

# Набута гемофілія А: від клінічної картини до персоналізованої гемостатичної терапії

У статті розглядаються сучасні підходи до діагностики та лікування набутої гемофілії А (НГА) з акцентом на персоналізовану гемостатичну терапію з урахуванням індивідуальної варіабельності клінічної картини, тяжкості перебігу, активності інгібіторів і відповіді на лікування.

НГА – рідкісне порушення згортання крові, що характеризується спонтанним розвитком нейтралізуючих аутоантитіл (інгібіторів) проти ендogenous фактора згортання крові VIII (FVIII). Ці аутоантитіла пригнічують активність FVIII, що призводить до клінічної картини, подібної до вродженої гемофілії А [1]. НГА переважно уражає людей похилого віку без істотної різниці в захворюваності між чоловіками та жінками. Однак зареєстровані поодинокі випадки захворювання у молодих жінок віком від 20 до 30 років, асоційовані з вагітністю та пологами [2-5].

Захворюваність на НГА в загальній популяції становить близько 1,5 на 1 млн осіб на рік [2]. НГА виникає переважно у дорослих, рідко – у дітей [3]. У двох найбільших серіях спостережень за пацієнтами з НГА середній вік хворих на момент встановлення діагнозу становив 78 і 74 роки відповідно, причому понад дві третини пацієнтів були старшими за 65 років [4,5]. Що стосується вагітності та пологів, то асоційована з ними НГА в основному виникає в післяпологовий період, від одного до чотирьох місяців, хоча задокументовані випадки і через рік після пологів.

## Клінічні прояви НГА

Клінічним визначенням НГА є раптовий і несподіваний початок кровотечі (спонтанної чи після інвазивної процедури) у людини, яка не має особистого або сімейного анамнезу кровотеч. Діагноз має бути підтверджений результатами лабораторного дослідження з початковим виявленням подовженого активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), який не коригується після змішування рівних об'ємів плазми пацієнта і нормальної плазми (так званий тест на змішування, або мікс-тест) [6]. Оскільки дія аутоантитілу зазвичай залежить від часу та температури, відсутність корекції АЧТЧ має бути підтверджена тестом на змішування, проведеним як при кімнатній температурі, так і після двогодинної інкубації при 37 °С. Після виключення інших причин подовження АЧТЧ, таких як вовчак антикоагулянт, спадковий дефіцит фактора згортання крові, прийом гепарину або пероральних антикоагулянтів, діагноз НГА підтверджується низьким рівнем FVIII і, нарешті, виявленням аутоантитілу, кількісно визначених в одиницях Бетезда (БО) [6].

Клінічна картина НГА характеризується кровотечами різного ступеня тяжкості – від легких до загрозливих для життя. На відміну від вродженої гемофілії, фенотип кровотечі не пов'язаний з рівнем FVIII або титром інгібіторів, визначеним на момент встановлення діагнозу [7]. Найчастішими геморагічними проявами НГА є підшкірні крововиливи, часто дуже великі, м'язові гематоми по всьому тілу, кровотечі зі слизових оболонок (з носа, ясен, шлунково-кишкового та сечостатевого трактів), ретроперитонеальні кровотечі та тривалі кровотечі після малих і великих операцій [4, 5]. У Європейському реєстрі набутої гемофілії (EACH2) 474 (94,6%) з 501 пацієнта, включених до нього, мали кровотечу на момент встановлення діагнозу. У понад двох третин пацієнтів кровотечі розвинулися спонтанно, а в решті вони були вторинними – внаслідок травми, хірургічного втручання або пологів. Крім того, у 70,3% випадків кровотеча була класифікована як тяжка [8].

Доки інгібітори виявляються, навіть у низькому титрі, пацієнти перебувають під загрозою виникнення кровотеч у будь-який час і в будь-якій частині тіла. При цьому не існує критеріїв для прогнозування потенційної появи епізодів великих або навіть фатальних кровотеч [5]. З цієї причини обов'язково слід негайно розпочати специфічне лікування з метою елімінації інгібіторів за короткий час [9].

## Сучасні стратегії терапії НГА

Терапевтична стратегія при НГА базується на трьох наріжних каменях: зупинити кровотечу, розпочати імуносупресивну терапію (ІСТ) з метою ерадикації інгібіторів та лікувати основну патологію (якщо вона виявлена). Швидка й адекватна стратегія лікування має вирішальне значення, оскільки її метою є контроль гострої кровотечі та ерадикація інгібіторів, що знижує ризик рецидиву кровотечі, який зберігається при наявності інгібіторів. Пацієнти з тяжкою кровотечею та значним зниженням рівня гемоглобіну потребують негайного гемостатичного втручання.

Згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями з лікування НГА [9], препарати шунтувальної дії та замісна терапія рекомбінантним свинячим фактором VIII (gpFVIII) показані як препарати першої лінії для лікування клінічно значущих кровотеч у пацієнтів з НГА, а також для профілактики у пацієнтів, яким проводяться інвазивні процедури (клас рекомендації 1B). Для лікування кровотеч у пацієнтів із вродженою та набутою гемофілією А широко застосовують препарати шунтувальної дії, а саме активовані концентрати протромбінового комплексу (АКПК), здатні долати інтерференцію інгібіторів на шляху коагуляції, індукуючи утворення тромбіну незалежно від наявності інгібіторів [10].

Ефективність АКПК висвітлена в кількох тематичних звітах і в ретроспективному дослідженні 34 пацієнтів, у 86% яких відбулася зупинка кровотечі [11]. У дослідженні EACH2 [10] ефективність АКПК, що використовувався як перша лінія лікування, була подібною до такої рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa) – 93%. У нещодавньому італійському ретроспективному дослідженні, проведеному E. Zanoni та співавт. (2019) за участю 56 пацієнтів з НГА, АКПК, застосований як терапія першої лінії у 82% випадків у середній дозі  $72,6 \pm 26,6$  МО/кг, дав змогу зупинити 96,4% епізодів кровотеч з медіаною лікування вісім днів [12]. Крім того, антифібринолітичну терапію призначали в комбінації з АКПК при 40% пролікованих кровотеч, а також у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Таке комбіноване лікування було ефективним, порівняно нетривалим і добре переносилося без тромбоемболічних ускладнень [12]. Примітно, що АКПК також використовували як профілактику у пацієнтів з НГА і високою частотою кровотеч, що сприяло зменшенню кількості кровотеч на 50%; цей режим короткострокової профілактики застосовували після великих кровотеч протягом середнього періоду  $12,7 \pm 5,7$  днів із середньою дозою АКПК 54 МО/кг [13].

### Переваги АКПК:

- доведена ефективність при клінічних кровотечах у пацієнтів з НГА;
- легкодоступний препарат для лікування кровотеч, пов'язаних з НГА;
- можна використовувати навіть за відсутності спеціалізованої лабораторії.

Варіантом другої лінії лікування НГА є замісна терапія плазмовими або рекомбінантними концентратами людського FVIII, які ефективні лише за наявності низького титру інгібіторів (<5 БО/мл) [14]. Однак застосування цього методу лікування має певні обмеження та недоліки. У таблиці представлені терапевтичні засоби, доступні для лікування кровотеч при НГА.

Після діагностики НГА, незалежно від наявності активної кровотечі, дуже важливо розпочати ІСТ, щоб забезпечити ремісію захворювання за короткий час, враховуючи збереження ризику кровотечі до виявлення інгібіторів. Основні стратегії ІСТ при НГА включають застосування кортикостероїдів окремо або в поєднанні з циклофосфамідом чи ритуксимабом. Вибір ІСТ залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, таких як вік, коморбідні стани та тяжкість кровотеч.

Терапія першої лінії	Рекомендоване дозування
АКПК	50-100 МО/кг маси тіла через кожні 8-12 годин до досягнення гемостазу, потім за потреби через довші інтервали Максимальна доза 200 МО/кг щодня
rFVIIa	90-120 мкг/кг через кожні 2-3 години до досягнення гемостазу, потім за потреби через довші інтервали
gpFVIII	200 МО/кг як початкова доза, наступні дози залежно від клінічної відповіді, рівня FVIII та типу або тяжкості кровотечі; як правило, інфузії через кожні 4-12 годин
Терапія другої лінії	
Отриманий із плазми або рекомбінантний FVIII	Варіює залежно від тяжкості кровотечі, титру інгібіторів, способів інфузії (болусна або безперервна)

Клінічна картина дебюту захворювання, тяжкість перебігу, активність інгібіторів та ефективність гемостатичної терапії є індивідуальними для кожного пацієнта з НГА. Ця варіабельність клінічних проявів і відповіді на лікування підкреслює важливість розбору клінічних випадків НГА як інструменту для покращення розуміння цього гетерогенного розладу. Презентуємо два клінічні випадки НГА у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт, 69 років, в анамнезі – виразковий коліт і рак передміхурової залози. Був госпіталізований з приводу розвитку гематоми правої ділянки шиї після встановлення кавіфільтра нижньої порожнистої вени. При госпіталізації виявлено набряк однієї нижньої кінцівки, запідозрено тромбоз глибоких вен. Через високий ризик шлунково-кишкової кровотечі оптимальним було визнано встановлення внутрішньовенного кавіфільтра. Наступного ранку у пацієнта виникла кровотеча з місця втручання на правій внутрішній яремній вені.

При вивченні анамнезу виявлено численні епізоди аномальних кровотеч протягом кількох років. Початкові дослідження коагуляції показали значно подовжений АЧТЧ при нормальному протромбіновому часі. Було виявлено глибоке зниження активності FVIII (<1%) та значно підвищений титр антитіл до FVIII (180 БО). Встановлено діагноз НГА.

Для лікування гострої кровотечі пацієнт отримував rFVIIa у дозі 90-120 мкг/кг через кожні 2 години, але кровотеча продовжувалася. Тому rFVIIa замінили на АКПК (FEIBA®) у дозі 100 МО/кг через кожні 8-12 годин. Крім того, для ерадикації інгібіторів FVIII пацієнт отримував комбіновану ІСТ преднізолоном, циклофосфамідом і ритуксимабом. Комбінація rFVIIa та АКПК допомогла зупинити кровотечу на 4-й день госпіталізації. Титри антитіл до FVIII контролювалися протягом усього часу госпіталізації і залишалися підвищеними, незважаючи на клінічне покращення. Комбіновану терапію продовжували загалом 19 днів. rFVIIa відмінили через 2 тижні після госпіталізації за ознаками зниження титру антитіл (38 БО), а введення АКПК продовжили ще на 2 тижні після цього (титр на момент відміни 20 БО).

## Клінічний випадок 2

Пацієнт, 72 роки, з ожирінням, гіпертонією та хронічною хворобою нирок. Був госпіталізований з приводу появи великих підшкірних гематом (двомісячної давності). Стан погіршився після призначення терапії віні кортикостероїдами (преднізолон 30 мг на добу), яку він приймав з приводу омалгії. Після венеклізису на лівій верхній кінцівці утворилася велика травматична гематома з парестезією.

Лабораторні дослідження показали ізольоване подовження АЧТЧ до 4,13 (норма 0,8-1,2) при нормальному протромбіновому часі, нормальній кількості тромбоцитів і негативному рівні вовчакового антикоагулянту. Тест на змішування з нормальною плазмою не нормалізував АЧТЧ. Активність FVIII становила 0,8%, а титри інгібіторних аутоантитіл проти FVIII >40 БО/мл, що дало змогу встановити діагноз НГА.

Для гемостатичної терапії застосовували транексамову кислоту та rFVIIa. Після 10 днів терапії rFVIIa відмінили з досягненням рівня гемоглобіну та клінічної стабільності. Однак через 48 годин довелося знову ввести rFVIIa через появу нової спонтанної гематоми та гемодинамічну нестабільність. Комп'ютерна томографія ділянки малого таза показала утворення поширеної гематоми в лівій сідничній ділянці.

На початку четвертого тижня rFVIIa був замінений на АКПК (FEIBA®), що забезпечило зупинку кровотечі. На сьомому тижні пацієнт був виписаний після досягнення клінічної стабільності та зниження титру інгібіторів FVIII до <2 БО/мл.

Таким чином, НГА є рідкісним, але потенційно небезпечним для життя аутоімунним розладом згортання крові, який вимагає своєчасної діагностики та правильного лікування для запобігання серйозним ускладненням. Сучасні стратегії терапії НГА базуються на комбінованому застосуванні гемостатичних (зокрема АКПК) та імуносупресивних засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Сочнева





РІДКІСНЕ, АЛЕ  
ЖИТТЕНЕБЕЗПЕЧНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?  
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!  
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —

ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!<sup>1-4</sup>

## Набута гемофілія А

### 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.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:

