапію або в комбінації з цитостатиками (перша лінія терапії) через їх високу ефективність (60-80%). Терапію другої лінії, яка включає ритуксимаб (альтернативні варіанти — азатіоприн, вінкристин, циклоспорин та ін.), призначають за відсутності підвищення рівня FVIII та зниження титру інгібітора через 2-3 тижні після лікування першої лінії.

Концентрати FVIII та десмопресин не надто ефективні, навіть при низьких титрах інгібіторів (<5 МО/мл), тому їх слід використовувати лише за відсутності інших варіантів [1-3]. У китайському реєстрі ефективність концентратів FVIII становила 34% порівняно з 84-100% у шунтуючих агентів [8]. У дослідженні EACH2 шунтуючі агенти продемонстрували свою перевагу з гемостатичною ефективністю 93% порівняно із 71% у FVIII [33].

Вагітні жінки становлять особливу групу пацієнтів, оскільки ризик рецидиву НГА під час вагітності й/або в післяпологовому періоді становить 22%, тому у цей період спостереження має бути щонайменше щомісячним (Dewagat N., 2021). Моніторинг стану плода та новонародженого має бути аналогічним такому у пацієнок із НГА під час вагітності та пологів. Оскільки аутоантитілами до FVIII зазвичай є імуноглобуліни (IgG), які здатні проникати через плацентарний бар'єр, існує підвищений ризик тяжких геморагічних ускладнень у плода. Цей ризик зникає після пологів із прогресивним зниженням рівня IgG, що передаються від матері до дитини протягом 1-4 місяців. Рекомендовано уникати інвазивних процедур, інструментальних пологів та ретельного моніторингу за допомогою ультразвукового дослідження в перші 24-48 год після народження для раннього виявлення можливих внутрішньочерепних крововиливів (Srivastava A., 2020).

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 48 років, третя вагітність, перші пологи, з анамнезом неускладненої міомектомії та підвищеними титрами антитіл до кардіоліпіну на фоні профілактичної антикоагулянтної терапії (Oberlin A., 2023). При відповідному інтервалі після останньої дози гепарину (12 год) під час пологів була проведена нейроаксіальна анестезія. Виникла раптова післяпологова кровотеча, ймовірно, через атонію, що потребувало застосування утеротоніків, катетера типу «Бакрі» для тампонади порожнини матки й, зрештою, повторної операції (під загальною анестезією) із накладанням шва за Б-Лінчем та коагуляцією пухких тканин у міхурово-матковому просторі.

На 8-й день після операції пацієнтка знову звернулася до стаціонару через раптову значну кровотечу. При повторній госпіталізації отримувала

утеротоніки, транексамову кислоту, гемотрансфузії та була прооперована – виконана гістеректомія через збереження маткової атонії та кровотечі. Інтраопераційно відзначалася кровотеча з хірургічного ложа та країв рани. Жінку було переведено до відділення інтенсивної терапії через масивну втрату крові та підозру на коагулопатію.

Через 12 год у пацієнтки виник сильний абдомінальний біль, фіксувалося зниження рівня гемоглобіну, що викликало підозру на внутрішньочеревну кровотечу. У зв'язку із цим була проведена повторна лапаротомія. Венозна кровотеча у міхурово-вагінальному просторі була коагульована шляхом уведення свіжозамороженої плазми, тромбоцитів та еритроцитарної маси. Після операції рівень гемоглобіну продовжував знижуватися, відзначалося збільшення об'єму живота. Ангіографія виявила кровотечу з лівої надчеревної артерії, у зв'язку із чим пацієнтці виконана інтервенційна радіологічна емболізація, яка була ускладнена рецидивною кровотечею з місця феморального доступу і потребувала накладання компресійних швів.

Гематолог був залучений через подовження АЧТЧ на фоні триваючих кровотеч. Спочатку припускалося, що АЧТЧ хибно збільшений через застосування вовчакового антикоагулянту, оскільки у пацієнтки раніше вже діагностувалися антитіла до кардіоліпіну. Проба на змішування продемонструвала негайну корекцію, але спостерігалось подальше подовження АЧТЧ при інкубації, що є характерним для наявності часозалежного інгібітора системи згортання. Активність FVIII складала <0,5% (норма >50%), а титр інгібітора – 82,4 БО, що є діагностичним маркером НГА.

Пацієнтці була розпочата терапія aPCC, транексамовою кислотою та преднізолоном. На фоні

збереження артеріальної кровотечі після видалення радіального артеріального катетера додатково вводили rFVIIa. Жінка виписана на 18-й день госпіталізації.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 38 років, без суттєвих захворювань в анамнезі, звернулася до відділення невідкладної допомоги із приводу вагінальної кровотечі (Kanithamniyom С., 2024). За два тижні до госпіталізації жінці було проведено кесарів розтин. При надходженні відзначалася артеріальна гіпотензія (80/50 мм рт. ст.) та активна вагінальна кровотеча. Аналіз крові виявив виражену анемію (гематокрит 22%). Пацієнтці була проведена негайна інфузійна терапія та гемотрансфузія. Виконано евакуацію згустків крові та вишкрібання порожнини матки з оцінкою крововтрати 1200 мл. Для корекції вираженої кровотечі введено 6 доз еритроцитарної маси та 6 доз свіжозамороженої плазми. Також пацієнтка отримала транексамову кислоту, вітамін К, внутрішньовенно окситоцин та метергін.

Незважаючи на інтенсивні лікувальні заходи, рівень гематокриту продовжував знижуватися до 17%. За даними КТ-ангіографії було виявлено ретроперитонеальну масу, що спричиняла компресію правої нирки і, як наслідок, помірний гідронефроз та гідроуретер. На підставі цих знахідок була екстрено виконана тотальна гістеректомія. Інтраопераційно виявлено розрив матки розмірами 2×5×8 см із поширенням його в нижній сегмент матки. Оціночна інтраопераційна крововтрата склала 3500 мл.

З анамнезу хворої відомо про відсутність хронічних захворювань чи порушень гемостазу. Попередній кесарів розтин під час першої вагітності (3 роки тому) пройшов без ускладнень, зокрема без післяпологової кровотечі. Пацієнтка заперечувала сімейний анамнез щодо коагулопатій та прийом антикоагулянтів або антиагрегантів.

Показники лабораторних досліджень були в нормі, але рівень гемоглобіну склав 4,4 г/дл. Аналіз на згортання крові показав ізольоване подовження АЧТЧ до 69,6 с на фоні нормального протромбінового часу. Було проведено пробу на змішування, яка продемонструвала показники АЧТЧ 33 с і 44,6 с відразу та через 2 год відповідно, що свідчило про неможливість корекції. На підставі цього та клінічної картини було запідозрено НГА, що підтвердилося результатами аналізу на FVIII (5,4%) та його інгібітор (12 БО). Пацієнтці було призначено лікування aPCC 2500 Од, дексаметазоном 5 мг внутрішньовенно кожні 6 год та трансфузійну терапію. Після призначеного лікування стан пацієнтки покращився, виписана зі стаціонару.

Отже, НГА є тяжким і небезпечним для життя розладом системи гемостазу, який характеризується розвитком раптових тяжких, часто фатальних, кровотеч різної локалізації. Відповідно, обізнаність клініцистів щодо цієї патології може сприяти своєчасній діагностиці та призначенню адекватного лікування. З огляду на варіабельність клінічних проявів, перебігу, активності інгібітора згортання крові та відповіді на терапію у різних пацієнтів доцільно враховувати клінічний досвід ведення хворих з інгібіторами до факторів згортання.

Підготувала **Анна Сочнева**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»

На правах реклами
VV-MEDMAT-99948





СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

**Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!**

Нам сайт



Наша сторінка Facebook





