

Стратегія керування кровотечею у госпіталізованих пацієнтів: фокус на набуту гемофілію



Б. Самуельсон Банноу



Б.А. Конкл

Велика кровотеча є досить поширеною у дорослих стаціонарних пацієнтів як основна причина госпіталізації чи як ускладнення під час перебування у лікарні. Найпоширеніші причини кровотеч включають побічні ефекти від застосування лікарських засобів і системні захворювання; інколи гостра кровотеча може розвинутися внаслідок недиагностованого або набутого порушення згортання крові. Першим кроком у догляді за стаціонарним пацієнтом із кровотечею є визначення, чи симптом кровотечі дійсно новий, чи порушення гемостазу наявні в анамнезі пацієнта. У пацієнтів з обтяженим щодо розладу гемостазу анамнезом може знадобитися оцінка наявності можливих спадкових коагулопатій, таких як порушення функції тромбоцитів, хвороба фон Віллебранда (ХВ), гемофілія чи рідкісні дефіцити факторів. У пацієнтів без обтяженого анамнезу щодо кровотеч, у яких виключені інші причини порушень гемостазу, такі як дисфункція печінки, побічний ефект від застосування лікарських препаратів, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові чи дефіцит деяких вітамінів, може знадобитися оцінка набутих коагулопатій – гемофілії чи ХВ.

Раптові та тяжкі кровотечі у дорослих, які перебувають на стаціонарному лікуванні, є частим явищем і можуть бути зумовлені як поширеними, так і рідкісними факторами. До загальних факторів належать структурні проблеми, вплив лікарських засобів і системні захворювання (панель). Кровотечі, спричинені структурними проблемами (наприклад, варикозне розширення вен, травми та хірургічні втручання), найкраще піддаються місцевому контролю та інтенсивному лікуванню, в тому числі трансфузійній підтримці. Побічна дія лікарських засобів (наприклад, попереднє застосування антитромбоцитарних та/або антикоагулянтних препаратів), також потребує місцевого/підтримуючого лікування,

в деяких випадках із застосуванням специфічної додаткової терапії, наприклад, реверсії (прямі пероральні антикоагулянти), факторної підтримки (антагоністи вітаміну К) або переливання тромбоцитів (певні типи кровотеч у пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні препарати). При кровотечі внаслідок системного захворювання, окрім вищезазначеного лікування, також необхідне лікування основної причини (наприклад, лікування сепсису, що зумовлює ДВЗ-синдром, або злоякісних новоутворень, що спричиняють тромбоцитопенію).

До рідкісних факторів кровотеч належать вроджені або набуті порушення системи згортання крові. Оскільки діагностика спадкових порушень гемостазу, особливо у жінок, часто утруднена та пов'язана зі значною затримкою, діагноз може бути встановлений на початковому етапі в стаціонарі або в післяопераційний період [1]. Крім того, набуті порушення згортання крові можуть проявлятися досить гостро в умовах відділення невідкладної медичної допомоги або стаціонару. Ці розлади потребують специфічного лікування та менеджменту.

До поширених спадкових порушень гемостазу, які можуть проявлятися травматичною або спонтанною кровотечею, належать ХВ, дефіцит фактора VIII (FVIII), або гемофілія А, дефіцит FIX, або гемофілія В, а також дефіцит FXI. Однак рідкісні порушення, такі як спадковий дефіцит FV, FVIII, FX чи FXIII, також можуть супроводжуватися кровотечами, що потребують госпіталізації навіть у дорослому віці [2, 3]. У дорослих пацієнтів з дефіцитом FXIII рідко спостерігається спонтанний внутрішньочерепний крововилив [4, 5]. Кількісні тромбоцитарні розлади зазвичай передують кровотечі зі слизових оболонок та шкіри, однак, враховуючи діагностичні труднощі та необхідність проведення спеціалізованих досліджень, діагноз може залишатися не встановленим доки у пацієнта не виникне тяжка

післяопераційна або посттравматична кровотеча [6]. Пацієнти з дисфібриногенемією клінічно можуть мати прояви як кровотечі, так і тромбозу [7].

Набуті порушення згортання крові, хоча й рідко, можуть мати надзвичайно тяжкі прояви, що потребують госпіталізації. Набута ХВ може бути пов'язана з лімфопроліферативними розладами, тяжкою серцевою/клапанною патологією та супроводжуватися тяжкими кровотечами [8]. Частота випадків набутої гемофілії зростає з віком, і хоча приблизно у половини пацієнтів першопричина формування аутоантитіл до власних факторів згортання не встановлена, її розвиток може бути пов'язаний з аутоімунними станами, злоякісними пухлинами, інфекціями або вагітністю (пологами). Набута гемофілія може проявлятися значними кровотечами з м'яких тканин або шлунково-кишкового тракту [9].

При огляді пацієнта з кровотечею як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах найважливішим є збір повного анамнезу кровотечі, який найкраще здійснювати з використанням оцінки ризику розвитку кровотечі (Bleeding Assessment Tool, BAT) згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з тромбозу і гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). При оцінюванні важливими факторами є будь-які кровотечі в анамнезі, обтяжений сімейний анамнез щодо будь-яких кровотеч, а також тип і локалізація кровотечі. Першорядне значення має розрізнення симптомів, що спостерігаються впродовж життя, які раніше могли залишатися поза увагою, і нових симптомів. Увага до інших діагнозів, які можуть зумовлювати або підвищувати ризик виникнення у пацієнта набутих розладів системи гемостазу, також має вирішальне значення.

Лабораторні дослідження є важливими при веденні пацієнта з кровотечею (рис.), але вони мають базуватися на даних анамнезу кровотечі. Зокрема, корисні та важливі дослідження, такі як

визначення агрегації тромбоцитів, можуть бути недоступні на місцевому рівні чи недостовірні у пацієнта, який хворіє, перебуває в лікарні та приймає багато лікарських препаратів, що відповідно ускладнює встановлення діагнозу. Таке дослідження слід проводити без попереднього застосування лікарських засобів, які, як відомо, можуть впливати на функцію тромбоцитів. Часто пацієнт, у якого вперше виявлено кровотечу в стаціонарі, потребує завершення обстеження в амбулаторних умовах після того, як кровотеча буде зупинена.

Оцінювання стану пацієнта з гострою кровотечею

Клінічний випадок

64-річний чоловік доставлений до відділення невідкладної медичної допомоги у тяжкому стані зі скаргами на задишку, блідість і переднепритомний стан. Лабораторні дані: виражена анемія (гемоглобін 6,8 г/дл), рівень лейкоцитів і тромбоцитів у межах норми. Фізикальне обстеження показало, що пацієнт має поширені екімози рук, ніг і тулуба без синців на внутрішніх поверхнях. Випорожнення пацієнта є гемопозитивними. Пацієнт повідомляє про численні операції, включаючи тотальне ендопротезування кульшового суглоба, холецистектомію та операцію на хребті, які не супроводжувалися аномальною кровотечею. В анамнезі аномальні кровотечі відсутні. Раніше був здоровий, за винятком артеріальної гіпертензії та вживання 50 пачок цигарок на рік. Відмічає задишку, продуктивний кашель і мимовільну втрату маси тіла на 4,5 кг за останні кілька місяців.

Окрім тяжкої анемії, первинне лабораторне обстеження виявило подовження АЧТЧ на 73 с. Мікс-тест показав корекцію при негайному змішуванні, але подовження АЧТЧ при інкубації при 37 °C протягом 30 хв. Рівень активності FVIII становить <1% з інгібітором FVIII 35 одиниць Bethesda.

Пацієнту призначено рекомбінантний свинячий FVIII у дозі 200 одиниць на кілограм маси тіла (при цьому рівень FVIII контролювали щодо відповіді), а також ендоскопію щодо відповіді, під час яких виявлено невелику виразку, що активно кровоточила, яку лікували ендоскопічним методом. Пацієнту перелили 1 одиницю еритроцитів.

Обговорення клінічного випадку

Такий стан пацієнта є поширеним проявом набутої гемофілії А (НГА). Підшкірні та м'язові кровотечі є найпоширенішою локалізацією кровотеч при НГА, на які припадає >80 та >40% відповідно [7]. Наступною за поширеністю локалізацією кровотеч є шлунково-кишковий тракт (>20%). Сечостатевої, заочеревинні й інші кровотечі трапляються рідше (<10%), а внутрішньочерепні крововиливи – рідко, але про них

Поширені та непоширені причини кровотеч у госпіталізованих дорослих

Панель

Загальні

Анатомічні/травматичні причини (виразки, операції, травми тощо)
Вплив медикаментів (антикоагулянти, антитромбоцитарні, нестероїдні протизапальні препарати тощо)
Тромбоцитопенія
Захворювання печінки (коагулопатія, кровотеча з варикозно розширеної судини тощо)
Ниркова недостатність/уремія
Коагулопатія споживання
Дефіцит вітаміну К (при обмеженій дієті/прийомі антибіотиків)

Рідкісні

Спадкові порушення згортання крові (гемофілія, ХВ, тромбоцитарні порушення тощо)
Набуті порушення згортання крові (інгібітори до фактора VIII згортання крові, ХВ тощо)
Захворювання сполучної тканини
Дефіцит вітаміну С

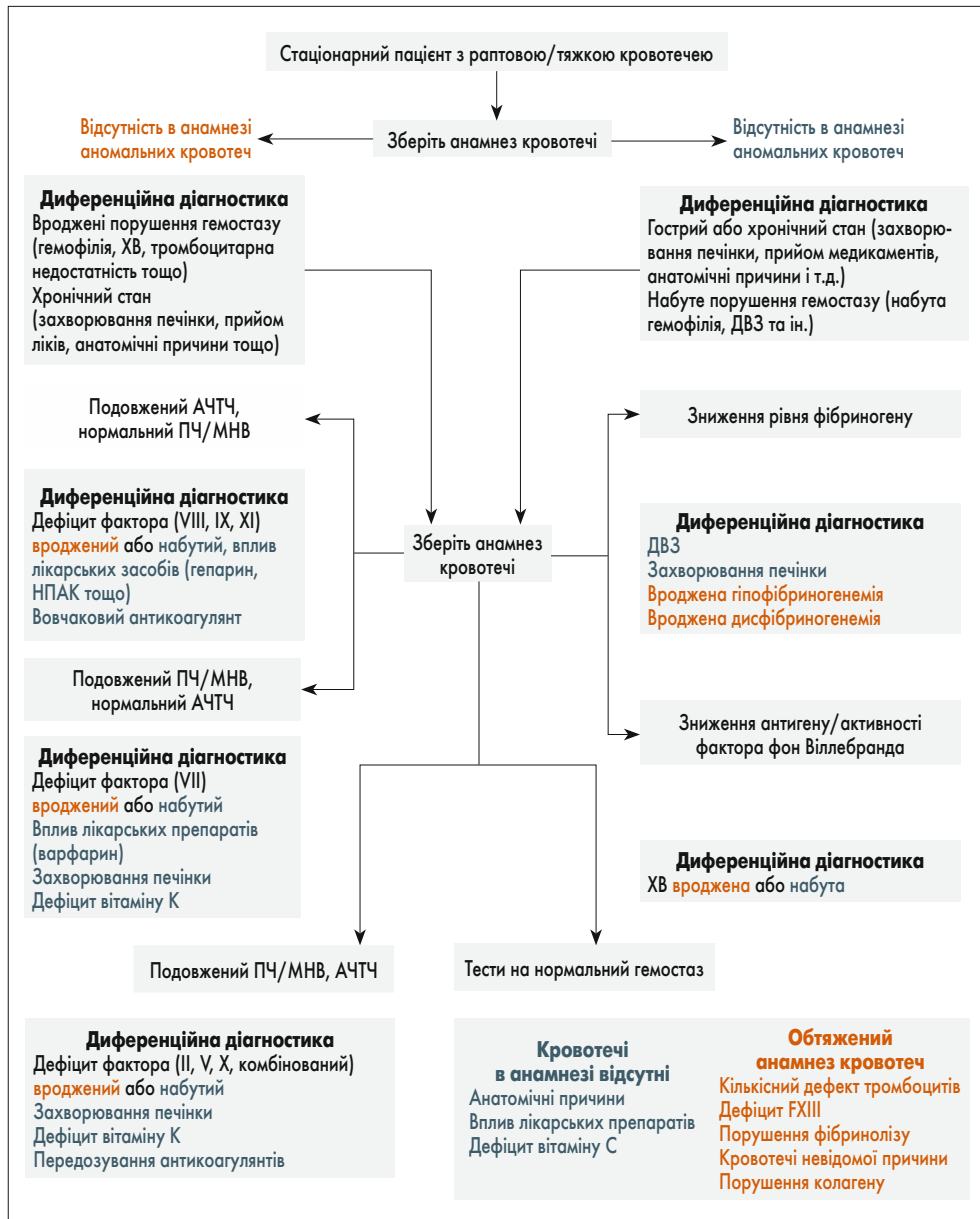


Рис. Алгоритм обстеження дорослого стаціонарного пацієнта з тяжкою або раптовою кровотечею (помаранчевим кольором позначені вроджені порушення, а сірим – набуті)

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastинний час; ПЧ – протромбінний час; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НПАК – нові пероральні антикоагулянти.

повідомляється. Кровотечі в суглоби також досить рідкісні, на відміну від таких у пацієнтів з вродженою гемофілією. Більшість (77%) пацієнтів звертаються зі скаргами на спонтанну кровотечу, а 70% – на серйозні кровотечі (рівень гемоглобіну <8 г/дл або його зниження на >2 г/дл) [9]. НГА асоціюється з високим рівнем смертності (21%) і при виникненні тяжкої кровотечі визначається як гематологічний невідкладний стан, що вимагає швидкого розпізнавання та лікування [25].

НГА розвивається в результаті спонтанного утворення аутоантитіл проти FVIII. Хоча ці аутоантитіла мають спільну специфічність проти FVIII та нейтралізуючу дію з інгібіторами, які формуються при спадковій гемофілії, ключовою відмінністю є те, що пацієнти не мають значних кровотеч в анамнезі або патогенних варіантів гена F8, а також при тестуванні пацієнти з НГА мали нормальний рівень FVIII раніше. НГА зазвичай виникає у людей похилого віку, а отже, в анамнезі наявні проблеми з кровотечею.

Лабораторне обстеження госпіталізованого пацієнта з кровотечею починається з визначення АЧТЧ і ПЧ. Подовження АЧТЧ у пацієнта з НГА може бути легким або помірним; аналогічно активність FVIII може бути відсутньою або просто низькою (зазвичай ≤30%), що непропорційно тяжкості кровотечі. Титри інгібіторів, виміряні за допомогою тесту Bethesda або його модифікації Nijmegen, можуть здаватися низькими порівняно з тяжкістю кровотечі. Це значною мірою пов'язано з кінетикою інгібіторів, що може призвести до значної

невідповідності між активністю фактора, титром інгібітора та клінічними симптомами кровотечі [26].

Хоча підозра на НГА у цього пацієнта має бути високою, виходячи з початкової презентації ізольованого подовженого АЧТЧ та спонтанної, переважно підшкірної кровотечі, важливо проводити широку диференційну діагностику до підтвердження конкретного діагнозу. У такого пацієнта важливо виміряти всі фактори, які потенційно можуть сприяти ізольованому подовженому АЧТЧ, включаючи FVIII, FIX та FXI. Також важливе використання мікс-тесту, особливо в умовах, коли визначення рівня конкретних факторів не є легкодоступним. У ньому АЧТЧ визначається з використанням плазми крові пацієнта, змішаної з нормальною плазмою. Хоча АЧТЧ може дещо знизитися або навіть нормалізуватися одразу після змішування, за наявності інгібітора FVIII він подовжується після інкубації при 37 °С.

Лікування НГА у пацієнта з кровотечею має два компоненти. Спочатку необхідно досягти гемостазу (таб.). Хоча у пацієнтів з низьким титром інгібіторів (<5 одиниць Bethesda) можна отримати відповідь на заміщення FVIII вищою дозою, це можна робити лише в умовах активного моніторингу рівня FVIII, оскільки відповідь не є передбачуваною. Постійний моніторинг важливий як для забезпечення адекватного гемостазу без ризику підвищення рівня FVIII, як правило, у пацієнтів літнього віку, так і для підвищення економічної ефективності лікування. Одним з варіантів є використання рекомбінантного свинячого FVIII (rpFVIII).

Таблиця. Варіанти гемостатичного лікування НГА

Терапія	Переваги	Недоліки
rpFVIII	Більш специфічний, ніж шунтуючі агенти Ефективніший за людський FVIII	Потребує постійного моніторингу FVIII Деякі інгібітори можуть мати перехресну реактивність
rFVIII	Більш специфічний, ніж обхідні агенти	Імовірно, потребує введення у дуже високих дозах і не зможе забезпечити цільові рівні за допомогою інгібіторів з високим титром Потребує постійного моніторингу FVIII
aPCC	2-3 рази на день Лабораторний контроль не потрібен	Неспецифічний і потенційно неефективний у деяких пацієнтів Відсутнє лабораторне вимірювання ефективності
rFVIIa	Може бути ефективним у пацієнтів, які не реагують на aPCC або rFVIII, або коли rpFVIII недоступний Лабораторний контроль не потрібен	Неспецифічний і потенційно неефективний у деяких пацієнтів. Потрібне дуже часте дозування (щодня, через кожні 2-3 години) Відсутнє лабораторне вимірювання ефективності
Транексамова кислота	Має певну ефективність, особливо при кровотечах із слизових оболонок. Застосовують перорально та внутрішньовенно Ефективність не знижується за наявності інгібітора	Монотерапія, імовірно, буде недостатньою Не слід призначати з aPCC через ризик виникнення ДВЗ-синдрому
Еміцизумаб	Може зменшити/усунути ризик кровотечі при нечастому підшкірному введенні	Не є ефективним або адекватним при гострій кровотечі. Дослідження тривають, тому дані обмежені Застосування не дає змоги проводити моніторинг інгібіторів Може не зменшити потребу в додатковій/специфічній терапії Противопоказаний у поєднанні з aPCC

aPCC – антиінгібіторний коагуляційний комплекс; rFVIIa – рекомбінантний FVIIa.

rpFVIII схвалений для лікування АЧТЧ-асоційованих кровотеч у США, Канаді та Європі. Перехресна реактивність інгібітора до rpFVIII варіабельна, тому необхідний ретельний моніторинг рівнів FVIII і корекція дози, але відповіді, як правило, кращі, ніж очікувані при застосуванні людського FVIII [27]. Коли rpFVIII недоступний та/або неефективний або коли моніторинг у реальному часі неможливий, можна використовувати шунтуючі агенти, такі як rFVIIa та/або aPCC [28].

Відповідно до наявних рекомендацій, терапія тяжких кровотеч при НГА може передбачати застосування rFVIIa по 90 мкг/кг через кожні 2-3 години з подальшим переходом на введення aPCC і з поступовим зниженням дози протягом наступних днів, якщо кровотеча контролювана. У пацієнтів із нетяжкою кровотечею, які потребують гемостатичного лікування, застосування aPCC у дозі від 50 до 100 ОД/кг через кожні 8-12 годин (не більше 200 ОД/кг на добу) може контролювати кровотечу і потребувати менше ресурсів охорони здоров'я для короткочасного лікування. Пацієнтам із кровотечею зі слизових оболонок і шкіри може бути корисним застосування транексамової кислоти та інших антифібринолітичних засобів окремо або в поєднанні з заміщенням фактора. Якщо рівень активності FVIII неможливо визначити негайно, доцільно тимчасово зупинити кровотечу середнього або тяжкого ступеня за допомогою rFVIIa або aPCC. Рекомендується переведення пацієнта до спеціалізованого медичного центру, де можна швидко встановити остаточний діагноз і здійснювати моніторинг активності FVIII.

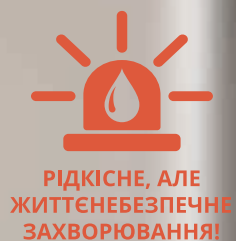
Другим ключовим компонентом лікування НГА є ерадикація інгібіторів. Це можна виконати різними способами, хоча терапія першої лінії включає застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) окремо або в комбінації з пероральним

використанням циклофосфаміду чи ритуксимабу [32]. Комбінована терапія ГКС та цитотоксичними препаратами сприяє ранішому досягненню ремісії порівняно з лікуванням лише ГКС, хоча вона може спричинити вищий рівень побічних ефектів, включаючи ризик інфікування [33]. Пацієнтам, яким протипоказані ГКС, може бути рекомендована монотерапія циклофосфамідом [34]. Ремісія може досягатися повільно, в середньому від 40 до 48 днів, залежно від терапії та титру інгібітора [33]. Через недостатню кількість даних немає конкретних рекомендацій щодо терапії другої або третьої лінії. Однак якщо протягом 3 тижнів не спостерігається змін титру інгібітора та/або рівня активності фактора згортання крові, може бути доцільним призначення додаткових препаратів до одно- або двокомпонентних схем лікування, хоча це підвищує їх токсичність і ризик інфікування.

Важливим моментом є врахування супутніх захворювань, таких як аутоімунна патологія, злоякісні новоутворення, інфекції, та/або медикаментозного лікування. Терапія може впливати на перебіг НГА та/або підхід до імуносупресії. Важливо, що рецидив/рецидиви виникають у 20% хворих, тому для більшості пацієнтів необхідний постійний моніторинг загального стану [33]. У даному клінічному випадку пацієнт мав багато супутніх факторів ризику та/або можливих індикаторів злоякісності, включаючи куріння в анамнезі, втрату маси тіла, задишку та постійний кашель, тому пацієнту слід пройти відповідні візуалізаційні обстеження.

Список літератури знаходиться в редакції.
Реферативний огляд Samuelson Bannow B., Konkle B.A. How I approach bleeding in hospitalized patients. Blood. 2023 Aug 31; 142(9): 761-768.
Doi: 10.1182/blood.2021014766.

Підготувала **Анна Хиць**



РІДКІСНЕ, АЛЕ
ЖИТТЄНЕБЕЗПЕЧНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ!

АНОМАЛЬНА КРОВОТЕЧА?
НЕ ЗВОЛІКАЙТЕ!
НАПРАВТЕ ДО ГЕМАТОЛОГА!

**ВПІЗНАЙТЕ СИМПТОМИ —
ВРЯТУЙТЕ ЖИТТЯ!¹⁻⁴**

Набута гемофілія А

ПОСИЛАННЯ:

1. Tiede A., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020, Vol. 105(7): 1791–1801.
2. Escobar M.A., Dyer C.B. *J Gerontol Geriatr.* 2019; 67: 141–153.
3. Coppola A., et al. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 433–446.
4. Baudo F., et al. *Blood.* 2012; 120(1): 39–46.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ:



ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11 БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна
Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-info@takeda.com

C-APROM/UA/FEI/0014

