

П.В.СВИРИН, Л.Е.ЛАРИНА, к.м.н., доцент,
ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, РГМУ, Измайловская ДГКБ, Москва

Приобретенная гемофилия

Приобретенная гемофилия (ПГ) является геморрагическим заболеванием, возникающим вследствие приобретенного падения активности фактора VIII. В отличие от наследственной гемофилии, ПГ в равной мере болеют как мужчины, так и женщины.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Причиной ПГ является появление блокирующих антител к фактору VIII (фVIII) свертывания крови. Поликлональные аутоантитела чаще относятся к классу IgG4, реже встречаются моноклональные антитела классов А и М, как правило, связанные с течением злокачественного заболевания крови [1]. Вырабатываемые антитела направлены против эпитопов, расположенных в А2, А3, реже С2 доменах молекулы фVIII [2]. Антитела не фиксируют комплемент, следовательно, не приводят к анафилактическим реакциям [3].

Примерно в 50% случаев ПГ возникает на фоне различных интеркуррентных заболеваний и состояний [4, 5]. Чаще всего развитие ПГ связывают с:

- гепатитами В и С;
- аутоиммунными состояниями;
- системной красной волчанкой;
- ревматоидным артритом;
- рассеянным склерозом;
- височным артериитом;
- синдромом Шогрена;
- аутоиммунной гемолитической анемией;
- синдромом Гудпасчера;
- миастенией;
- болезнью Гравеса;
- аутоиммунным гипотиреозом;
- неспецифическим язвенным колитом;
- болезнями кожи:
- псориазом;
- пемфигусом;
- болезнями легких:
- хронической обструктивной болезнью легких;
- бронхиальной астмой;
- злокачественными заболеваниями:
- солидными опухолями;
- хроническим лимфолейкозом;
- лимфомами;
- множественной миеломой;
- макроглобулинемией Вальденстрема;
- миелодиспластическим синдромом;

- миелофиброзом;
- эритробластным лейкозом;
- аллергическими реакциями на лекарства:
- пенициллин и его производные;
- сульфаниламиды;
- фениитоины;
- хлорамфеникол;
- метилдопу;
- интерферон альфа;
- флударабин;
- тиоксантины;
- вакцину БЦЖ.

Иногда ПГ является первым признаком онкологического или системного заболевания, поэтому необходимо проводить тщательное обследование пациентов.

В 10% случаев аутоантитела к фVIII возникают в конце беременности или в послеродовом периоде. При этом большему риску подвергаются впервые забеременевшие женщины [6, 7]. Наиболее тяжелыми проявлениями ПГ в этом случае являются массивные послеродовые кровотечения, отсроченные маточные кровотечения, возникающие на 3–150 день.

У остальных пациентов «фонового» состояния не выявляют. В таком случае приобретенная гемофилия считается идиопатической.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание встречается довольно редко. По данным разных исследований, частота его развития у взрослых составляет от 0,2 до 4 случаев на 1 млн. человек в год [3, 8, 9, 10]. Заболевание более характерно для людей среднего и пожилого возраста.

По данным разных авторов, частота встречаемости у детей не превышает 0,05 на 1 млн в год [11, 12]. В описанных случаях фоновыми состояниями были ювенильный ревматоидный артрит, наличие антиядерных антител, инфекции и проводившаяся антибактериальная терапия, синдром Гудпасчера, патология печени и гастриты [13]. Клинические

проявления данного заболевания у детей аналогичны таковым у взрослых.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Для лиц с ПГ характерны остро развившиеся массивные кровоизлияния в кожу, мышцы и мягкие ткани, забрюшинные гематомы, кровотечения со слизистых оболочек: носовые, маточные, желудочно-кишечные, макрогематурия. Реже встречаются массивные длительные послеродовые кровотечения, кровотечения после травм или операций, внутричерепные кровоизлияния. Редким проявлением ПГ являются кровоизлияния в суставы [8, 14, 15].

Оценивая клиническую картину заболевания, необходимо помнить, что ПГ часто развивается на фоне тяжелых интеркуррентных заболеваний. При развитии геморрагического синдрома необходимо провести дифференциальный диагноз между ДВС, ПГ, тромбоцитопенией и др. Локализацию и характер геморрагического синдрома также может обуславливать «фоновое» состояние.

Кровотечения при ПГ часто носят массивный, опасный для жизни характер. В связи с этим пациенты с ПГ нуждаются в назначении адекватной гемостатической терапии. До последнего времени смертность от кровотечений, возникающих при ПГ, колебалась от 7,9 до 22% с наибольшим риском в первые недели после манифеста [11, 12, 16]. У 25% больных с ПГ геморрагические проявления носят

умеренный характер, поэтому они, как правило, не нуждаются в гемостатической терапии [17].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза ПГ требуется лабораторное подтверждение. Необходимо показать циркуляцию в крови специфического ингибитора фVIII.

На первом этапе исследования показано проведение гемостазиологического скрининга: подсчета количества тромбоцитов, определения времени кровоте-

чения (ВК), активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена. У пациентов с ПГ наблюдается изолированное удлинение АЧТВ, при нормальных показателях ПВ, ТВ, ВК, фибриногена.

В том случае, если у пациента имеются фоновые заболевания, которые могут изменять коагулогические тесты или требуют лечения антикоагулянтами, данное правило нарушается. В этой ситуации возможно удлинение не только АЧТВ, но и ПВ, ТВ, ВК.

На втором этапе необходимо провести анализ активности факторов свертывания крови, в том числе фVIII. Снижение активности фVIII у пациента, не имевшего до того геморрагических проявлений, является косвенным признаком ПГ и требует анализа наличия специфического ингибитора.

Проводится тест коррекции, при которой плазма пациента и нормальная плазма смешиваются в соотношении 1:1. При циркуляции ингибитора в образце, прошедшем инкубацию в течение 1–2 часов, коррекция АЧТВ не наступает, в отличие от снижения активности фVIII, не связанного с циркуляцией ингибитора. Также необходимо провести дифференциацию специфического ингибитора с неспецифическим — волчаночным антикоагулянтом (ВА). Для циркуляции ВА характерно отсутствие коррекции не только после инкубации, но и при проведении анализа сразу после смешивания с реактивами, чувствительными к ВА [18]. При ПГ анализ АЧТВ и активности фVIII, проведенный сразу после смешивания, показывает частичную коррекцию.

Анализ активности ингибитора по методу Бетезда выявляет нелинейную зависимость. Даже инкубация с большой концентрацией антител не приводит к полной инактивации фVIII. Это свидетельствует о том, что при ПГ фVIII, образуя комплекс со специфическими антителами, сохраняет остаточную активность. Такая реакция аналогична II кинетическому типу ингибитора при наследственной гемофилии А [19].

Таким образом, при наличии выраженного геморрагического синдрома в крови пациента выявляется остаточная активность фVIII.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении ПГ необходимо решить две основные задачи: остановить кровотечение и элиминировать ингибитор. Необходимо помнить, что при выборе лечения в каждом конкретном случае необходимо учитывать возраст пациента и наличие у него сопутствующих заболеваний. Так, применение стероидов у лиц пожилого возраста может быть ограничено в связи с сахарным диабетом, риском развития катаракты, психоза, остеопороза, а использование таких активных прокоагулянтов, как Фейба и НовоСэвен, в редких случаях приводит к развитию тромбозов, особенно при наличии атеросклероза и системных заболеваний соединительной ткани [20, 21].

■ Во всех случаях подозрительных кровотечений показано определение уровня VIII фактора и титра ингибиторных антител к этому белку. При приобретенной форме гемофилии чаще встречаются подкожные, внутримышечные, желудочно-кишечные и урогенитальные, реже внутрисуставные кровотечения. Несвоевременно диагностируемые тяжелые кровотечения могут оказаться смертельными.

При решении вопроса о проведении гемостатической терапии необходимо учитывать соотношение последствий возникновения того или иного геморрагического проявления и риска от применения гемостатических препаратов. Так, изолированные кожные геморрагические проявления, как правило, не требуют активной гемостатической терапии.

В ряде публикаций, посвященных ПГ, рассматривается этиологическая роль некоторых медикаментозных препаратов. Несмотря на то что эти сообщения редки и не подтверждены репрезентативными исследованиями, из терапии пациентов с ПГ необходимо исключить препараты, входящие в список возможных провокаторов. К таким препаратам относятся антибактериальные препараты (пенициллин, сульфаниламиды, ципрофлоксацин); иммуномодуляторы (интерферон, флударабин); психотропные препараты (фенитоин, флупентиксол, зуклопентиксол; клопидогрел) [3]. К развитию приобретенного ингибитора к фVIII, помимо перечисленных, вероятно, могут приводить еще некоторые препараты.

Кроме препаратов, провоцирующих развитие ингибитора, пациенты с ПГ могут применять антикоагулянты и дезагреганты в связи с наличием фоновых заболеваний. У пациентов с развившейся ПГ применение таких медикаментов, скорее всего, приведет к тяжелым, даже фатальным кровотечениям и кровоизлияниям, поэтому, сразу после выявления первых геморрагических симптомов, необходима отмена (или коррекция дозы) антикоагулянтов и дезагрегантов.

■ ОСТАНОВКА ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В настоящее время в России доступны как специфические, так и неспецифические препараты для остановки кровотечений у больных с ПГ.

Противоречивыми являются данные об эффективности применения при ПГ концентрата фактора VIII (КфVIII). Одни авторы считают, что применение высоких доз КфVIII при низком титре — менее 5 единиц Бетesda (БЕ) позволяет достичь гемостатического уровня [1, 22]. Другие авторы считают, что применение КфVIII эффективно только в сочетании с методами, снижающими титр ингибитора, — экстракорпоральной иммуноабсорбцией или

интенсивной иммуносупрессией, и рекомендуют эти методы лишь при опасных, неконтролируемых кровотечениях [23]. По данным третьих, введенный фVIII быстро связывается с антителами в крови пациентов, поэтому применение КфVIII у пациентов с ПГ не имеет практического значения [3, 24].

Высокоэффективным методом остановки кровотечений при ПГ признано применение рекомбинантного активированного фактора VII — НовоСэван (rVIIa). Было проведено исследование эффективности применения rVIIa у 37 пациентов с ПГ. Препарат вводили по стандартной схеме — 90–120 мкг/кг каждые 2 часа. В 60 эпизодах кровотечений rVIIa использовали при недостаточном эффекте от применения других гемостатических препаратов. Эффективность лечения составила 75%. В 14 эпизодах rVIIa использовался как гемоста-

тический препарат первого ряда. В этой серии его эффективность составила 100%. Хороший гемостатический эффект появлялся в первые 8 часов лечения у 60% пациентов. В остальных случаях положительная динамика кровотечения появлялась в течение первых суток. В среднем, на лечение тратилось 28 доз rVIIa (от 1 до 541), а курс лечения в среднем составлял 3,9 дней (от 0 до 43) [16].

В ходе других исследований была продемонстрирована высокая эффективность активированного концентрата факторов протромбинового комплекса — фейба у пациентов с ПГ. В частности, в группе из 34 пациентов при применении фейба в целом гемостатический эффект был достигнут в 86% случаев кровотечений. При этом режим дозирования был 75 МЕ/кг каждые 8–12 часов, но не более 200 МЕ/кг/сут. При тяжелых кровотечениях в среднем эффект был достигнут за 48 часов в 76% случаев, для остановки кровотечения в среднем потребовалось 10 доз, а при кровотечениях средней тяжести кровотечения были остановлены в среднем за 36 часов у 100% пациентов и потребовалось в среднем 6 доз препарата [25].

Анализ безопасности применения обоих препаратов показал, что их применение в рекомендованных режимах редко приводит к развитию тромбозов, в первую очередь артериальных [20, 21]. Однако превышение рекомендованных доз увеличивает риск развития тромбоза [26, 27].

Сравнивать эффективность применения фейба и rVIIa, используя результаты проведенных иссле-

■ При решении вопроса о проведении гемостатической терапии необходимо учитывать соотношение последствий возникновения того или иного геморрагического проявления и риска от применения гемостатических препаратов. При выборе лечения в каждом конкретном случае необходимо учитывать возраст пациента и наличие у него сопутствующих заболеваний.

дований, нельзя. В настоящее время нет достаточного количества данных, которые позволили бы утверждать о большей эффективности и безопасности одного из этих препаратов. В связи с этим для купирования кровотечений у пациентов с ПГ рекомендуются оба препарата как гемостатики первого и второго ряда.

Для остановки небольших кровотечений у пациентов с низким титром ингибитора и значимым базальным уровнем активности фVIII (>5%) было эффективно применение десмопрессина [28]. При этом активность фVIII после применения десмопрессина повышалась до 16–140%. Проведя анализ 10 случаев у пациентов с базальной активностью фVIII менее 3%, у 7 пациентов клинического и лабораторного эффекта не наблюдалось, а у 3 — активность фVIII возросла до 15–27% с хорошим клиническим эффектом.

ЭЛИМИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА

У большинства (возможно у всех) пациентов с ПГ происходит спонтанное выздоровление вследствие беременности или применения лекарственных препаратов в течение нескольких месяцев после родов или прекращения приема лекарства, вызвавшего ПГ [29, 30]. Спонтанная элиминация ингибитора возможна и в остальных группах пациентов с ПГ, особенно после излечения заболевания, вызвавшего синтез антител, блокирующих фVIII [31, 32].

Несмотря на это, большинство современных авторов после выявления ингибитора рекомендуют незамедлительно начать иммуносупрессивную терапию. Основная причина заключается в высоком риске возникновения фатального кровотечения, даже в том случае, если заболевание манифестировало умеренным геморрагическим синдромом [3, 10, 17, 33, 34].

Для элиминации ингибитора рассматриваются следующие опции: применение кортикостероидов, цитотоксических препаратов — циклофосфамида, азатиоприна, 6-меркаптопурина, винкристина или комбинированной терапии, циклоспорина А, внутривенного введения иммуноглобулина, ритуксимаба, плазмофореза, иммуносорбции и, наконец, проведения курса индукции иммунной толерантности препаратами фVIII. Эти опции можно применять отдельно или комбинировать между собой [4, 14, 35, 36, 37].

Применение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг в день в течение 3 недель изолированно или в сочетании с оральным приемом циклофосфамида в дозе 1–2 мг/кг в день является наиболее эффективными методами элиминации ингибитора [38]. Анализируя данные отдельных исследований, нельзя

сделать вывод о том, какую из этих двух схем лечения предпочтительнее использовать [10]. Метаанализ результатов различных исследований показал, что в группах, получавших сочетанную терапию, относительно большее число пациентов вошли в клиническую ремиссию по сравнению с группой пациентов, получавших изолированную терапию стероидами [24]. Смертность в обеих группах пациентов достоверно не отличалась. Возможно, это связано с токсическим эффектом от применения цитостатиков у пожилых людей.

Разные авторы неоднозначно трактуют анализ результатов терапии ПГ внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Но есть общее мнение, что применение ВИГ может быть эффективно у больных с низким титром ингибитора — ≤ 1 БЕ (39). В других случаях назначение ВИГ не приводило к достоверно лучшим результатам [10, 24]. Однако некоторые авторы считают его применение обоснованным у пациентов с более высоким титром ингибитора в дозах 400 мг/кг/сут в течение 5 последовательных дней, либо 1 г/кг/сут в течение 2 последовательных дней [3, 8, 39].

Исследования эффективности применения ритуксимаба в лечении ПГ не показали его преимуществ перед другими иммуносупрессивными препаратами. Однако в ряде случаев стандартная схема терапии ритуксимабом позволила добиться ремиссии у пациентов, не ответивших на лечение преднизолоном и другими цитостатиками. Таким образом, большинство авторов рекомендуют его в качестве препарата второго ряда у пациентов с ПГ [3, 40, 41, 42]. Также ритуксимаб можно рекомендовать как препарат первого ряда у лиц с изначально высоким титром ингибитора [43].

К препаратам второго ряда, по мнению исследователей, относится циклоспорин в дозе 200–300 мг/сут самостоятельно или в сочетании с преднизолоном [44, 45] и альфа-интерферон [37].

Несколько группам пациентов с ПГ были проведены курсы индукции иммунной толерантности (ИИТ). Во всех случаях применялись комплексные протоколы, включающие введение КфVIII в сочетании с цитостатиками и преднизолоном. В целом, в ходе исследований был показан больший эффект от ИИТ, чем от применения цитостатиков без КфVIII. Однако комплексную оценку полученных данных затрудняет несопоставимость схем применения цитостатиков. В одном из исследований было показано, что ежедневное введение КфVIII по схеме 30 МЕ/кг в день 1 неделю, 20 МЕ/кг день 2 неделю и 15 МЕ/кг день 3 неделю в сочетании с внутривенным введением циклофосфамида и метилпреднизолона позволило добиться ремиссии у 93% (13 из 14) наблюдаемых пациентов в среднем за 4,6 недели, тогда как использование сравнимых схем ле-

чения без применения КфVIII привело к ремиссии лишь у 67% в среднем за 28,3 недели [46].

Для снижения титра ингибитора как при тяжелых кровотечениях, так и в протоколах ИИТ применялись экстракорпоральные методы — плазмоферез, иммуноабсорбция на стафилококковом протейне А или поликлональных овечьих антителах к человеческому иммуноглобулину [47, 48].

Группе из 35 пациентов с ПГ и тяжелыми кровотечениями была назначена комбинированная терапия: циклофосфамид орально в дозе 1–2 мг/кг в день, преднизолон 1 мг/кг в день, курсы иммуноабсорбции 1–5 дней в неделю, иммуноглобулин внутривенно 30 мг/кг в день 5–7 дней в неделю, КфVIII 100 МЕ/кг в день. В результате у всех пациентов в среднем за 3 дня была достигнута остановка кровотечения, значительно снижен титр ингибитора. У 88% пациентов в среднем за 14 дней удалось добиться ремиссии [49]. Сходные результаты были получены еще в одном исследовании [23].

Анализ группы из 102 больных ПГ после элиминации антител выявил возникновение рецидивов у

20% больных в сроки от 1 недели до 14 месяцев. При этом не было найдено связи развития рецидивов с фоновыми заболеваниями. Повторные курсы элиминации ингибитора оказались эффективны у 56%. У 22% — ингибитор был элиминирован, активность фVIII восстановлена, но после прекращения введения цитостатиков ингибитор появлялся вновь. У 22% повторные курсы были неэффективны [10].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современных гемостатических препаратов, обладающих «шунтирующим» действием, — НовоСэвен и фейба — улучшило прогноз заболевания и дало возможность успешно проводить элиминацию ингибитора у значительного количества пациентов. Но, к сожалению, в патогенезе и лечении ПГ остается много неясного. В связи с этим необходимо продолжать исследования для уточнения патогенеза ПГ и поиска наиболее эффективных схем лечения больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Boggio L.N., Green D. Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol. 2001;5:389–404.
- Scandella D., Nakai H., et al. In hemophilia A and autoantibody inhibitor patients: the factor VIII A2 domain and light chain are most immunogenic. Thromb Res 2001;101: 377–385.
- Giangrande P. Acquired hemophilia. Treatment of Hemophilia. Montreal, Canada.WFH. December 2005 No 38 www.wfh.org.
- Hay C.R.M. Acquired haemophilia. Bailleres Clin Haematol 1998; 11:287–303.
- Ewenstein B.M., Putnam K.G., Bohn R.L. Nonhemophilic inhibitors of coagulation. In: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, editors. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002. p 75–90.
- Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. Am J Haematol 1998;59:1–4.
- Coller B.S., Hultin M.B., Hoyer L.W. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. Blood 1981;58:619–624.
- Franchini M., Gandini G., et al. Acquired Hemophilia A: A Concise Review. American Journal of Hematology. 2005. 80:55–63.
- Collins P., Macartney N., et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. Brit J Haematol 2004; 124: 86–90.
- Collins P.W., Hirsch S., et al. Acquired haemophilia A in the UK: a two year national surveillance study by UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. Blood 2007; 109: 1870–7.
- Green D/, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981; 45: 200–3.
- Morrison A.E., Ludlam C.A., Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 1993; 81: 1513–20.
- Moraca R.J., Ragni M.V. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. Haemophilia 2002; 8: 28–32.
- Cohen A.J., Kessler C.M. Acquired inhibitors. Bailleres Clin Haematol 1996;9:331–354.
- Bouvry P., Recloux P. Acquired hemophilia. Haematologica 1994;79:550–556.
- Hay C.R.M., Negrier C., Ludlam C.A. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: amulticentre study. Thrombosis and Haemostasis 1997; 78(6):1463–1467.
- Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Int Med 1987; 147: 1077–81.
- Kitchen S., McCraw A. For the WFH Laboratory Sciences Committee. Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders. Montreal, Canada: WFH, 2000. (www.wfh.org.)
- Biggs R., Austen D.E.G., et al. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. British Journal of Haematology 1972; 23(2):137–155.
- Sumner M.J., Geldziler B.D., et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. Haemophilia 2007; 13: 451–61.
- Ehrlich H.J., Henzl M.J., Gomperts E.D. Safety of factor VIII bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. Haemophilia 2002; 8:83–90.
- Kessler C.M. Acquired factor VIII autoantibody inhibitors: current concept and potential therapeutic strategies for the future. Haematologica 2000;85(Suppl):57–63.
- Zeitler H., Ulrich-Merzenich G., et al. The modified Bonn Malmo protocol (MBMP) in the treatment of acquired haemophilia A. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:141–7.
- Delgado J., Jimenez-Yuste V., et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. British Journal of Haematology 2003; 121(1): 21–35.
- Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Haemophilia 2004; 10: 169–73.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.