

Патологічні інгібітори згортання крові: поширення, діагностика, клінічні прояви та лікування

В.В. Красівська, О.В. Стасишин

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

У роботі узагальнено дані щодо поширення, діагностики, клінічних проявів та лікування патології, зумовленої патологічними інгібіторами згортання крові, до яких відносять нейтралізуючі інгібіторні антитіла факторів згортання у хворих на гемофілію, спонтанні інгібітори у осіб без вродженого дефіциту факторів згортання та антифосфоліпідні антитіла (АФЛА)/вовчаковий антикоагулянт (ВА). Описано три клінічних випадки наявності різних типів патологічних інгібіторів, які супроводжувалися геморагічним синдромом: у хворого на гемофілію А з інгібітором у високому титрі, у пацієнта із імунною коагулопатією (набутою гемофілією) з набутим дефіцитом фактора VIII згортання крові та у хворого з антифосфоліпідним синдромом, кровотечами на ґрунті ВА-асоційованої гіпропротромбінемії та АФЛА-асоційованої персистоючої тромбоцитопенії. Рання диференційна діагностика та ідентифікація виду інгібітору при геморагічному синдромі дозволяють оптимізувати лікувальний процес, надати своєчасну, ефективну, патогенетично зумовлену медичну допомогу та індивідуалізувати тактику лікування хворого.

Ключові слова: гемофілія А, інгібітор, імунна коагулопатія, набута гемофілія, антифосфоліпідні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, геморагічний синдром.

Вступ

Важливу роль у регуляції процесу згортання крові й обмеженні тромбоутворення відіграють природні інгібітори згортання — первинні фізіологічні антикоагулянти. Вони впливають на всі етапи тромбіногенезу та фібринолізу і таким чином контролюють активацію згортання крові. Перш за все до них відносять інгібітори серинових протеаз, які пригнічують активовані фактори системи згортання (антитромбін — АТ III, tissue factor pathway inhibitor — TFPI, гепаринний кофактор II, тромбомодулін, С1-інгібітор, протеїн Z/Z-залежний інгібітор протеаз, α_2 -антиплазмін) (Зубаиров Д., 2000; Насонов Е., 2004; Corral J. et al., 2007). Фізіологічний антикоагулянт іншої групи природних інгібіторів — протеїн С — за допомогою кофактора (протеїну S) інактивує фактор Va (FVa) та фактор VIIIa (FVIIIa). У плазмі крові наявні також білки β_2 -глікопротеїн-1 (β_2 -ГП-1) та анексин V, що нейтралізують активовані фосфоліпіди і таким чином здійснюють регуляцію згортання (Насонов Е., 2004; Rapd J.H. et al., 2004; de Groot P.G., Derksen R., 2006).

Однак значну роль у розвитку імунізованих патологічних станів відіграють патологічні інгібітори згортання крові. До них відносять нейтралізуючі інгібіторні антитіла факторів згортання у хворих на гемофілію та інші коагулопатії, набути інгібітори прокоагулянтів у осіб без вродженого дефіциту факторів згортання та антифосфоліпідні антитіла (АФЛА)/вовчаковий антикоагулянт (ВА).

Серед хворих на гемофілію А частота розвитку специфічних інгібіторів становить 15–35%. У хворих на гемофілію В частота появи інгібіторів нижча і знаходиться у межах 1–7,5% (Astermark J., 2006a; DiMichele D.M., 2006; Hay C.R. et al., 2006; Reding M.T., 2006).

Набута імунна коагулопатія трапляється з частотою 1–4:1 млн осіб на рік, але точний показник не визначено, що пов'язано з не діагностованими випадками (Giangrande P., 2005; Franchini M., Lippi G., 2008; Collins P. et al., 2010). Підвищений вміст АФЛА виявляється у крові 2–7% здорових людей. Клінічне значення АФЛА у цьому випадку нез'ясоване (Насонов Е., 2004). Частота появи АФЛА у осіб без супутнього захворювання залишається невідомою. Кількість пацієнтів із гіперпродукцією АФЛА на фоні основного захворювання становить від 20 до 50% і є різною при кожній нозології (Del Para N., Vaso N., 2010).

Наводимо три випадки діагностики та лікування хворих із різними видами патологічних інгібіторів згортання, поява яких супроводжувалася геморагічним синдромом.

Випадок 1

Хворий Х., 26 років, мешканець міста Львова, з дитинства спостерігався та лікувався у Державній установі (ДУ) «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» з діагнозом «гемофілія А». У 1996 р. звернувся для надання медичної допомоги з приводу гемартрозу правого колінного суглоба. Під час лікування на 5-ту добу введення препаратів FVIII (кріопреципітат) покращання стану не було, з'явилися ознаки резистентності до замісної трансфузійної терапії.

При огляді пацієнта показники життєдіяльності — без особливих змін. Права нижня кінцівка у вимушеному положенні (фізіологічна контрактура правого колінного суглоба під кутом 80°), суглоб збільшений в обсязі, напружений, різко болючий при пальпації, шкіра не змінена.

Дані лабораторних обстежень при госпіталізації були такими. *Загальний аналіз*

крові: гемоглобін — 135 г/л, еритроцити — $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $7,0 \cdot 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 8 мм/год, тромбоцити — $338,4 \cdot 10^9$ /л.

Коагулограма: вміст FVIII < 1%, рівень інгібіторних антитіл до FVIII — 8,8 Бетезда-одиниць (БО)/мл, активності ВА не виявлено.

На основі отриманих даних діагностовано гемофілію А з інгібітором у високому титрі, гемартроз правого колінного суглоба.

Пацієнту проведено лікування препаратом рекомбінантного FVIIa в дозі по 70 мкг/кг маси тіла кожні 2 год 3 введення внутрішньовенно, потім кожні 6 год 4 рази. Стан хворого поліпшився, біль у суглобі не турбував.

Хворий Х. протягом 15 років (з 1996 по 2011 р.) перебуває на обліку у нашій установі. Йому проводяться планові обстеження (визначення активності FVIII та титру інгібітору) 2 рази на рік та при кожному зверненні у стаціонар. Інгібітор був наявний постійно, титр коливався в межах від 1,6 до 31 БО/мл. Найчастішими геморагічними проявами були гемартрози правого та лівого колінних суглобів, правого гомілково-ступневого суглоба, ретроперитонеальні, пахові та внутрішньом'язові гематоми. У плановому порядку у 2001 та 2005 р. хворому проведено операції хімічної синовектомії (синовіортез) із рифампіцином на правому та лівому колінному і правому гомілково-ступневому суглобах, що дозволило знизити частоту рецидивів гемартрозів до 1–2 разів на рік. Незважаючи на це, розвинулася гемофілічна артропатія цих суглобів та деформівний артроз III–IV ступеня. На даний момент хворий потребує хірургічного ортопедичного лікування — ендопротезування правого колінного суглоба.

Гемостатична терапія проводилася препаратами «обхідного» механізму дії (рекомбінантний FVIIa, антиінгібіторний антикоагулянтний комплекс). Усі спроби застосувати у хворого при низькому титрі інгібітору нейтралізуючі дози концентратів FVIII призводили до зростання титру антитіл, зниження рівня FVIII < 1% та посилення кровотечі, що підтверджує сильну імунну відповідь пацієнта.

Випадок 2

Хворий М., 26 років, мешканець міста Львова, професійний спортсмен, звернувся до ургентного хірургічного відділення зі скаргами на набряк, гіперемію, біль у ділянці правої кисті, підвищену до 39 °C температуру тіла, обмеження рухів у суглобах кисті. Встановлено діагноз: підапоневротична флегмона долонної поверхні правої кисті. З анамнезу відомо, що після тренування з'явилися біль та набряк у долонній ділянці правої кисті. Після іммобілізації кінцівки вираженість симптомів не зменшувалася, а навпаки, з'явилися ознаки компресії. 06.09.2000 р. проведено операцію — розкриття гематоми, дренажування. 12.09.2000 р. виконано повторну операцію — ревизию рани із зупинкою ерозивної кровотечі. Пацієнт був проконсультований та госпіталізований у спеціалізоване відділення для хворих на коагулопатію ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». При огляді на долонній поверхні правої руки дві глибокі рани: одна діаметром 3 см, друга — розміром 7×4 см, дно яких вкриті фібрином, рана поверхня з ознаками свіжої капілярної кровотечі.

У минулому, зі слів хворого, підвищеної кровоточивості не спостерігалось, у родичів також не виявлено підвищеної схильності до кровотеч. Пацієнт не вживав антикоагулянтів та нестероїдних протизапальних препаратів. Впродовж останніх років періодично приймав препарати анаболічної дії. При огляді пацієнта показники життєдіяльності без особливих змін. Дані лабораторних обстежень при надходженні такі.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 140 г/л, еритроцити — $4,8 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцити — $10 \cdot 10^9/л$, ШОЕ — 24 мм/год, тромбоцити — $334,4 \cdot 10^9/л$.

Дані коагулограми: час згортання за Лі — Уайтом — 12 хв (норма — 5–10 хв), у силіконованій пробірці — 25 хв (норма — 10–15 хв), протромбіновий час плазми крові — 15,2 с (норма — 14–16 с), протромбіновий індекс (ПІ) — 99% (норма 90–110%), активований час рекальцифікації — 82 с (норма — 50–70 с), активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ) — 38 с (норма — 35–55 с), фібриноген — 4 мг/мл (норма — 2–4 мг/мл), агрегація тромбоцитів під дією агоніста аденозиндифосфату (АДФ) — 15 с (норма — 12–19 с), час кровотечі за Дюком — 3 хв (норма — 3–5 хв); активність FVIII — 50% (норма — 60–200%), титр інгібіторних антитіл до FVIII — 11 БО/мл, активності ВА не виявлено.

На основі отриманих даних діагностовано імунну коагулопатію — набутий дефіцит FVIII згортання крові.

Пацієнту проведено лікування: преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 3 тиж, етамзилат, пара-амінометилбензойна кислота, доксициклін, щоденні перев'язки. Рани загоїлися через 1 міс повністю вторинним натягненням. При визначенні FVIII та інгібіторів FVIII у динаміці отримано такі результати. У аналізі від 04.10.2000 р.: рівень FVIII — 59%, титр інгібіторних антитіл — 6 БО/мл; 17.10.2000 р.: рівень FVIII збільшився до 81%, інгібіторних антитіл до FVIII не виявлено.

Під час спостереження протягом наступних двох років у пацієнта геморагічних проявів не зафіксовано та при лабораторному обстеженні змін у системі згортання, зокрема інгібіторних антитіл до FVIII, не виявлено.

Випадок 3

Хворий В., 56 років, мешканець міста Львова, не працює, у 2001 р. звернувся до консультативної поліклініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України зі скаргами на підвищену кровоточивість загалом та для встановлення причини кровотечі, яка виникла під час операції лапароскопічної холецистектомії.

При опитуванні стало відомо, що у 1976 р. під час служби в армії пацієнт отримав значну дозу радіоактивного опромінення. У сімейному анамнезі порушень у згортанні крові не виявлено. Були скарги на підвищену кровоточивість, яку лікарі пов'язували з періодичним зменшенням кількості тромбоцитів. В анамнезі — біологічна псевдопозитивна реакція Вассермана (неспецифічна серореакція). Під час обстеження пацієнт не застосовував антикоагулянтів та нестероїдних протизапальних препаратів.

При огляді пацієнта показники життєдіяльності — без особливих змін. Дані лабораторних обстежень наведені нижче.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 96 г/л, еритроцити — $3,5 \cdot 10^9/л$, лейкоцити — $7,2 \cdot 10^9/л$, ШОЕ — 50 мм/год, тромбоцити — $124,4 \cdot 10^9/л$. Показники біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі в нормі, протеїнограма без змін.

Коагулограма: час згортання за Лі — Уайтом — 31 хв (норма — 5–10 хв), у силіконованій пробірці > 1 год (норма — 10–15 хв), протромбіновий час плазми крові — 41,4 с (норма — 14–16 с), ПІ — 36% (норма — 90–110%), АПТЧ — 140 с (норма — 35–55 с), фібриноген — 5,69 мг/мл (норма — 2–4 мг/мл), агрегація тромбоцитів під дією агоніста АДФ — 19,2 с (норма — 12–19 с). У тестах на змішування плазми хворого з нормальною плазмою (1:1) корекції подовженого протромбінового часу та АПТЧ не наставало.

У нас виникла підозра щодо наявності у пацієнта патологічних інгібіторів згортання. При подальшому обстеженні виявлено ВА з високою активністю. При імуноферментному дослідженні титр загальних АФЛА IgG та IgM становив 76 од./мл та 56 од./мл відповідно. Тести на наявність системного червоного вовчачка та інших системних захворювань сполучної тканини були негативними.

Кількісні аналізи показали зниження активності FVIII < 1% (норма — 60–200%) та активності фактора IX (FIX) < 1%. Кількісно визначити методом Бетезда (Bethesda) наявність інгібіторів FVIII та FIX згортання крові було неможливо, очевидно, завдяки «екрануючому» ефекту ВА.

На основі отриманих даних діагностовано антифосфоліпідний синдром (АФС), геморагічний синдром на ґрунті ВА-асоційованої гіпопротромбінемії та АФЛА-асоційованої персистуючої тромбоцитопенії.

У разі кровотечі хворому рекомендовано імуносупресивну терапію (преднізолон), етамзилат, аскорбінову кислоту + рутозид, амінокапронову кислоту, інозин, аспарагінат К-Mg, пара-амінометилбензойну кислоту, еферентні методи лікування (плазмаферез).

Протягом 10 років хворий перебував на диспансерному обліку в нашій установі, періодично амбулаторно та стаціонарно лікується з приводу геморагічних загострень, що проявляються у вигляді між'язових гематом, носових та ясневих кровотеч.

Обговорення

Патологічні інгібітори згортання крові можуть пригнічувати та нейтралізувати як екзогенні, так і ендогенні фактори згортання крові. За природою та походженням розрізняють алоімунні та аутоімунні інгібіторні антитіла, клініко-лабораторна характеристика яких представлена у таблиці.

Як у випадку 1, у хворих із вродженими коагулопатіями (переважно з гемофілією А або В) на фоні замісної трансфузійної терапії можуть виникати специфічні інгібіторні антитіла до дефіцитного прокоагулянта, викликаючи явища резистентності до цієї терапії. Вважають, що інгібітори є високоафінними поліклональними, переважно алоантитілами, які специфічно нейтралізують прокоагулянтну активність екзогенного (лікувального) фактора згортання (Astermark J., 2006b; Hay C.R. et al., 2006; Reding M.T., 2006). Патологічні аутоантитіла, які характеризуються імунною нейтралізацією циркулюючого ендогенного (власного) фактора згортання, можуть виникати у осіб без спадкових геморагічних захворювань та спричиняти тяжкі, часто неконтрольовані кровотечі (Kessler C. (Ed.), 1995; Giangrande P., 2005; Ma A.D., Carrizosa D., 2006; Franchini M., Lippi G., 2008; Collins P. et al., 2010). Таке захворювання (випадок 2) отримало назву набутої (аутоімунної) гемофілії, або імунної коагулопатії. Найчастіше виникають аутоантитіла до FVIII та FIX, хоча відомі рідкісні випадки виникнення набутих інгібіторів до інших прокоагулянтів (Kessler C. (Ed.), 1995; Giangrande P., 2005; Lucia J., Aguilar C., 2005; Бужерак Н.Ф. та співавт., 2006; Hay C.R. et al., 2006; Muszbec L. et al., 2006).

Ще один тип патологічних інгібіторів згортання — АФЛА/ВА. Це гетерогенна популяція бімодальних аутоантитіл, які завдяки високій спорідненості до фосфоліпідів при взаємодії з білком-кофактором утворюють бівалентні комплекси і перешкоджають процесам згортання на каталітичній поверхні, що призводить до порушення функціонування системи згортання (Насонов Е.,

2004; Miyakis S. et al., 2006; Giannakopoulos B. et al., 2007; Hirmerova J. et al., 2010).

Діагностика

Діагностику інгібіторних антитіл у хворих на гемофілію та у осіб із набутою імунною коагулопатією проводять за допомогою скринінгових (якісних) тестів на основі АПТЧ, кількісного вимірювання інгібітору методом Бетезда (модифікація Nijmegen) та імуноферментних методів (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay/ELISA). За 1 одиницю інгібітору (БО) приймає така кількість інгібітору, яка інактивує (нейтралізує) 0,5 од. FVIII (IX) в 1 мл плазми крові (Kasper C.K. et al., 1975; Ewing N., Kasper C.K., 1982; Giles A.R. et al., 1998; Sahud M.A., 2000; Lindgren A. et al., 2002; Bowyer A. et al., 2004; DiMichele D.M., 2006; Lillcrap D. et al., 2006). Є дані про позитивну кореляцію показників між методом ELISA та методом Бетезда (Shetty S. et al., 2003; Almeida A. et al., 2004). Останнім часом широко застосовують методи визначення титру інгібітору на основі використання хромогенних субстратів.

Традиційними методами діагностики АФЛА є дві групи досліджень: визначення ВА на основі подовження коагуляційних фосфоліпідзалежних тестів, яке дозволяє виявити якісний вплив антитіл на систему згортання крові, та кількісне визначення різних видів АФЛА (або суміші антитіл) за допомогою імуноферментного методу (Brandt J.T. et al., 1995; Greaves M. et al., 2000; Jennings I. et al., 2002; Баркаган З.С. и соавт., 2003; Hirmerova J. et al., 2010; Pengo V. et al., 2010).

Біологічна псевдопозитивна реакція Вассермана може бути маркером наявності патологічних антитіл до кардіоліпіну, що й спостерігалось у хворого в описаному вище випадку 3.

Фактори ризику

Серед основних факторів ризику, які можуть сприяти виникненню специфічних інгібіторних антитіл, виділяють генетичні (пов'язані з пацієнтом): тяжкість хвороби, сімейний анамнез, расова приналежність, тип генної мутації FVIII (IX), гаплотип генів головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex/МНС) класу I та II, поліморфізм генів цитокінів та Т-лімфоцитів); та фактори, зовнішні (пов'язані з лікуванням): вік початку лікування, дози препаратів, вид кровотечі, тривалість та інтенсивність лікування, тип препарату, його імуногенність, зміна типу препарату, наявність інфекції, хірургічні втручання, травматичні крововиливи, післяопераційний стан. (Key N.S., 2004; Astermark J., 2006a; b; Hay C.R. et al., 2006; Kempton C.L. et al., 2006; Oldenburg J., Pavlova A., 2006; Peyvandi F. et al., 2006; Reding M.T., 2006; Gouw S.C. et al., 2007a; b; Santagostino E., 2007; Ragni M. et al., 2009; van der Bom J.G. et al., 2009).

Механізми впливу

Інгібітори до дефіцитного фактора у хворих на гемофілію розвиваються у будь-який період життя, але більшість випадків спостерігається у дитинстві (до 6 років). Якщо розпочато замісну трансфузійну те-

рапію, інгібітор може виникнути в середньому до 20-го дня після початку введення препарату фактора. Імунологічною причиною гіперпродукції інгібіторних антитіл у хворих на гемофілію є сприйняття імунною системою екзогенного фактора згортання як чужорідного білка (Astermark J., 2006b; Reding M.T., 2006; van Helden P.M. et al., 2007). При набутій гемофільї поява інгібіторів спричинена порушенням механізмів імунної толерантності (Kessler C., 1995; Delgado J., 2003; Giangrande P., 2005; Hay C.R. et al., 2006).

Так само, як і у пацієнтів із вродженими коагулопатіями, синтез АФЛА зумовлений і внутрішніми факторами — генетичною схильністю (сімейною спадковістю, human leukocyte antigen — HLA-генотипом), порушенням загального імунного контролю, основним захворюванням (аутоімунним, злоякісним новоутворенням та ін.), і зовнішніми — вірусними і бактеріальними — інфекціями, застосуванням деяких лікарських засобів (Nash M.J. et al., 2003; Насонов Е., 2004; Giannakopoulos B. et al., 2009; Del Papa N., Vaso N., 2010).

Етіологія набутої імунної коагулопатії остаточно не з'ясована, а індивідуальні фактори, що їй сприяють, ще не ідентифіковані. Відомо, що значна частина випадків (>50%) є ідіопатичними. Решта пов'язана з різноманітними аутоімунними, лімфопроліферативними захворюваннями, вагітністю, алергічними станами, застосуванням деяких лікарських засобів (Kessler C. (Ed.), 1995; Giangrande P., 2005; Hay C.R. et al., 2006; Reding M.T., 2006; Franchini M., Lippi G., 2008; Huth-Kühne A. et al., 2009; Mancini P.M., Peyvandi F., 2009). Очевидно, у випадку 2 гіперпродукція патологічних аутоантитіл до FVIII виникла не на ґрунті основного захворювання, а була спровокована анаболічними препаратами, тобто була медикаментозно індукована. Частіше імунна коагулопатія розвивається у старшому віці (58–94 років), хоча в цілому віковий діапазон є значно більшим — від 2 до 89 років (Collins P. et al., 2010). В молодших вікових групах спостерігається перевага серед хворих жінок, що пов'язано з появою інгібітору у період вагітності.

Алоімунні інгібіторні антитіла у хворих на спадкову коагулопатію та аутоімунні антитіла при набутій імунній коагулопатії належать до IgG (переважно підкласу 1 або 4). Мішенню для них є епітопи доменів молекули FVIII, які беруть участь у взаємодії прокоагулянта з іншими коагуляційними факторами при формуванні теназного комплексу (Key N.S., 2004; Reding M.T., 2006). Титр аутоантитіл до FVIII при набутій гемофільї може коливатися від 20 до 3600 БО/мл (Kessler C. (Ed.), 1995). Ці антитіла виснажують власний циркулюючий фактор FVIII зазвичай до низького рівня (<1%). При високих титрах інгібітору до FVIII активність FXI, FXII та FIX у хворого на імунну коагулопатію може бути зниженою. При визначенні титру інгібітору в разі більшого розведення дослідної плазми крові можна визначити істинний рівень цих факторів, тоді як активність FVIII лишиться низькою (Delgado J., 2003).

АФЛА є аутоантитілами класу IgG, IgM, IgA або їх сумішшю. Мішеннями для АФЛА стають фосфоліпіди, які локалізуються на внутрішній поверхні біомембран та мають негативний або нейтральний заряд. Взаємодія АФЛА з фосфоліпідом — складний феномен, в реалізації якого ключову роль відіграють білки-кофактори (Зубаиров Д., 2000; Насонов Е., 2004; Hirmerova J. et al., 2010). Аутоантитіла можуть бути спрямовані на близько 20 різних білків, зв'язаних із фосфоліпідами, що беруть участь у згортанні крові. Найчастіше це β_2 -ГП-1, протромбін, кардіоліпін, анексин V, протеїн С, протеїн S (Насонов Е., 2004; de Groot P.G., Derksen R., 2006; Giannakopoulos B. et al., 2007; Hirmerova J. et al., 2010). Нещодавно виявлено ще декілька посередників — антигенних мішеней у здійсненні патогенетичних ефектів АФЛА: Е-селектин, FVII/FVIIa, лізофосфатидна кислота, кініногени, ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), протеїн Z/Z-залежний інгібітор протеаз (Bidot C.J. et al., 2003; Espinola R.G. et al., 2003; Forastiero R.R., 2003; Katsunuma J. et al., 2003; Austin S.K. et al., 2006).

Класифікація

Найважливішою характеристикою інгібіторних антитіл до FVIII (IX) вважається їх умовний поділ за інтенсивністю відповіді імунної системи хворого на повторне введення екзогенного FVIII (IX). Розрізняють інгібітори сильної та слабкої відповіді (Key N.S., 2004; Astermark J., 2006a). Імунна система хворого Х. (випадок 1) реагувала активно і швидко, пікова активність (титр) інгібітору >5 БО/мл, тому ми відносимо інгібітори у цього пацієнта до сильно-реагуючих.

Крім того, відомі транзиторні інгібітори, рівень яких спонтанно знижується протягом тижнів або місяців, та інгібітори — випадкові знахідки, що діагностуються завдяки частим лабораторним дослідженням (DiMichele D.M., 2006).

Інгібітори до FVIII при спадковій та набутій гемофільї класифікують на основі кінетики, або здатності до прогресивної інактивації фактора згортання. Розрізняють дві моделі кінетичних реакцій та відповідно два типи інгібіторів: інгібітори I типу (прогресивні, залежні від часу) діють за простою кінетикою I порядку та інгібітори II типу (негайні) діють за складною комплексною кінетикою II порядку (Green D., 2011). Вважають, що, на відміну від гемофільї, при набутій коагулопатії частіше виявляється складна комплексна кінетика інактивації, що зумовлено участю аутоантитіл (Kessler C. (Ed.), 1995; Key N.S., 2004). Оскільки АФЛА також є чинниками аутоімунної природи, вони завжди діють негайно і є інгібіторами II типу.

Виділяють два великі різновиди АФЛА: групу антитіл, які об'єднують під назвою ВА (анти- β_2 -ГП-1-антитіла, антипротромбінові антитіла), та антикардіоліпінові антитіла, які безпосередньо взаємодіють із кардіоліпіном або утворюють комплекси з β_2 -ГП-1, протромбіном і анексином V. АФЛА,

які опосередковують активність ВА, та антикардіоліпінові є близькими, але не ідентичними аутоантитілами і перекриваються лише частково (Насонов Е., 2004; de Groot P.G., Derksen R., 2005; Robertson B., Greaves M., 2006; de Laat B. et al., 2007; Hirmerova J. et al., 2010; Roubey R., 2010).

У хворих на імунну коагулопатію з аутоантитілами та у пацієнтів зі спадковою гемофілією з аллоантитілами механізми інактивації FVIII подібні. Виділяють декілька причин вкорочення періоду півжиття та зниження ефективності терапевтичного FVIII у цих хворих, але у більшості випадків інгібітори за допомогою зміни стеричного розташування перешкоджають взаємодії FVIII з молекулами — партнерами коагуляційного процесу (Kessler C. (Ed.), 1995). При взаємодії АФЛА з білком-кофактором (β_2 -ГП-1 або протромбіном) утворюється бівалентний комплекс, який має високу спорідненість до фосфоліпідів і конкурує з факторами згортання на каталітичній поверхні. Це призводить до порушення всієї фосфоліпідзалежної регуляції та зміни у функціонуванні білків системи згортання, як ми і спостерігали у хворого В. (випадок 3) з АФС (Зубаиров Д., 2000; Насонов Е., 2004; de Groot P.G., Derksen R., 2005; Hirmerova J. et al., 2010).

Клінічні ознаки

Клінічним наслідком появи інгібіторних антитіл до дефіцитних факторів згортання у осіб з гемофілією є резистентність до замісної трансфузійної терапії. Замісна терапія у хворих на гемофілію В з інгібіторами FIX у 50–57% випадків може супроводжуватися небезпечними для життя анафілактичними реакціями (Astermark J., 2006b; DiMichele D.M., 2006; Hay C.R. et al., 2006; Curry N.S. et al., 2007).

При аутоімунній набутій коагулопатії клінічні симптоми з'являються спонтанно й часто раптово. Геморагічний діатез часто є загрозливим для життя. Наявність набутого інгібітору у 87% випадків характеризується тяжкими наростаючими кровотечами із крововиливами, переважно у м'якій тканині (Kessler C. (Ed.), 1995; Huth-Kühne A. et al., 2009; Mannucci P.M., Peyvandi F., 2009; Collins P. et al., 2010). У таких пацієнтів часто виникають великі спонтанні екхімози, м'язові кровотечі, тяжкі для зупинки носові кровотечі, гематурія, шлунково-кишкові кровотечі, внутрішньочерепні крововиливи, післяопераційні кровотечі, які не завжди пов'язують з імунною коагулопатією, і тому, мабуть, зволікають з діагнозом. Гемартрози, у таких пацієнтів, на відміну від хворих на гемофілію, виникають рідко. У цей час хворий може бути об'єктом інвазивних досліджень або хірургічних втручань, які можуть ускладнювати кровотечу. При масивній гематомі розвивається глибока анемія, часто гіповолемічний шок, томучасна діагностика та правильна лікувальна тактика для цього захворювання є вкрай важливими. Летальність при аутоімунній гемофілії (імунній коагулопатії) залишається високою (8–22%) (Giangrande P., 2005; Hay C.R. et al., 2006; Ma A.D., Carrizosa D., 2006).

Поява АФЛА є серологічним маркером і причиною розвитку мультисистемної аутоімунної патології — АФС. Клінічно АФС проявляється політромботичним синдромом, звичним невиношуванням вагітності, різноманітними неврологічними, шкірними, серцево-судинними та гематологічними порушеннями (Giannakopoulos B. et al., 2009; Pengo V., 2011). При АФС можливі геморагічні ускладнення, оскільки іноді АФЛА пов'язані з інгібуванням специфічних факторів згортання (de Groot P.G., Derksen R., 2005). Наявність активності ВА в асоціації з набутим дефіцитом протромбіну, який викликаний нейтралізуючими антипротромбіновими антитілами, спричиняє масивні кровотечі. Такі клінічні прояви з відповідними лабораторними змінами отримали назву ВА-гіпопротромбінемічний синдром і, можливо, пояснюють схильність до кровоточивості у частини хворих із ВА (Baca V. et al., 2002; Ashrani A.A. et al., 2003; Atsumi T., Koike T., 2010). Трапляються окремі повідомлення про одночасну наявність ВА та нейтралізуючого інгібітору до фактора згортання (переважно набутого інгібітору до FVIII). Клінічні маніфестації у хворих із патологічними інгібіторами обох типів можуть бути у вигляді як тромбозів, так і масивних кровотеч (Deitcher S.R. et al., 2002).

Лікування

Лікування хворих із інгібітором (як при вродженій гемофілії, так і при набутій імунною коагулопатії) необхідно розглядати у двох аспектах: забезпечення гемостаза під час гострих геморагічних епізодів та повного видалення інгібітору. В основі досягнення гемостаза лежить підняття рівня FVIII (IX) до ефективного або застосування препаратів, які запускають шунтові механізми гемокоагуляції.

Важливими факторами при виборі тактики лікування є початковий титр інгібітору (низький <5 БО чи високий \geq 5 БО) і тип реакції імунної системи пацієнта (слабка чи сильна). Для забезпечення гемостаза під час гострих геморагічних епізодів основним методом лікування у хворих на гемофілію з інгібітором сильної відповіді є застосування препаратів з «обхідним», або шунтовим механізмом дії, тобто рекомбінантного активованого FVII (ептаког альфа активований) та активованого протромбінового комплексу (антиінгібіторний коагулянтний комплекс) (Hay C.R. et al., 2006; Gouw S.C. et al., 2007b; Holme P.A. et al., 2009; Valentino A. et al., 2009; Astermark J. et al., 2010; Ewenstein B.M. et al., 2010). Пацієнти з низьким титром можуть отримувати лікування концентратами плазмового або рекомбінантного FVIII у підвищених дозах, достатніх для досягнення гемостатичного рівня фактора.

Лікування пацієнтів із набутим інгібітором FVIII здебільшого залежить від особливостей клінічного перебігу основного захворювання та схильності до кровотеч. У деяких випадках, зокрема пов'язаних із вагітністю та застосуванням деяких медикаментів, інгібітор має тенденцію до спонтанного зникнення через декілька місяців

після пологів або припинення застосування медикаментів. За даними дослідників, інгібітор самостійно зникає у 1/3 пацієнтів, частіше з низьким титром інгібітору.

При набутій коагулопатії перш за все необхідно лікувати основне захворювання, що часто сприяє зникненню інгібітору. Якщо це не вдається, терапевтична тактика полягає в симптоматичному лікуванні, яке включає гемостатичну терапію при кровотечах і видалення аутоімунних антитіл. Незалежно від титру інгібітору, першочерговим, затвердженим United States Food and Drug Administration (USFDA) препаратом для зупинки кровотеч є рекомбінантний активований FVII (ептаког альфа активований) (Green D., 2011). Дезмопресин самостійно або в поєднанні з концентратом FVIII також може бути ефективним у пацієнтів із низьким титром інгібітору та незначними геморагічними епізодами. У хворих із високим титром інгібітору у тяжких кровотечах можна застосовувати екстракорпоральні методи очищення крові (плазмаферез та імунoadсорбцію з імунглобуліном до стафілококового протеїну А чи поліклональними овечими антитілами до людських імунглобулінів) перед введенням FVIII. Не всі пацієнти з імунною коагулопатією потребують застосування імуносупресії з метою видалення аутоантитіл. Серед імуносупресивних препаратів, які використовували для видалення інгібітору, перевагу надають кортикостероїдам, рідше цитостатикам, зокрема циклофосфаміду, азатіоприну, меркаптопурину, вінкристину (Hay C.R. et al., 2006; Ma A.D., Carrizosa D., 2006; Huth-Kühne A. et al., 2009; Mannucci P.M., Peyvandi F., 2009; Collins P. et al., 2010). Найкращі результати отримано при застосуванні преднізолону в дозі 1–2 мг/кг маси тіла протягом 3 тиж як монотерапії або у поєднанні з циклофосфамідом (1–2 мг/кг/добу). Високі дози внутрішньовенного людського імунглобуліну (0,4 г/кг/добу) протягом 5 днів і циклоспорину (200–300 мг/кг) окремо або в комбінації з преднізолоном показали високу ефективність при набутій гемофілії, резистентній до стандартної імуносупресивної терапії. Останнім часом для лікування інгібіторної гемофілії застосовують ритуксимаб — анти-CD20-моноклональні антитіла, які ефективні при багатьох аутоімунних захворюваннях (Mannucci P.M., Peyvandi F., 2009). Висока ефективність цього препарату описана багатьма дослідниками за наявності аутоімунного інгібітору, а при вродженій гемофілії, ускладненій наявністю інгібітору, цей препарат має допоміжне значення.

Основними відмінностями у терапевтичних підходах до лікування за наявності інгібітору при вродженій гемофілії та набутій імунною коагулопатії є те, що імуносупресивна терапія стає першою лікувальною лінією при набутій гемофілії, але основним методом елімінації інгібітору при вродженій гемофілії є індукція імунної толерантності (ИТ), яка може бути також рекомендована для зниження титру інгібітору і при набутій гемофілії (Franchini M., Lippi G., 2008; Huth-Kühne A. et al., 2009).

При гострих, рецидивуючих тромбозах і для профілактики тромботичних ускладнень у хворих із АФС застосовують різні комбінації непрямих (антагоністи вітаміну К) та прямих (гепарин/низькомолекулярний гепарин) антикоагулянтів, а також антиагреганти. Для імуносупресивної терапії, так само як і при набутій імунокоагулопатії, застосовують глюкокортикоїди та цитостатики. Для профілактики та лікування акушерських ускладнень у жінок із АФС відповідно до клінічних проявів вибирають різні препарати та методи: глюкокортикоїди, непрямі та прямі антикоагулянти, антиагреганти, імуноглобулін людський, еферентні методи терапії (плазмаферез) (Баркаган З.С. і соавт., 2003; Насонов Е., 2004; Del Papa N., Vaso N., 2010; Pengo V. et al., 2010; Pengo V., 2011).

Висновки

1. Значну роль у розвитку імунозумовлених розладів гемостазу відіграють патологічні інгібітори: нейтралізуючі інгібітори фактора VIII (IX) у хворих на гемофілію, набуті інгібітори прокоагулянтів у осіб без вродженого дефіциту факторів згортання та АФЛА/ВА.

2. Причиною гіперпродукції алоімунних інгібіторних антитіл у хворих на гемофілію є порушення імунної толерантності до фактора VIII. Значна частина випадків появи аутоімунних антитіл при набутій гемофільї та АФЛА є ідіопатичними, інші пов'язані з основним захворюванням або аутоімунними станами. Діагностику патологічних інгібіторів проводять коагулологічними методами (на основі активованого парціального тромбoplastинового часу) та імуноферментними методами.

3. Клінічним наслідком появи інгібіторів у хворих на гемофілію є резистентність до замісної трансфузійної терапії факторами VIII (IX), що ускладнює перебіг захворювання. Аутоімунна набута коагулопатія характеризується наростаючими неконтрольованими кровотечами (переважно у м'які тканини) з високою летальністю. АФЛА є серологічним маркером і причиною розвитку мультисистемної аутоімунної патології — АФС, який проявляється політромботичним синдромом, звичним невиношуванням вагітності, гематологічними порушеннями, зрідка геморагічними ускладненнями.

4. Основними методами лікування кровотечі при гемофільї з інгібітором та при набутій коагулопатії є застосування препаратів з «обхідним» механізмом дії на гемостаз та підняття вмісту дефіцитного фактора згортання до гемостатичного рівня. Першою лінією лікування при аутоімунних інгібіторах є застосування імуносупресивної терапії та еферентних методів лікування.

5. Рання диференційна діагностика та ідентифікація виду інгібітору при геморагічному синдромі дозволяє оптимізувати лікувальний процес, надати своєчасну, ефективну, патогенетично зумовлену медичну допомогу та індивідуалізувати тактику лікування хворого.

Список використаної літератури

Баркаган З.С., Момот А.П., Сердюк Г.В., Цывкина Л.П. (2003) Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома. Ньюдиамед, Москва, 48 с.

Бужерак Н.Ф., Красівська В.В., Виговська Я.І. (2006) Набута імунокоагулопатія, зумовлена інгібітором до фактора IX згортання крові. Гематологія і переливання крові (Зб. наук. праць), 33: 9–12 (http://www.nbuu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Cipk/2006_33/I/06bnfz.pdf).

Зубаиров Д. (2000) Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Фэн, Казань, 364 с.

Насонов Е. (2004) Антифосфолипидный синдром. Литтерра, Москва, 440 с.

Almeida A., Pereira M. de F., Medeiros T. et al. (2004) Laboratorial comparison of inhibitor dosage by ELISA and Bethesda method. Haemophilia, 10(3): 16.

Ashrani A.A., Aysola A., Al-Khatib H. et al. (2003) Lupus anticoagulant associated with transient severe factor X deficiency: a report of two patients presenting with major bleeding complications. Br. J. Haematol., 121(4): 639–642.

Astermark J. (2006a) Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. Haemophilia, 12(6): 8–14.

Назва патологічного інгібітору	Імунологічна характеристика	Методи лабораторної діагностики	Поширеність	Причини гіперпродукції	Класифікація	Механізми впливу	Клінічні прояви	Лікування
Нейтралізуючий інгібітор у хворих на гемофілію	1. Алоімунні антитіла 2. Клас IgG (підкласи 1 та 4)	1. Якісні 2. Кількісні: коагулологічні, імуноферментні, на основі хромогенних субстратів	У 15–35% хворих на гемофілію А та у 5% хворих на гемофілію В	1. Генетичні (пов'язані з хворим) 2. Зовнішні (пов'язані з лікуванням)	Вид 1. Сильної відповіді 2. Слабкої відповіді 3. Транзиторні I типу II типу	1. Зміна стеричного розташування молекули FVIII 2. Конкуренція з FVIII за місце взаємодії з FX, FX або фосфоліпідами 3. Блокування взаємодії FVIII із фактором Виллебранда	1. Геморагічний синдром 2. Резистентність до замісної трансфузійної терапії Геморагічний синдром із крововиливами переважно у м'які тканини	1. Індукція імунної толерантності 2. Препарати з «обхідним» механізмом дії 1. Імуносупресивна терапія 2. Препарати з «обхідним» механізмом дії 3. Еферентні методи 4. Концентрат фактора 5. Імуноглобулін
Імунний інгібітор у осіб без вродженого дефіциту факторів згортання	1. Аутоімунні антитіла 2. Клас IgG (підкласи 1 та 4)	1. Якісні коагулологічні (виявлення ВА) 2. Кількісні імуноферментні	1–4 : 1 млн осіб на рік	1. Діопатичні випадки 2. Аутоімунні та алергичні стани 3. Лімфопроліферативні захворювання 4. Застосування лікарських засобів 5. Вагітність	За походженням 1. Патогенні. 2. Інфекційні Основні різновиди 1. ВА 2. АКЛА	1. Конкуренція з факторами згортання на каталітичній поверхні фосфоліпідів 2. Пригнічення утворення протромбіназного комплексу 3. Пряме пригнічення протромбіну 4. Пригнічення функціональної активності факторів згортання	АФС тромбогеморагічні прояви, акушерська патологія, гематологічні порушення	1. Імуносупресивна терапія 2. Еферентні методи 3. Антитромботична терапія 4. Імуноглобулін
АФЛА/ВА	1. Аутоімунні антитіла 2. Клас IgG, IgM, IgA або їх суміш	1. Якісні коагулологічні (виявлення ВА) 2. Кількісні імуноферментні	1. 2–5% у популяції 2. 10–61% при вторинному АФС 3. Невідома при первинному АФС	1. Генетичні 2. Зовнішні				

АКЛА – антикардіоліпінові антитіла.

- Astermark J.** (2006b) Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*, 12 (3): 52–60.
- Astermark J., Santagostino E., Keith Hoots W.** (2010) Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*, 16(5): 54–60.
- Atsumi T., Koike T.** (2010) Antiprothrombin antibody: why do we need more assays? *Lupus*, 19(4):436–439
- Austin S.K., Starke R.D., Purdy G. et al.** (2006) High Affinity Autoantibodies to ADAMTS13 in the Antiphospholipid Syndrome. *Blood*, 108(11): 424a.
- Baca V., Montiel G., Meillón L. et al.** (2002) Diagnosis of lupus anticoagulant in the lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Am. J. Hematol.*, 71(3): 200–207.
- Bidot C.-J., Jy W., Horstman L.L. et al.** (2003) Factor VII/VIII: a new antigen in the anti-phospholipid antibody syndrome. *Br. J. Haematol.*, 120(4): 619–626.
- Bowyer A., Fretwell R., Kitchen S., Makris M.** (2004) Evaluation of an ELISA-based factor VIII inhibitor assay in acquired and congenital haemophilia. *Haemophilia*, 10(3): 16 (<http://www.wfh.org/2/docs/Events/Abstracts-Congress2004.pdf>).
- Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharer I.** (1995) Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.*, 74(4): 1185–1190.
- Collins P., Baudo F., Huth-Kühne A. et al.** (2010) Consensus, recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res.*, 3: 161.
- Corral J., González-Conejero R., Hernández-Espinosa D., Vicente V.** (2007) Protein Z/Z-dependent protease inhibitor (PZ/ZPI) anticoagulant system and thrombosis. *Br. J. Haematol.*, 137(2): 99–108.
- Curry N.S., Misbah S.A., Giangrande P.L., Keeling D.M.** (2007) Achievement of immune tolerance in a patient with haemophilia B and inhibitory antibodies, complicated by an anaphylactoid reaction. *Haemophilia*, 13(3): 328–330.
- de Groot P.G., Derksen R.** (2005) Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 3(8): 1854–1860.
- de Groot P.G., Derksen R.** (2006) New concepts concerning the antiphospholipid syndrome. *Hematology (European Hematology Association/EHA Educ. Program)*, 2: 212–215.
- de Laat B., Wu X.X., van Lummel M. et al.** (2007) Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood*, 109(4): 1490–1494.
- Deitcher S.R., Carman T.L., Kottke-Marchant K.** (2002) Simultaneous deep venous thrombosis and acquired factor VIII inhibitor. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 8(4): 375–379.
- Del Papa N., Vaso N.** (2010) Management of antiphospholipid syndrome. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2(4): 221–227
- Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., Villar A.** (2003) Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br. J. Haematol.* 121(1): 21–35.
- DiMichele D.M.** (2006) Inhibitor treatment in haemophilias A and B: inhibitor diagnosis. *Haemophilia*, 12(6): 37–42.
- Espinola R.G., Liu X., Colden-Stanfield M. et al.** (2003) E-Selectin mediates pathogenic effects of antiphospholipid antibodies. *J. Thromb. Haemost.*, 1(4): 843–848.
- Ewenstein B.M., Wong W.Y., Schoppmann A.** (2010) Bypassing agent prophylaxis for preventing arthropathy in patients with inhibitors. *Haemophilia*, 16(1): 179–180.
- Ewing N.P., Kasper C.K.** (1982) In vitro detection of mild inhibitor to factor VIII in haemophilia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 77(6): 749–752.
- Forastiero R.R., Martinuzzo M.E., Lu L., Broze G.J.** (2003) Autoimmune antiphospholipid antibodies impair the inhibition of activated factor X by protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor. *J. Thromb. Haemost.*, 1(8): 1764–1770.
- Franchini M., Lippi G.** (2008) Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*, 112(2): 250–255.
- Giangrande P.** (2005) Acquired hemophilia. *World Federation of Hemophilia (WFH), Montreal*, 38, 8 p.
- Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S.A.** (2009) How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 113(5): 985–994.
- Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S., Krilis S.A.** (2007) Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 109(2): 422–430.
- Giles A.R., Verbruggen B., Rivard G.E. et al.** (1998) A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 79(4): 872–875.
- Gouw S.C., van der Bom J.G., Auerswald G. et al.** (2007a) Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 109(11): 4693–4697.
- Gouw S.C., van der Bom J.G., Marijke van den Berg H.** (2007b) Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 109(11): 4648–4654.
- Greaves M., Cohen H., MacHin S.J., Mackie I.** (2000) Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br. J. Haematol.*, 109(4): 704–715.
- Green D.** (2011) Factor VIII inhibitors: a 50-year perspective. *Haemophilia*, 17(6): 831–838.
- Hay C.R., Brown S., Collins P.W. et al.** (2006) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br. J. Haematol.*, 133(6): 591–605.
- Himmerova J., Ulcova-Galova Z., Seidlova J. et al.** (2010) Laboratory evaluation of antiphospholipid antibodies in patients with venous thromboembolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 16(3): 318–325.
- Holme P.A., Glomstein A., Grønhaug S., Tjønnfjord G.E.** (2009) Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: a 7.5-year experience. *Haemophilia*, 15(3): 727–732.
- Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P. et al.** (2009) International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A. *Haematologica*, 94(4): 566–575.
- Jennings I., Greaves M., Mackie I.J. et al.** (2002) Lupus anticoagulant testing: improvements in performance in a UK NEQAS proficiency testing exercise after dissemination of national guidelines on laboratory methods. *Br. J. Haematol.*, 119(2): 364–369.
- Kasper C.K., Aledort L., Aronson D. et al.** (1975) Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb. Diath. Hemorrh.*, 34(2): 612.
- Katsunuma J., Sugi T., Inomo A. et al.** (2003) Kininogen domain 3 contains regions recognized by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *J. Thromb. Haemost.*, 1(1): 132–138.
- Kempton C.L., Soucie J.M., Abshire T.C.** (2006) Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J. Thromb. Haemost.*, 4(12): 2576–2581.
- Kessler C. (Ed.)** (1995) *Acquired Hemophilia*. Excerpta Medica, New Jersey, 159 p.
- Key N.S.** (2004) Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br. J. Haematol.*, 127(4): 379–391.
- Lillicrap D., Nair S.S., Srivastava A. et al.** (2006) Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia*, 12 (3): 68–75.
- Lindgren A., Wadenvik H., Tengborn L.** (2002) Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. *Haemophilia*, 8(5): 644–648.
- Lucia J.F., Aguilar C.** (2005) A case of an asymptomatic idiopathic inhibitor to coagulation factor V. *Haemophilia*, 11(2): 178–180.
- Ma A.D., Carrizosa D.** (2006) Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology, Am. Soc. Hematol. Educ. Program*: 432–437.
- Mannucci P.M., Peyvandi F.** (2009) Autoimmune hemophilia at rescue. *Haematologica*, 94 (4): 459–461.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.** (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 4(2): 295–306.
- Muszbec L., Ajzner E., Schlamadinger A. et al.** (2006) First report of severe acquired Factor XIII deficiency caused by an autoantibody against the B subunit. *Haemophilia*, 12 (2): 1.
- Nash M.J., Camilleri R.S., Liesner R. et al.** (2003) Paradoxical association between the 316 Trp to Ser beta 2-glycoprotein I (Beta2GPI) polymorphism and anti-Beta2GPI antibodies. *Br. J. Haematol.*, 120(3): 529–531.
- Oldenburg J., Pavlova A.** (2006) Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*, 12(6): 15–22.
- Pengo V.** (2011) APS — controversies in diagnosis and management, critical overview of current guidelines. *Thromb. Res.*, 127(3): 51–52.
- Pengo V., Banzato A., Bison E. et al.** (2010) Antiphospholipid syndrome: critical analysis of the diagnostic path. *Lupus*, 19(4): 428–431.
- Peyvandi F., Jayandharan G., Chandy M. et al.** (2006) Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 12(3): 82–89.
- Ragni M., Ojefo O., Feng J. et al.** (2009) Risk factor for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia*, 15(5): 1074–1082.
- Rand J.H., Wu X.X., Lapinski R. et al.** (2004) Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 104(9): 2783–2790.
- Reding M.T.** (2006) Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia*, 12(6): 30–36.
- Robertson B., Greaves M.** (2006) Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev.*, 20(4): 201–212.
- Roubey R.** (2010) Risky business: the interpretation, use, and abuse of antiphospholipid antibody tests in clinical practice. *Lupus*, 19(4): 440–445.
- Sahud M.A.** (2000) Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. *Semin. Thromb. Hemost.*, 26(2): 195–203.
- Santagostino E.** (2007) Can the genetic profile predict inhibitor development in hemophilia A? *J. Thromb. Haemost.*, 5(2): 261–262.
- Shetty S., Ghosh K., Mohanty D.** (2003) ELISA for factor VIII antibodies: does it detect antibodies much before the conventional Bethesda assay? *Haemophilia*, 9(5): 654.
- Valentino L.A., Carcao M., Mathew P. et al.** (2009) The application of bypassing-agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a meeting report. *Haemophilia*, 15(4): 959–965.
- van der Bom J.G., ter Avest P., van den Berg H.M. et al.** (2009) Assessment of incidence of inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 15(3): 707–711.
- van Helden P.M., Kaijen P.H., Fijnvandraat K. et al.** (2007) Factor VIII-specific memory B cells in patients with hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.*, 5(11): 2306–2308.

Патологические ингибиторы свертывания крови: распространенность, диагностика, клинические проявления и лечение

В.В. Красивская, А.В. Стасишин

Резюме. В работе обобщены данные о распространенности, диагностике, клинических проявлениях и лечении патологии, связанной с патологическими ингибиторами свертывания крови, к которым относят нейтрализующие ингибиторные антитела факторов свертывания у больных гемофилией, спонтанные ингибиторы у лиц без врожденного дефицита факторов свертывания и антифосфолипидные антитела (АФЛА)/волчаночный антикоагулянт (ВА). Описано три клинических случая наличия различных типов патологических ингибиторов, которые сопровождалась геморрагическим синдромом: у больного гемофилией А с ингибитором в высоком титре; у пациента с иммунной коагулопатией (приобретенной гемофилией) с приобретенным дефицитом фактора VIII свертывания крови и у больного с антифосфолипидным синдромом, кровотечениями

на фоне ВА-ассоциированной тромбоцитопении. Ранняя дифференциальная диагностика и идентификация вида ингибитора при геморрагическом синдроме позволит оптимизировать лечебный процесс, оказать своевременную, эффективную, патогенетически обусловленную медицинскую помощь, и индивидуализировать тактику лечения больного.

Ключевые слова: гемофилия А, ингибитор, иммунная коагулопатия, приобретенная гемофилия, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, геморрагический синдром.

Pathologic inhibitors of hemostasis: prevalence, diagnostics, clinical manifestation and treatment

V.V. Krasivska, O.V. Stasyshyn

Summary. The article summarizes data concerning prevalence, diagnostics, clinical signs and treatment aspects of pathologic coagulation inhibitors, such as neutralizing inhibitor antibodies to blood coagulation factors in patients with hemophilia; spontaneous inhibitors of blood coagulation factors without inherited coagulation factors deficiency as well as anti-phospholipid

antibodies (APLA)/lupus anticoagulant (LA). Three clinical cases with different types of pathologic inhibitors accompanied with hemorrhagic syndrome are described: hemophilia A patient with high titers of inhibitor; a patient with immune coagulopathy (acquired hemophilia) with acquired factor VIII inhibitor; a patient with anti-phospholipid syndrome, hemorrhages related to LA-associated hypoprothrombinemia and APLA-associated persisting thrombocytopenia. Early differential diagnostics and inhibitor type identification in case of hemorrhagic syndrome will enable optimizing of therapeutic process; providing timely, effective, pathogenetically grounded medical aid and will help to personalize treatment strategy for each particular patient.

Key words: hemophilia A, inhibitor, immune coagulopathy, acquired hemophilia, anti-phospholipid antibodies, lupus anticoagulant, hemorrhagic syndrome.

Адреса для листування:

Красівська Валерія Валеріївна
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
E-mail: valeriy-a-krasi@ukr.net

Реферативна інформація

Азитромицин в лечении пациентов с бронхиальной астмой



В последнее время в научном мире наблюдается повышенный интерес к изучению терапевтического потенциала макролидов при бронхиальной астме (БА). Так, в 2005 г. Лука Ричелди (Luca Richerdi) и соавторы опубликовали Кокрановский обзор, результаты которого показали повышение утренней и вечерней пиковой скорости выдоха и снижение интенсивности симптомов БА у пациентов, принимавших дополнительно макролиды в сравнении со стандартной терапией. Авторы обзора заключили, что для более детального анализа эффективности макролидов при БА необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в дальнейшем в связи с недостаточной доказательной базой.

С целью ее дополнения группа ученых во главе с доктором медицины Дэвидом Ханом (David Hahn) из Висконсинского университета (University of Wisconsin) провела РКИ, в котором приняли участие 97 пациентов с БА (возраст ≥ 18 лет).

Участников случайным образом распределили на группы с назначением азитромицина ($n=38$) или плацебо ($n=37$). Также в исследовании приняли участие пациенты с БА, отказавшиеся от рандомизации, но принимавшие азитромицин по рекомендации врача ($n=22$). У обследуемых этой группы изначально диагностирована более тяжелая БА.

В рандомизированной группе азитромицин назначали в дозе 600 мг (1 таблетка в сутки) на протяжении 3 дней. В последующем пациенты принимали 600 мг/нед изучаемого препарата на протяжении 11 нед. В открытой группе терапия начиналась с дозы 500 мг/сут, последующая поддерживающая доза составила 750 мг/нед. Суммарная доза азитромицина в рандомизированной и нерандомизированной группе составила 8400 и 9750 мг соответственно.

Согласно полученным результатам значимой разницы среди обследуемых, рандомизированных в группу азитромицина или плацебо, в общих симптомах БА, качестве жизни и контроле БА после курса терапии ученые не выявили.

После 1 года наблюдения пациенты группы азитромицина имели больше шансов увеличения на ≥ 1 количества баллов по шкале качества жизни при БА в сравнении с исходным показателем, чем лица, принимавшие плацебо (36 и 21% соответственно). Однако эта разница была несущественной ($p=0,335$).

В нерандомизированной группе в сравнении с плацебо отмечено значимое улучшение симптомов БА начиная с 4,5 мес и качестве жизни — с 6 мес и до окончания периода наблюдения ($p<0,05$ для каждого показателя).

У 80% пациентов открытой группы азитромицина в сравнении с 22% группы плацебо определялось улучшение в баллах по шкале качества жизни при БА на ≥ 1 пункт ($p=0,001$). Этот же показатель в отношении улучшения контроля БА составил 67 и 21% соответственно.

В сравнении с плацебо у пациентов открытой группы азитромицина чаще наблюдались такие побочные эффекты, как тошнота (9 и 33% соответственно), боль в животе (12 и 42% соответственно) и диарея (15 и 42% соответственно). Ни один пациент не прекратил применение изучаемого препарата по причине побочных эффектов.

Проанализировав полученные данные, исследовательская группа заключила, что азитромицин эффективен в терапии тяжелой БА, что подтверждается и в других научных работах. Учитывая безопасность препарата, по мнению ученых, его можно применять в клинической практике у пациентов с неконтролируемой БА, не ответивших на стандартную терапию.

Hahn D.L., Grasmick M., Hetzel S., Yale S.; on behalf of the AZMATIC (AZithroMycin-Asthma Trial In Community Settings) Study Group (2012) Azithromycin for Bronchial Asthma in Adults: An Effectiveness Trial. J. Am. Board Fam. Med., 25(4): 442-459.

Виталий Безшейко