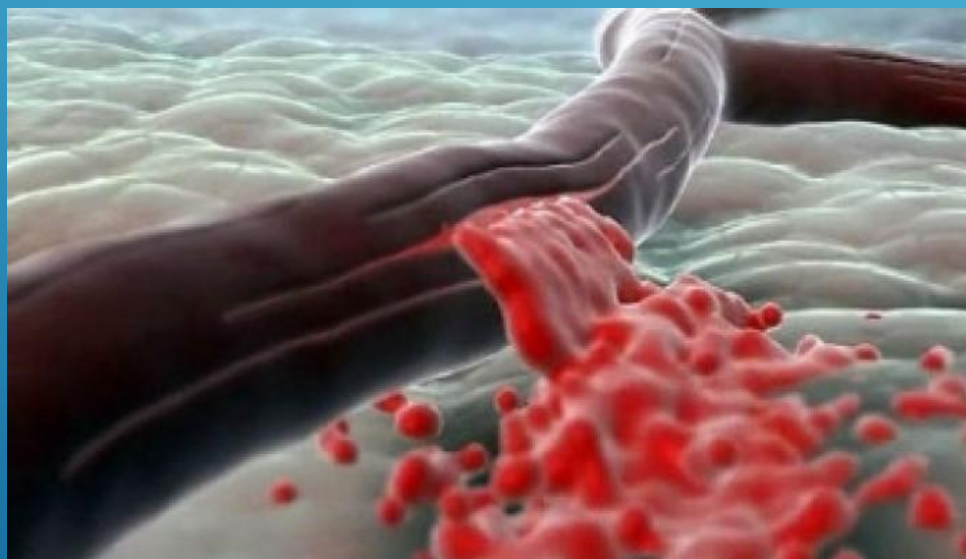




Запорізький державний медичний університет  
Кафедра внутрішніх хвороб 3

## НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ



Самура Б.Б. к.мед.н., доцент  
Черна І.В. к.мед.н., доцент

# НАБУТА КОАГУЛОПАТІЯ

- ▶ Спонтанне аутоімунне захворювання<sup>1</sup>
- ▶ У пацієнтів з попередньо відсутніми проблемами з гемостазом, виробляються специфічні антитіла проти їх власних факторів згортання<sup>1</sup>
- ▶ Найчастіше зустрічаються інгібітори FVIII.<sup>1</sup>
- ▶ В середньому частота НГ становить від 1 до 4-х пацієнтів на 1 млн. населення в рік.<sup>2</sup>
- ▶ Кровотечі, в основному, спонтанні і можуть бути різного ступеню тяжкості.

1. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
2. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.

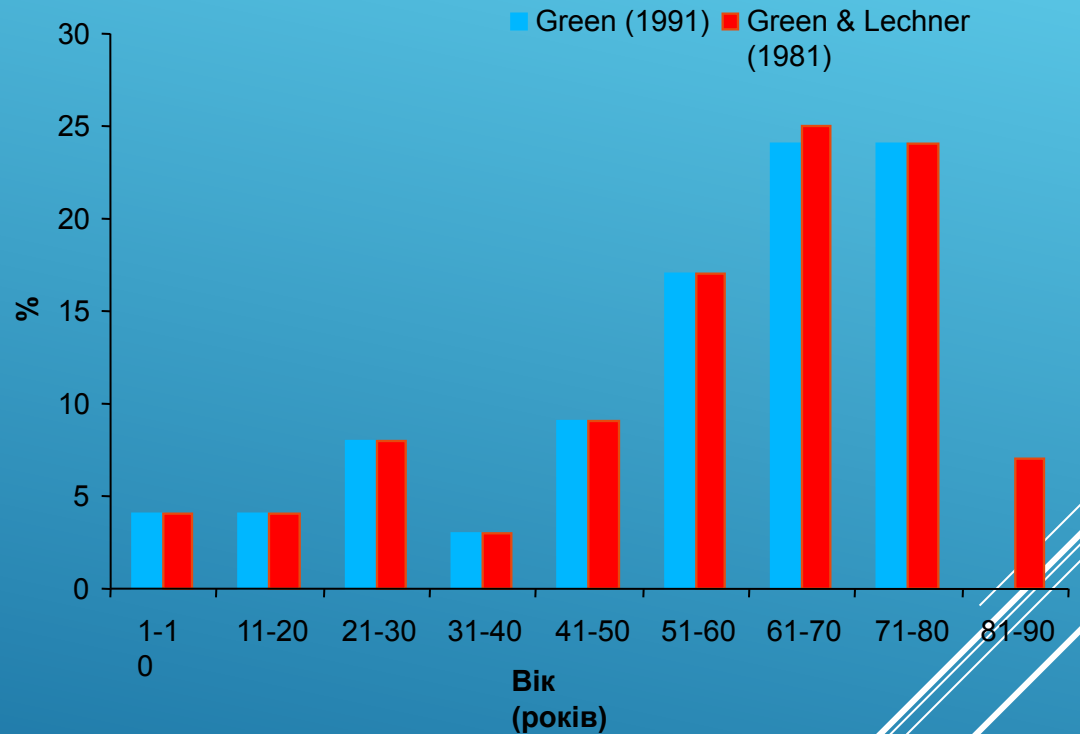
# НАБУТА КОАГУЛОПАТІЯ

- ▶ Пацієнти звертаються за допомогою до спеціалістів, які не мають або мають незначний досвід у діагностиці коагулопатій.
- ▶ Кровотечі відрізняються від вродженої гемофілії
  - ▶ В основному кровотечі у м'які тканини
  - ▶ Дуже рідко гемартрози
- ▶ Високий рівень смертності: від 9 до 31%
- ▶ Помірні кровотечі, які не потребують лікування, спостерігаються в 30% випадків<sup>3,4</sup>

1. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
2. Lottenberg R et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81
3. Collins PW et al. Blood 2007;109:1870-7.
4. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407.

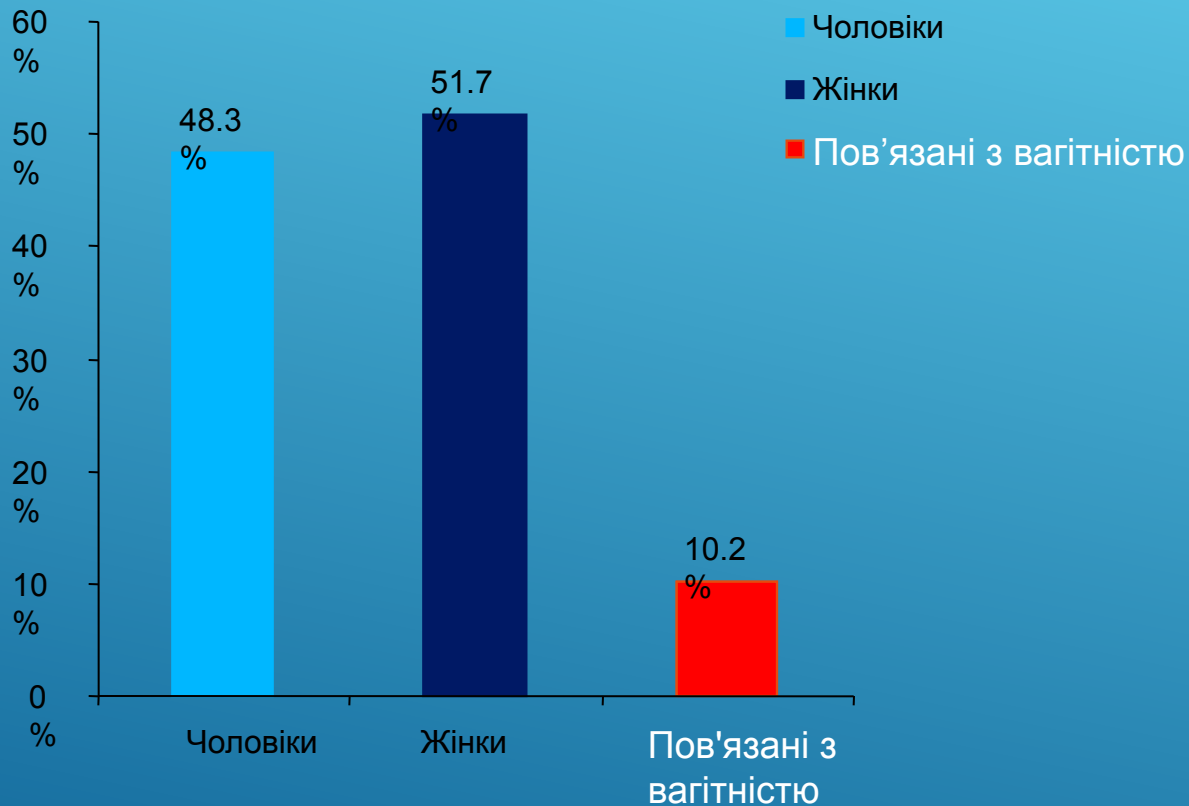
# ВІКОВИЙ КРИТЕРІЙ

- ▶ Основна маса випадків припадає на старший вік<sup>1</sup>
- ▶ Середній вік 78 років<sup>2</sup>
- ▶ Коливається від 2 до 92 років<sup>2,3</sup>



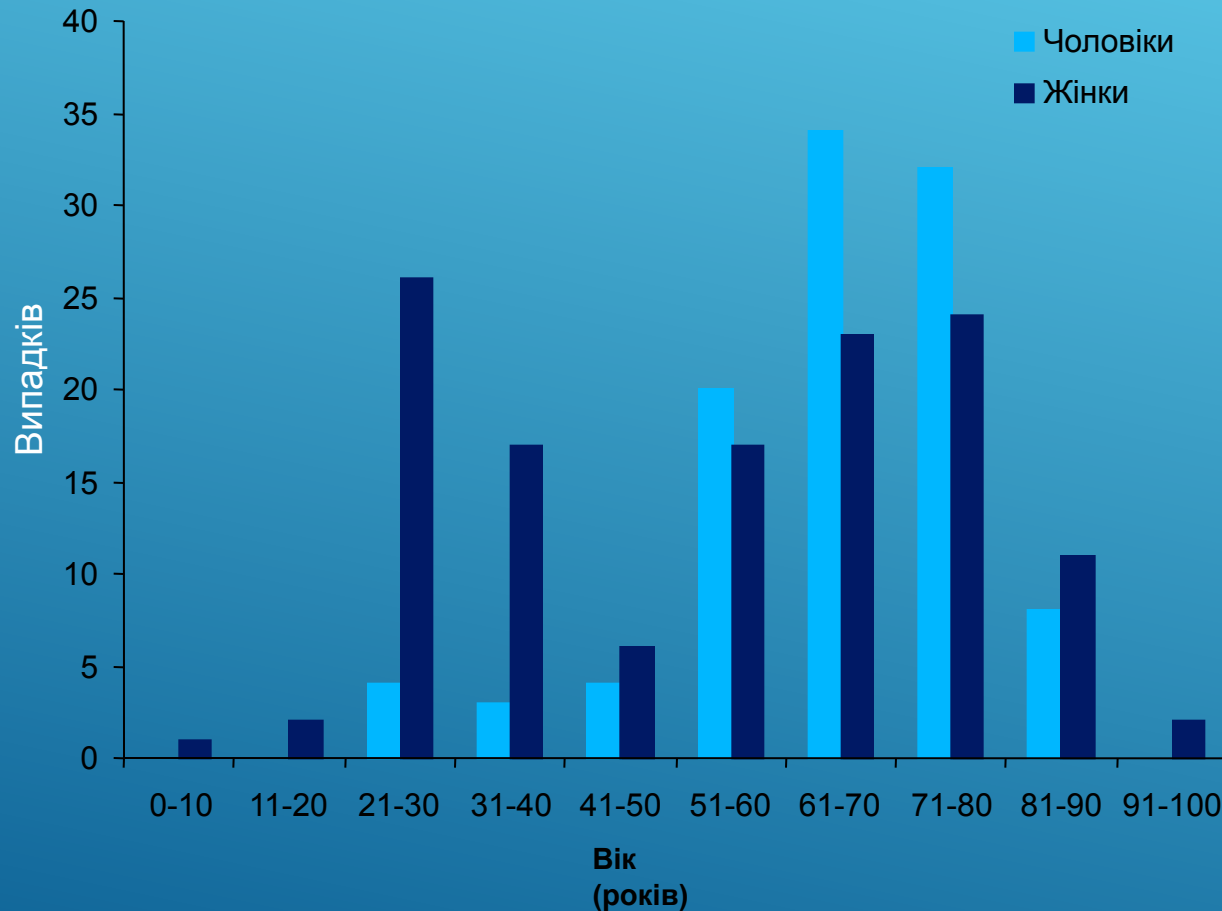
1. Baudo F, de Cataldo F. In: Blood Disorders in the Elderly; 2007:389-407.
2. Collins PW et al. Blood 2007;109:1870-7.
3. Yee TT, et al. Clin Lab Haematol 2000;22:275-8.
4. Green D. Am J Med 1991;91:14S-9S.
5. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.

# РОЗПОДІЛ ЗА СТАТТЮ



- ▶ **Набута гемофілія рівномірно розподілена між жінками та чоловіками**

# РОЗПОДІЛ ЗА ВІКОМ ТА СТАТТЮ



1. за матеріалами Delgado J et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

# ЕТИОЛОГІЯ

- ▶ Асоційовані стани:<sup>1,2</sup>
  - ▶ Вагітність
  - ▶ Аутоімунні захворювання
  - ▶ Лімфопроліферативні захворювання. Солідні пухлини
  - ▶ Застосування медикаментів
    - ▶ Пеніцилін, інтерферон альфа, сульфоніламиди, прокаїнамід, метилдопа, фенитоїн
    - ▶ Інші: астма, діабет, гепатити, дерматологічні захворювання, множинні трансфузії та ін.
- ▶ Приблизно в половині випадків, встановити причину не вдається.<sup>2,3</sup>
  - ▶ □ гострі профузні кровотечі

1. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
2. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998;11:287-303.
3. Delgado J, et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.

# ПАТОГЕНЕЗ

- ▶ Аутоантитіла до фактору VIII: поліклональні імуноглобуліни IgG1 и IgG4, які блокують ділянки A2, A3 і C2 доменів білка FVIII.
- ▶ Порушується зв'язок FVIII з vWF, взаємодія з фосфоліпідами, FIX и FX.
- ▶ На відміну від аутоантитіл при гемофілії A, немає лінійної залежності між концентрацією інгібітору і ступенем пригнічення активності FVIII.



# ПІСЛЯРОДОВА НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ А СКЛАДАЄ ВІД 7 ДО 21 % ВІД ЗАГАЛЬНОЇ КІЛЬКОСТІ ВИПАДКІВ

Автори	Джерело	N
Rosenthal N, et al	In: Anniversary Volume for R.T. Frank. St Louis, Mosby; (1937)	1
Green D, Lechner K	Thromb Hemost 45:200-203 (1981)	15
Hauser I, et al	Thromb Hemost 73:1-5 (1995)	51
Solymoss S	Am J Hematol 59: 1-4 (1998)	14
Michiels, J.J.	Thromb Hemost 6:82-86 (2000)	40
Baudo F, de Cataldo F	Br J Obstet Gynaecol 110:311-314 (2003)	20
Delgado J, et al	Br J Haematol 121:21-35 (2003)	34

# ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЕ ПРОНИКНЕННЯ АНТИТІЛ - ПРИЧИНА НГА У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Автори	Стать	Вік (днів)	Вагітність	Симптоми	Інгібітор (BU)	Лікування	Тривалість
Frick PG, 1953	М	0	2-а	немає	немає даних	Немає	3 місяці
Broxson EH, 1987	М	0	2-а	немає	2	немає	1 тиждень
Vicente V, 1987	М	0	2-а	немає	150	немає	3 місяці
Ries M, 1995	М	5	1-а	Внутрішньо черепна гематома	5,2	hFVIII IVIG	5 тижнів
Lulla RR, 2010	Ж	12	1-а	Носова кровотеча рвота кров'ю	34	hFVIII rFVIIa	3 місяці

# НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ У ДІТЕЙ

- ▶ В 28 публікаціях 42 випадки НГ у дітей:
  - ▶ 5 - трансплацентарна передача від матері;
  - ▶ 37 - аутоантитіла:
    - ▶ Вік від 2 до 17 років (сер. 5 років);
    - ▶ Інгібітори FVIII - 28, FIX - 6, FXI - 2, FVIII+FIX - 1;
    - ▶ Фактори підвищеної схильності:
      - ▶ Аутоімуні захворювання - 6 (16,7%)
      - ▶ інфекції - 6 (16,7%)
      - ▶ Антибіотики - 8 (22,2%)
      - ▶ Не виявлені - 12 (33,3%)
    - ▶ Середній піковий титр інгібітора - 8,5 БО
    - ▶ Ерадикація інгібітору - сер. 2,5 міс. (80,6%)

# КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

- ▶ Тяжка або загрожує життю кровотеча в >87% випадків<sup>1</sup>
- ▶ Основною причиною смертності в 1-й тиждень є легеневі кровотечі і кровотечі в ШКТ. Пізніше - внутрішньомозкові та заочеревинні крововиливи<sup>2</sup>
- ▶ Фатальні кровотечі, без видалення інгібітору, в основному, відбуваються в перші 5 місяців захворювання.<sup>2,3</sup>

1. Green D, et al. Thromb Haemost 1993;70:753-7.
2. Collins PW et al. Blood 2007;109:1870-7.
3. Lottenberg R et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.

# КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

- ▶ Екхімози та гематоми, кровотечі в м'які тканини.<sup>1</sup>
- ▶ Крововиливи і кровотечі із м'язевих органів і слизових<sup>1</sup>
  - ▶ Мелена
  - ▶ Гематурія
  - ▶ Метрорагія
  - ▶ Носові кровотечі
  - ▶ Кровотечі із слизової рота
- ▶ Кровотечі з ШКТ, внутрішньомозкові, загортанні<sup>1</sup>
- ▶ Хірургічні кровотечі<sup>1</sup>



# Лабораторна діагностика

- ▶ В коагулологічних тестах: вибіркоче здовження АЧТЧ, при нормальних показниках ПЧ, ТЧ, ФГ і відсутність вовчакового антикоагулянту.
- ▶ Зниження активності FVIII.
- ▶ Виявлення інгібітору FVIII і визначення його титру методом Бетезда (1 BU - кількість антитіл, здатних на 50% знизити активність FVIII в нормальній плазмі при 2-х годинній інкубації її з плазмою пацієнта при 37 градусах).

# ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

- ▶ Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)<sup>1,2</sup>
  - ▶ Незалежно від того, чи є кровотеча чи ні, у випадку здовження АЧТЧ, необхідно приділити цьому максимум уваги
  - ▶ Якщо у пацієнта кровотеча, характерна для НГ, необхідно провести повну диф. діагностику, навіть якщо АЧТЧ повністю нормальне
- ▶ МІКС тести<sup>3</sup>
  - ▶ Для дифдіагностики між наявністю інгібітору і дефіцитом фактора
- ▶ Бетезда тест<sup>4,5</sup>
  - ▶ Виявлення титру антитіл

1. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998;11:287-303.
2. Lossing TS, et al. Blood 1977;49:793-7.
3. Kasper CK. Blood Coagul Fibrinolysis 1991;2:7-10.
4. Kasper CK, et al. Thromb Diath Haemorrh 1975;34:612.
5. Verbruggen B, et al. Thromb Haemost 1995;73:247-51.



# ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН ПОРУШЕНЬ ГЕМОСТАЗУ

АЧТЧ здовжене

ТЧ ↑  
ФГ нормальний

ТЧ↑, ФГ ↓,  
DD↑

ТЧ и ФГ  
нормальні

ТЧ↑, ФГ ↓,  
DD нормальний

гепарин

ДВЗ або  
фібриноліз

АФА або дефіцит  
факторів внутр.  
шляху

Дефіцит  
фібриногену

Фактори VIII, IX, X,  
XI, XII нормальні

Дефіцит факторів  
VIII, IX, X, XI

Тести  
на АФА

Тести на  
інгібітори



# ОБМЕЖЕННЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

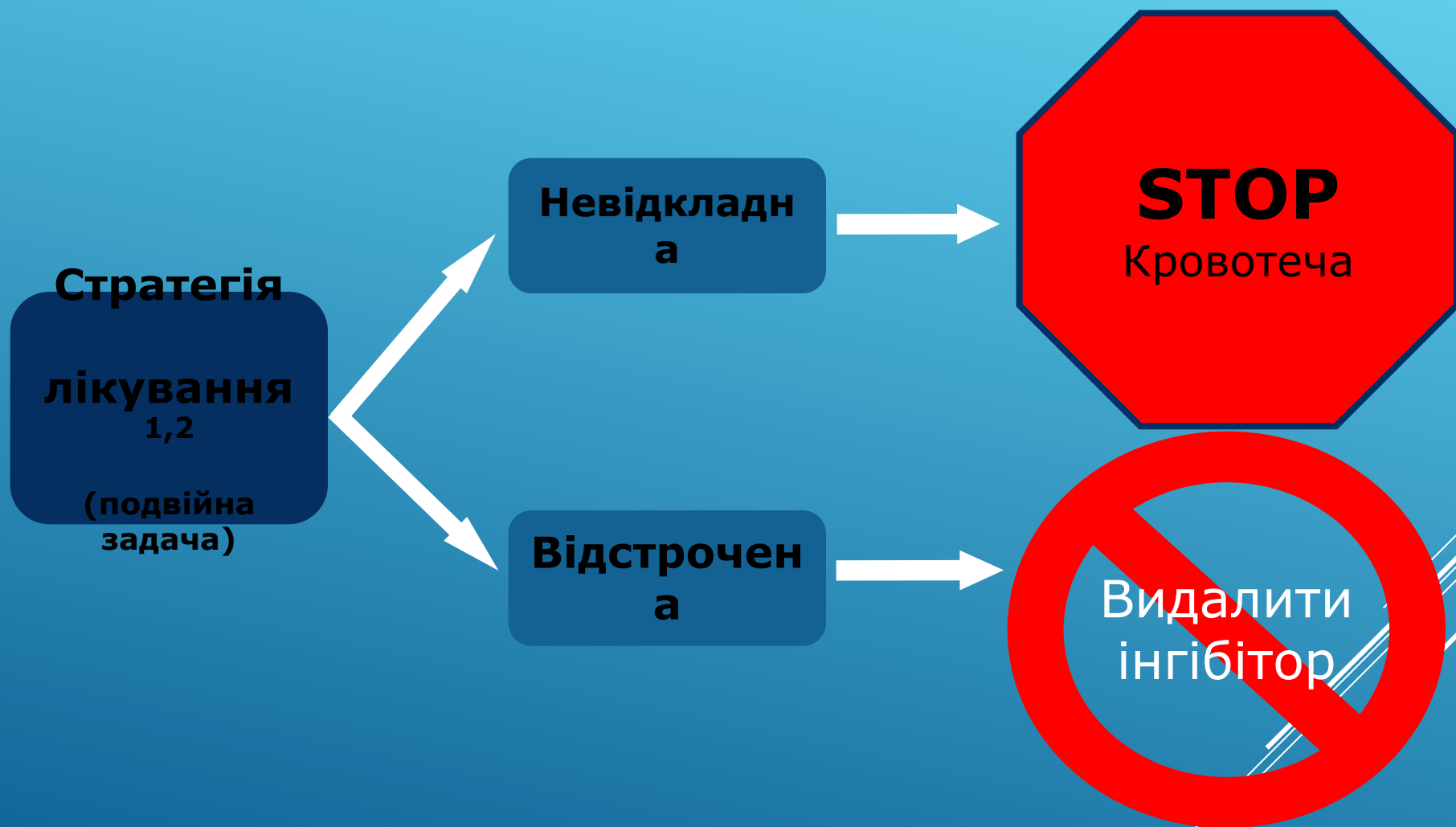
- ▶ Титр антитіл і залишкова кількість FVIII погано корелює з проявами рівня тяжкості<sup>1,2</sup>
- ▶ Немає прямого зв'язку між концентрацією інгібітору і залишковою активністю FVIII:C<sup>1</sup>
- ▶ Титр антитіл і рівень FVIII не показують ризик розвитку кровотеч
- ▶ Ведення пацієнта не повинно базуватися на рівні антитіл і FVIII

# ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

- ▶ У зв'язку з тяжкими кровотечами і високим рівнем смертності, важливе застосування невідкладної медичної допомоги<sup>1</sup>
- ▶ Якщо не лікувати, то антитіла можуть знаходитися в організмі пацієнтів місяці або навіть роки (у більшості пацієнтів)<sup>1</sup>
- ▶ У пацієнта зберігається ризик загрожуючих для життя кровотеч до того моменту, поки в організмі залишається інгібітор.<sup>2</sup>


1. Hay CR. Baillieres Clin Haematol 1998;11:287-303.  
2. Green D, et al. Thromb Haemost 1993;70:753-7

# ЛІКУВАННЯ НГ



1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
2. Lottenberg R, et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.

# ЛІКУВАННЯ

- ▶ Зупинка кровотечі:
    - ▶ Хірургічні методи;
    - ▶ Гемостатичні засоби.
  - ▶ Видалення інгібітора:
    - ▶ Методи еферентної терапії;
    - ▶ Імуносупресивна терапія.
  - ▶ Синдромна терапія.
  - ▶ Лікування супутніх захворювань.
- 

# СТРАТЕГІЯ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧІ У ХВОРИХ З НАБУТОЮ ГЕМОФІЛІЄЮ А

- ▶ Терапія I лінії (шунтові препарати):
  - ▶ rFVIIa
  - ▶ aPCC
- ▶ Шунтові препарати не доступні:
  - ▶ Людський FVIII
  - ▶ Десмопресин
- ▶ Всі попередні засоби не доступні:
  - ▶ Свинний FVIII
- ▶ Терапія I лінії не ефективна:
  - ▶ Імуносорбція і/або плазмаферез

# ЗУПИНКА КРОВОТЕЧІ

- ▶ Рекомбінантний FVIIa (НовоСевен) 60-120 мкг/кг кожні 2-3 год до досягнення гемостазу, даліше через 4, 6, 12 год.
- ▶ Активованій концентрат протромбінового комплексу «FEIBA» 50-100 ОД/кг 2-3 раз в добу (max - 200 ОД/кг в добу).
- ▶ Концентрат FVIII 100-200 МО/кг при титрі інгібітору < 5 BU.
- ▶ Транексамова кислота 10 мг/кг внутрішньовенно або 20-25 мг/кг внутрішньо 3-4 раза в день.
- ▶ Десмопресин 0,3 мкг/кг в/в або 300 мкг інтраназально з інтервалом 8, 12, 24 год.

# КОМБІНОВАНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

- ▶ Плазмаферез або імуносорбція при титрі інгібітору >10 БО з подальшим введенням шунтових препаратів або концентрату FVIII 100-200 МО/кг.
- ▶ rFVIIa 90 мкг/кг кожні 12 год і FEIBA 50-75 ОД/кг кожні 12 год з 6-ти годинними інтервалами між введеннями кожного з препаратів (контроль ТЕГ і D-димер).

# ГЕМОСТАТИЧНА ТЕРАПІЯ

- ▶ **Компоненти крові:**
  - ▶  $Ht < 24\%$ ;
  - ▶ Тромбоцити  $< 50 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- ▶ **СЗП:**
  - ▶ ПЧ  $\geq 1,5$  нормального;
  - ▶ АЧТЧ  $\geq 1,5$  нормального;
- ▶ **Антифібринолітики:**
  - ▶ Гіперфібриноліз;
- ▶ **ФГ або кріопреципітат:**
  - ▶ Гіпофібриногенемія ( $< 1 \text{ г/л}$ );
- ▶ **Інші препарати за показами:**
  - ▶ КТК, препарати факторів;
  - ▶ Десмопресин.
- ▶ **При рефрактерній кровотечі максимально можлива корекція:**
  - ▶  $Ht > 24\%$ ;
  - ▶ Фібриноген  $> 1 \text{ г/л}$ ;
  - ▶ Тромбоцити  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$ ;
  - ▶  $\text{pH} \geq 7,2$ .
- ▶ **Введення rFVIIa.**



# RFVIIA

- ▶ 87-100% ефективність як препарату першої лінії і 75% ефективності при невідкладній терапії<sup>1-3</sup>
- ▶ Ефективність не залежить від рівня інгібітору
- ▶ Відповідь на введення препарату
  - ▶ 90% при не хірургічних кровотечах
  - ▶ 86% при хірургічних кровотечах
- ▶ Схема лікування<sup>4</sup>
  - ▶ Болюсне введення - 90 мкг/кг кожні 2-3 год до відповіді
  - ▶ Після досягнення гемостазу, інтервал між інекціями може бути збільшений до 4, 6, 8, або 12 год
- ▶ Гнучке дозування<sup>5</sup>
  - ▶ Зміна дозування кожні 2-3 год якщо не зупиняється кровотеча

1. Sumner MJ, et al. Haemophilia 2007;13:451-61.
2. Hay CR, et al. Thromb Haemost 1997;78:1463-7.
3. Baudo F, et al. Haematologica 2004;89:759-61.
4. Novo Nordisk Health Care AG. European Public Assessment Report. 2008.
5. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.

# ЕРАДИКАЦІЯ ІНГІБІТОРУ

- ▶ Імуносупресію необхідно починати зразу після встановлення діагнозу НГ.<sup>1</sup>
- ▶ ІСТ знижує смертність, але викликає ускладнення і загострення супутніх захворювань<sup>2,3</sup>
- ▶ Спонтанна ремісія виникає непередбачувано<sup>4</sup>
- ▶ Навіть у пацієнтів з легким або помірним ризиком кровотеч може призводити до травматичних кровотеч.<sup>4</sup>
- ▶ Чем нижчий стартовий рівень інгібітору, тем вища ефективність від проведеної терапії<sup>4,5-8</sup>

1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
2. Delgado J et al. Br J Haematol 2003;121:21-35.
3. Hay CR et al.. Br J Haematol 2006;133:591-605.
4. Lottenberg R et al. Arch Intern Med 1987;147:1077-81.

5. Green D. Am J Med 1991;91:14S-9S
6. Green D et al. Thromb Haemost 1993;70:753-7.
7. Aggarwal A et al. Haemophilia 2005;11:13-9.
8. Sperr WR et al. Haematologica 2007;92:66-71.

# ЕРАДИКАЦІЯ ІНГІБІТОРУ

- ▶ Перша лінія
  - ▶ кортикостероїди ± циклофосфамід<sup>1,2</sup>
- ▶ Друга лінія
  - ▶ Ритуксімаб<sup>3-7</sup>
- ▶ Альтернативна терапія
  - ▶ Азатиоприн<sup>8</sup>
  - ▶ Вінкрестин<sup>9</sup>
  - ▶ Мікофенолат<sup>10</sup>
  - ▶ Циклоспорин<sup>11-14</sup>

1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.
2. Franchini M, Lippi G. Blood 2008;112:250-5.
3. Ma AD, Carrizosa D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:432-7.
4. Aggarwal A, et al. Haemophilia 2005;11:13-9.
5. Wiestner A, et al. Blood 2002;100:3426-8.
6. Maillard H, et al. Am J Med 2006;119:86-8.
7. Kain S, et al. Br J Haematol 2002;119:578.

8. Sohngen D, et al. Ann Hematol 1997;74:89-93.
9. Lian EC, et al. Ann Intern Med 1989;110:774-8.
10. Eisert S, et al. Thromb Haemost 2005;93:792-3.
11. Schulman S, et al. Thromb Haemost 1996;76:344-6.
12. Brox AG, et al. Am J Hematol 1998;57:87-8.
13. Petrovic M, et al. Haematologica 2000;85:895-6.
14. Saxena R, et al. Haemophilia 2000;6:78-83.

# КОРТИКОСТЕРОЇДИ ± ЦИКЛОФОСФАМІД

- ▶ Ефективність<sup>1-3</sup>
  - ▶ Кортикостероїди 42-70%
  - ▶ Кортикостероїди + циклофосфамід 50-84%
- ▶ Ретроспективне дослідження випадків зареєстрованих на території Великобританії не показало достовірної різниці між 2-ма типами терапії<sup>3</sup>
- ▶ Не помічено зв'язку між титром інгібітору і рівнем FVIII з результатами терапії<sup>3</sup>

1. Green D, Lechner K. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
2. Sperr WR, et al. Haematologica 2007;92:66-71.
3. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7.

# МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАБУТОЮ ГЕМОФІЛІЄЮ А

- ▶ Контроль показників гемостазу – АЧТЧ і FVIII:
  - ▶ Перші 6 місяців – щомісячно.
  - ▶ Протягом року – кожні 2-3 місяці.
  - ▶ Другий рік і далі – кожні 6 місяців.
- ▶ Після зникнення інгібітору хворим НГА рекомендується проведення профілактики тромбозів, особливо при значному підвищенні рівня FVIII:C.

# НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ

## ВИСНОВКИ

- ▶ Рідкісне, але часто загрожує життю захворювання
- ▶ Звичайно раптовий, несподіваний початок в пацієнтів без коагулопатії в анамнезі
- ▶ Серйозні геморагічні ускладнення у >87% пацієнтів
- ▶ Висока смертність від 9 до 31%
- ▶ Переважають пацієнти похилого віку
- ▶ Пацієнти мають асоційовані стани, як аутоімунні, лімфопроліферативні, онкологічні захворювання, але ~50% випадків - ідіопатичні

# НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ

## ВИСНОВКИ

- ▶ Немає зв'язку між ризиком і тяжкістю кровотечі та рівнем FVIII:C і титром інгібітору FVIII
- ▶ Відсутність усвідомлення хвороби може сприяти неоптимальному та / або затримці лікування
- ▶ Подвійна стратегія лікування:
  1. Лікування кровотеч
  2. негайний початок імуносупресивної терапії / викорінення інгібітору

# НАБУТА ГЕМОФІЛІЯ

## ВИСНОВКИ

- ▶ Лікування кровотеч
- ▶ Перша лінія:
  - ▶ rFVIIa
  - ▶ pd-aPCCs
- ▶ Не всі епізоди кровотечі вимагають лікування
- ▶ Імуносупресивна терапія
- ▶ Перша лінія
  - ▶ Кортикостероїди ± циклофосфамід
- ▶ Імуносупресивна терапія повинна розпочинатися у всіх пацієнтів, незалежно від титру інгібітору та рівня FVIII:C