

В Бад Гаштейне (Австрия) состоялась научно-практическая конференция, посвященная проблемам ингибиторной формы гемофилии. Подобные форумы проводятся нечасто. Гемофилия – редкое заболевание, а число гематологов, занимающихся данным вопросом, исчисляется несколькими десятками. Тем более отрадно, что на конференцию собралось около 50 специалистов из разных регионов России.

Шведский опыт

В большинстве развитых стран продолжительность жизни при гемофилии не отличается от таковой в мужской популяции в целом. Это связано с успехами заместительной терапии недостающими факторами свертывания крови. Однако в 25% случаев происходит образование ингибиторных аллоантител (или ингибиторов), которое является наиболее тяжелым и дорогим осложнением заместительной терапии гемофилии. С лекцией о новых подходах к профилактике и ведению ингибиторных форм на конференции выступила доктор **Карин Кнобе** (К.Кнобе) из Центра тромбоза и гемостаза Лундского университета (Мальмё, Швеция), который считается одним из мировых лидеров в изучении данной проблемы.

В Швеции, население которой составляет около 9,5 млн человек, насчитывается около 1 тыс. больных гемофилией. Их лечением занимаются три центра (в Стокгольме, Мальмё и Гётеборге), причем консультации специалиста по коагулопатиям осуществляются круглосуточно. Например, в Центре тромбоза и гемостаза в Мальмё имеется 4 консультанта-гематолога (одним из них является Карин Кнобе), каждый из которых поочередно дежурит на телефоне в нерабочие часы. Помощь больным гемофилией оказывает междисциплинарная бригада, куда, помимо гематолога, входят педиатр, медсестра, хирург-ортопед, дантист, инструктор ЛФК, инфекционист и социальный работник.

Как известно, существует две стратегии ведения гемофилии – профилактическое лечение и лечение по требованию. Предпочтение отдается первой, поскольку это позволяет существенно увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество. Однако вопрос, когда начинать профилактику, пока не решен. С одной стороны, для развития артропатии достаточно нескольких кровоизлияний в суставы. С другой, существуют опасения, что раннее назначение недостающих факторов может приводить к появлению ингибиторов. Согласно шведскому опыту, первичная профилактика должна начинаться в первый год жизни до появления кровоизлияний в суставы.

Говорят, что дьявол кроется в деталях. Именно деталям профилактики была посвящена большая часть выступления Кнобе. Профилактика начинается, как правило, в возрасте 1 года в университетском центре или районной больнице с еженедельного внутривенного введения медсестрой 250 МЕ рекомбинантного фактора VIII (rFVIII) (в дозе 25 ЕД/кг) или 500 МЕ рекомбинантного фактора IX (rFIX) (50 МЕ/кг). Одновременно назначается транексамовая кислота. Несколько месяцев спустя родители ребенка начинают вводить препарат на дому, причем в трети случаев используется имплантируемый порт, который может находиться в подключичной вене годами. В более позднем возрасте (с 8-14 лет) ребенок начинает вводить препарат самостоятельно. В мире существует как минимум 4 режима профилактики (шведский, голландский, канадский и фармакокинетический), но на практике ни один из них в чистом виде не применяется. В настоящее время в Швеции принят следующий алгоритм – постепенное увеличение

дозы, с тем, чтобы уровень дефицитного фактора не опускался ниже 1% от нормы. Это позволяет больным вести нормальную социальную жизнь, работать и учиться практически без ограничений по заболеванию. Любопытно, что дети получают обычные прививки, но вакцинация не должна проводиться одновременно с началом профилактики, так как это дополнительная иммунологическая нагрузка на организм ребенка и введение сразу двух чужеродных белков может привести к дополнительному риску развития ингибиторной гемофилии.

Вопрос о том, почему антитела

12-15% случаев. Было высказано предположение, что плазматические концентраты могут быть более эффективны для индукции толерантности, нежели рекомбинантные, так как они содержат фактор Виллебранда, но данные по этому вопросу также неоднородны.

Согласно Международным консенсусным рекомендациям 2007 г., ИИТ следует проводить тем же препаратом, который больной получал на момент появления ингибитора. Для профилактики кровотечений рекомендован rFVIIa (90-270 мкг/кг), профилактика кровотечений может также осуществляться с помощью активированного концен-

(Нижний Новгород, Рязань и Чебоксары). Всего было зарегистрировано 72 ребенка с гемофилией (60 случаев гемофилии А и 12 случаев гемофилии В). Ингибиторная форма выявлена в двух случаях (3%). Как считает В.Чернов, необходимо продолжить разработку регистра, сертифицировать регистр в Минздравсоцразвития России и издать соответствующий приказ о его функционировании, проводить на базе регистра эпидемиологические и другие исследования.

Примером таких исследований является общероссийский скрининг больных с ингибиторной формой гемофилии.

Конференция

Современные подходы к лечению гемофилии

Управление гемостазом с помощью рекомбинантных факторов свертывания крови

обнаруживаются только у части больных, остается открытым. Сложность иммунного ответа на переливаемый фактор становится всё более очевидной. Обсуждается роль генетических факторов, «семейной истории» наличия ингибиторной формы гемофилии, вводимой дозы FVIII, дискутируется также влияние конкретных препаратов. Например, большие генные делеции или перестановки сопровождаются более высоким риском развития ингибитора по сравнению с малыми делециями или «бессмысленными» мутациями. Риск ингибитора составляет 50%, если он определяется у родного брата, и только 9% – если у дальнего родственника. Ингибиторы чаще встречаются у представителей африканской расы. Поликлональные антитела (преимущественно иммуноглобулины подкласса IgG4) появляются у больных гемофилией в результате сложного взаимодействия между антигенами, Т и В лимфоцитами. Понимание патофизиологических механизмов данного процесса будет способствовать выработке стратегии терапии и улучшению результатов лечения, нацеленного на избежание формирования ингибиторной формы гемофилии, либо, если это произошло – на полное устранение антител.

Какими формами фактора VIII следует проводить профилактику – рекомбинантными или плазматическими? По данным различных исследований, результаты одинаковы, однако в Швеции применяют только рекомбинантные факторы VIII.

На сегодняшний день единственной клинически апробированной стратегией достижения антиген-специфической толерантности к FVIII является индукция иммунной толерантности (ИИТ). Хотя эта методика применяется более 30 лет, проводились лишь небольшие когортные исследования и создавались ретроспективные национальные и международные регистры. Лишь недавно были начаты проспективные рандомизированные исследования ИИТ при гемофилии А.

Считается, что ежедневное введение высоких доз FVIII постепенно подавляет иммунный ответ и выработку антител к FVIII. Есть несколько протоколов ИИТ (Боннский, протокол Мальмё и т.д.). Их трудно сравнивать из-за неоднородности групп больных, разной продолжительности лечения и каппамнеза, разных критериев оценки исходов. Рецидивы отмечаются в

трате протромбинового комплекса в дозе 50-200 МЕ/кг.

Что делать, когда индукция иммунной толерантности невозможна по каким-либо причинам? Во всем мире в таких ситуациях применяется шунтирующая терапия. У детей она проводится, как правило, в дозе rFVIIa 130-150 мкг/кг, а у взрослых обычно доза составляет 90-100 мкг/кг. На конкретных примерах были рассмотрены особенности шунтирующей терапии при хирургических вмешательствах у ингибиторных пациентов.

В заключение Кнобе остановилась на вопросах появления ингибиторов при гемофилии В, в 23% случаев тяжелое заболевание.

Российские регистры

Согласно шведским данным, статистическая ценность человеческой жизни в возрасте 45 лет составляет 2 млн евро, а затем она быстро снижается. Ежегодные расходы на лечение одного 30-летнего больного гемофилией при проведении профилактики превышают 146 тыс. евро, причем львиная их доля связана с назначением концентратов факторов свертывания крови. Для проведения фармакоэкономических исследований и определения соотношения пользы лечения и его стоимости необходима достоверная статистика. С этой целью в разных странах создаются специальные регистры. Организации, созданию и поддержке отечественного регистра больных гемофилией было посвящено выступление профессора **Вениамина Чернова** (Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии, Москва). Согласно расчетам, в России должно быть не менее 8514 больных гемофилией, из которых около 80% приходится на гемофилию А. Однако в Российском национальном регистре больных с наследственным коагулопатиями Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России в мае 2009 г. числилось всего 4563 случая гемофилии А и 676 случаев гемофилии В, то есть почти вдвое меньше расчетного числа. Регистр «Гемофилия в России», создаваемый на общественных началах в ФНКЦ детской гематологии, онкологии, иммунологии, является клиническим, персонализированным и децентрализованным. Предпilotная фаза исследования с ретроспективным набором больных проводилась в 2009 г. в трех центрах

Доктор медицинских наук **Надежда Зозуля** (ГНЦ, Москва) поделилась с аудиторией опытом скрининга. Из 5599 зарегистрированных случаев гемофилии лишь в 174 (3%) выявлена ингибиторная форма, причем подавляющее большинство больных проживает в европейской части страны. Дело, по-видимому, в недостаточной лабораторной диагностике, невозможности пациента своевременно доехать до центра гемофилии.

Вопросам диагностики было посвящено выступление **Нины Климовой** (Республиканский центр по лечению больных гемофилией, С.-Петербург). О развитии ингибитора может свидетельствовать изменение клинической картины (парадоксальные кровотечения), более короткий период полураспада введенного FVIII и более низкое, чем ожидается, его восстановление. Ингибитор необходимо определять у каждого больного гемофилией при отсутствии эффекта от гемостатической терапии факторами свертывания крови FVIII и FIX в адекватных дозах. У больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии ингибитор определяется раз в год, а также перед проведением различных операций, в том числе удалением зубов, независимо от тяжести заболевания. Существуют различные лабораторные методы определения ингибитора (количественные, иммуноферментный и метод эпитопного картирования). К сожалению, в большинстве больниц данными методами не владеют, поэтому плазма должна замораживаться и пересылаться в столичные клиники в термоконтейнерах с сухим льдом. Поскольку не всегда возможна диагностика ингибитора на местах, принципиальным вопросом является информированность регионального гематолога и сотрудников лаборатории, как правильно подготовить и хранить плазму крови для исследования.

Ингибиторная форма гемофилии развивается в детском возрасте, поэтому неудивительно, что более половины участников конференции составляли детские гематологи. Одним из ведущих российских центров по диагностике и лечению гемофилии у детей является Измайловская детская ГКБ в Москве. Как отметил в своем выступлении Павел Свиринов, в Швеции обеспеченность больных факторами свертывания вдвое больше, чем в нашей стране. Кроме того, в России низкая плотность населения, большие расстояния

и недостаточное количество оснащенных лабораторий. Для оценки титра ингибитора образцы плазмы должны пересылаться в ближайший центр по гемофилии вместе с выписками из истории болезни. Однако для получения клинических рекомендаций у детей лучше направлять в центр самого больного. Затем докладчик рассказал о своем позитивном опыте применения отечественного rFVII (Коагил-VII) для лечения кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А и профилактики кровотечений при врожденном дефиците фактора VII с октября прошлого года по настоящее время.

Off label

Современные подходы к назначению гемостатических препаратов основаны либо на замещении дефицита фактора свертывания крови (VIII, IX, XIII или др.), либо на шунтирующей терапии с применением rFVIIa или АКПК. В последнее десятилетие rFVIIa был также с успехом использован по неутвержденным показаниям (off label) с целью гемостаза при внутримозговых кровоизлияниях, акушерских кровотечениях, кровотечениях, связанных с приемом кумаринов, печеночной коагулопатии, обширных хирургических вмешательствах и травмах и т.д. Этот вопрос был подробно рассмотрен в выступлениях профессоров **Андрея Момота** (Алтайский филиал ГНЦ, Барнаул) и **Геннадия Галстяна** (ГНЦ, Москва). В США применение rFVIIa off label выросло в 140 раз, а при гемофилии – лишь в 3,8 раза. Недавно в журнале The Annals of Internal Medicine (2011; 154:529-540) появился систематический обзор внутривенного применения rFVIIa off label. Опыт применения off label является чрезвычайно интересным, но для доказательства эффективности такого подхода необходимы многоцентровые двойные слепые рандомизированные исследования, проведение которых затруднено в связи со сложностью набора однородных групп больных и большими финансовыми затратами.

С докладом о перспективах развития фармацевтического рынка на конференции выступил доктор медицинских наук **Дмитрий Кудлай** (Москва). В частности, речь шла о развитии современных технологий на территории России. Ярким примером может являться производство препаратов для гемофилии, соматотропного гормона, препаратов для лечения рассеянного склероза. Помимо препарата Коагил-VII (rFVII), на рынок выводятся отечественные аналоги рекомбинантных факторов VIII и IX свертывания крови. Тесное взаимодействие между научными центрами внутри России, международное сотрудничество и развитие современных фармацевтических производств – вот необходимые грани успеха дальнейшего развития.

Болеслав ЛИХТЕРМАН,
спец. корр. «МГ»,
доктор медицинских наук.

Бад Гаштейн – Москва.