

Всеукраїнське товариство гемофілії

# Гемофілія та гемостаз

2007

№ 1 (3)

# ГЕМОФІЛІЯ ТА ГЕМОСТАЗ

Третє пробне видання

БЮЛЕТЕНЬ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ ГРОМАДСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ІНВАЛІДІВ  
“**ВСЕУКРАЇНСЬКЕ ТОВАРИСТВО ГЕМОФІЛІЇ**”

СПОНСОРИ ВИДАННЯ

*БАКСТЕР АГ*  
*NOVO NORDISK*

## РЕДАКЦІЯ

Головний редактор:  
д-р мед. наук М.В. Суховій

Відповідальний редактор:  
В.І. Семеняка

Художній редактор:  
К.В. Смірнов

Технічний директор видання:  
О.П. Шміло

Адреса редакції: 04107, Україна, м. Київ,  
вул. Печенігівська, 34, кв.74.  
тел. 8.044-482-23-40;  
E-mail: [vis@vicatv.kiev.ua](mailto:vis@vicatv.kiev.ua)

---



Стасшин О.В.

## **ГЕМОФІЛІЯ, УСКЛАДНЕНА РОЗВИТКОМ ІНГІБІТОРА**

*Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, м. Львів*

Гемофілія є спадковим порушенням згортання крові, яке характеризується підвищеною схильністю до кровотеч внаслідок дефіциту активності фактора зсідання VIII(IX). Гемофілія А зумовлена дефіцитом VIII фактора зсідання крові (антигемофільного глобуліну А), а гемофілія В - дефіцитом IX фактора (плазматичного компонента тромбопластину).

Основним методом вибору для лікування епізодів кровотеч та їх профілактики є заміщення відсутнього природного фактора згортання плазматичним або рекомбінантним препаратом фактора.

Але у значній кількості пацієнтів з гемофілією під час проведення лікування препаратами факторів зсідання розвивається резистентність до замісної трансфузійної терапії. Основною причиною цього є поява імунних інгібіторів до факторів зсідання крові. На сьогоднішній день на думку багатьох дослідників, формування інгібітора є однією з найважливіших і не вирішених проблем в галузі клінічної гемофілії. Методи профілактики розвитку інгібітора до цього часу невідомі, лікування його недосконале, найбільші труднощі виникають при забезпеченні гемостазу у хворих з інгібітором і небезпечними для життя кровотечами і крововиливами, особливо, при хірургічних втручаннях.

За даними різних авторів значно відрізняються показники частоти появи інгібітора. При гемофілії "А" вони коливаються від 10 до 46 % хворих, частіше при важкій формі (21-52%), ніж у хворих із середнім і легким ступенем важкості захворювання (5,3-12,5%); в пацієнтів з гемофілією В інгібіторні

антитіла до фактора IX розвиваються набагато рідше і виявляються у 3-5 % хворих на важку форму.

Більшість дослідників інгібіторні антитіла до фактора VIII відносять до класу IgG, поліклональних, високоафінних молекул, синтез яких вимагає активації Т-хелперів, специфічних до фактора VIII. Як при спадковій так і при набутій гемофілії, інгібітори переважно відносяться до IgG<sub>4</sub>, рідше - до IgG<sub>1</sub>. IgG<sub>4</sub> не зв'язує комплементу, і тому присутність інгібітора у пацієнтів не супроводжується виникненням сироваткової хвороби чи алергічних реакцій імунотоксичного типу після інфузій антигемофільних препаратів. У 15-17 % здорових людей з нормальним рівнем VIII фактора і відсутністю геморагічних проявів визначаються антитіла до VIII фактора. Ці інгібітори відносяться до класу IgG<sub>1</sub> та IgG<sub>2</sub>.

Сучасні тонкі методи імунохімічного аналізу дозволяють встановити специфічність інгібіторних антитіл до певних поліпептидних ланцюгів і доменів молекули фактора VIII. При спадковій гемофілії, на відміну від хворих з набутою гемофілією та здорових осіб, більшість пацієнтів мають як анти-A2, так і анти-C2 антитіла, а також антитіла, які зв'язуються з іншими епітопами на легкому ланцюгу.

### **Діагностика**

Антитіла, спрямовані до функціональних епітопів молекули фактора VIII, визначаються *in vitro* за їх властивістю нейтралізувати прокоагулянтну активність фактора VIII. Коли виникає підозра на наявність інгібітора, як скринінговий



тест, використовують визначення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ). Кількісне визначення титру інгібітора до фактора VIII базується на принципі вимірювання кількості інактивованого фактора VIII в інкубаційній суміші нормальної та досліджуваної плазми. На цій основі розроблено низку методик, які відрізняються вибором субстрату (нормальна плазма або концентрат фактора VIII), співвідношенням кількості фактора VIII до плазми пацієнта, часом інкубації, і кількістю фактора VIII, що мусить бути інактивований "одиноцею" інгібітора в плазмі пацієнта. Температура інкубації становить 37° С у всіх відомих тестах.

Найширше використовується метод Бетесда, який був стандартизований групою американських гематологів, які зустрілися у м. Бетесда, Меріленд, в середині 70-х років. В даний час саме цей метод в модифікація Nijmegen рекомендований Міжнародним товариством тромбозів та гемостазу (науковим підкомітетом з фактору VIII (IX)) для застосування. Крім того використовують інші методи, зокрема Новооксфордський метод, який застосовується, в основному, у Великобританії (активність інгібітора у ньому вимірюється у Новооксфордських одиницях (НОО). В літературі зустрічається також визначення інгібітора в старих Оксфордських одиницях.

Активність інгібітора до IX фактора також може визначатися Бетесда-методом.

Крім функціональних коагулологічних методів для визначення інгібіторних антитіл можна застосовувати кількісні імунологічні методи, зокрема ІФА (ELISA)-метод. Але цей метод не знайшов широкого застосування в клінічній практиці, тому що він дає змогу виявити всі антитіла, спрямовані проти фактора зсідання, як інгібіторні, так і неінгібіторні (спрямовані проти нефункціональних епітопів молекули фактора). Його

рекомендують застосовувати для скринінгу, тобто визначати хворих на гемофілію, у яких взагалі немає інгібіторних антитіл.

Спеціалісти, які займаються лікуванням інгібіторної форми гемофілії ще не прийняли остаточного рішення щодо класифікації хворих за результатами дії трансфузій антигемофільних препаратів на імунну систему (розвитку ефекту стимуляції). Більшість авторів поділяють хворих з інгібітором на дві групи: сильноореагуючих та слабореагуючих. Спостереження показують, що характеристика інгібітора може змінюватися час від часу, інгібітор може зникати спонтанно через декілька місяців або тижнів без спеціального лікування. Крім того виділяють "транзиторні" інгібітори, які виявляються у низькому титрі і не спричиняють до розвитку резистентності до замісної терапії.

Також немає однозначного погляду на кількісну межу поділу титру інгібітора на "високий" та "низький". Так, з десяти проаналізованих досліджень, в половині робіт "високим" визнавався титр інгібітора > 10 БО, в інших - > 5 БО. Все ж в останні роки спеціалісти схиляються до того, що більш доцільно вважати "високим" титр інгібітора > 5 БО.

#### *Причини та механізм появи інгібітора у хворих на гемофілію*

На сьогоднішній день не існує єдиної думки щодо причин розвитку інгібітора у хворих на гемофілію. В першу чергу, виникнення інгібіторів до факторів зсідання крові пов'язується із замісною трансфузійною терапією, яку хворий отримує протягом усього життя. Розвиток інгібітора залежить від типу і чистота препарату, його сумарної дози, методів очищення та вірусінактиваци концентрату фактора зсідання, віку хворого, у якому розпочали лікування та ін.

Більшість досліджень показують,



що у двох третинах випадків інгібітор розвиваються у хворих віком до 20 років і після перших 10-20 днів введення препарату.

Немає систематичних досліджень про можливу залежність ризику розвитку інгібітора від виду препарату (проміжного очищення, моноклонального очищення, рекомбінантні фактори). Виявлено суперечливі дані про вплив однотипних препаратів на частоту розвитку інгібітора.

Більшість досліджень показують, що при застосуванні препаратів низького та проміжного ступеню очищення частота розвитку інгібітора нижча, ніж при застосуванні препаратів більш високого ступеню очищення. Багато авторів причиною цього вважають імуносупресивний вплив на імунну систему реципієнта залишкових та забруднюючих білків, які знаходяться в кріопреципітаті та препаратах II покоління. Ще одним фактором, який може захистити від утворення інгібітора за рахунок зменшення імуногенності препарату є присутність фактора Віллебранда або ідіотипових імуноглобулінів в препаратах концентрації VIII фактора.

Виявлено залежність розвитку інгібітора від природи і структури антигену. Проведені дослідження вказують на те, що процес виготовлення препарату може мати вплив на розвиток інгібітора. Незначні молекулярні зміни, які спричинені різними вірусінактивуєчими процедурами, пов'язуються багатьма дослідниками з розвитком інгібітора. Підкреслюється, що на частоту розвитку інгібітора впливає не тільки тип препарату, а й зміна видів препаратів впродовж лікування хворих на гемофілію.

#### *Лікування гемофілії, ускладненої появою інгібітора*

Лікування хворих з інгібіторною формою гемофілії, за даними літератури, необхідно розглядати у двох аспектах: забезпечення гемостазу під час гострих

геморагічних епізодів та повного видалення інгібітора. В основі досягнення гемостазу лежить підняття рівня фактору VIII (IX) до ефективного або застосування препаратів, які використовуються для включення шунтуючих механізмів гемокоагуляції.

Важливим фактором при виборі тактики лікування є початковий титр інгібітора (низький < 5 БО, чи високий > 5 БО) та тип реакції імунної системи пацієнта (слабореагуючі чи сильнореагуючі).

При низькому титрі інгібітора підвищення концентрації фактору VIII може бути досягнута високими дозами самого фактора з'єднання.

Лікування геморагічних епізодів у хворих з високим титром та у сильнореагуючих є складнішою проблемою. З метою досягнення гемостазу застосовується значно більше засобів та методів лікування. У сильнореагуючих хворих введення фактора VIII (IX) стимулює розвиток інгібітора, тому застосовують препарати для активації обхідного шляху забезпечення гемостазу. З цією метою використовують препарати концентрату протромбінового комплексу (ППСБ) або активованого протромбінового комплексу (АППСБ) (Аутоплекс, Фейба). Ефективність ППСБ пов'язана з наявністю в ньому активних форм деяких факторів з'єднання крові, найбільш важливим з яких є VII. Рекомбінантний фактор VIIa (НовоСевен) використовується в якості ще одного можливого обхідного агента.

Альтернативним препаратом для досягнення гемостазу при інгібіторній формі гемофілії є свинний фактор VIII (Хіат С), який використовується для досягнення гемостазу у хворих, антитіла, яких не дають перехресної реакції з цим фактором.

Одним з ефективних методів є видалення циркулюючого інгібітора методом плазмаферезу або імуносорбції шляхом

