

# **Ингибиторы при гемофилии. Основные вопросы**

**Д. М. Димекеле**

Региональный лечебно-диагностический центр гемофилии при Нью-йоркской Пресвитерианской больнице, Уэйльского медицинского колледжа Университета Корнелла, Нью-Йорк, США

Лечение гемофилии. Серия монографий. №7.

Издание Всемирной федерации гемофилии 1997 г. (в редакции 2000 г.)

## **INHIBITORS IN HEMOPHILIA: A PRIMER**

**Donna M. DiMichele**

Regional Hemophilia Care Center  
Weill Medical College of Cornell University  
New York, U.S.A.

Treatment of Hemophilia Monograph Series, No. 7  
Published in 1997, revised 2000

### **ВСТУПЛЕНИЕ**

В течение жизни больной гемофилией ведет настоящую борьбу с осложнениями как самого своего заболевания, так и его лечения. Одной из наиболее серьезных проблем для больного является развитие ингибитора. Ингибитор является антителом, а функция антитела внутри организма заключается в стремлении разрушить вещества, которые не распознаются " как свои собственные".

У страдающих гемофилией А или В ингибиторы, направленные против фактора VIII или IX могут вырабатываться организмом больного из-за лечения, направленного на замещение отсутствующего в нем фактора. Антитело прикрепляется к фактору VIII или IX и нейтрализует или подавляет его способность к остановке кровотечения. Ингибитор обычно обнаруживается двумя путями. Он может быть выявлен во время планового осмотра больного, производящегося для периодической комплексной оценки состояния пациента вне обострения симптомов его заболевания. С другой стороны, наличие ингибитора может быть заподозрено, если на фоне адекватного по дозе лечения фактором кровотечения внезапно и неожиданно не останавливается в положенные сроки.

Присутствие ингибитора обычно подтверждается специфическим анализом крови, называемым Бетесда Тест. Используя это исследование, количество ингибитора может быть измерено и выражено в единицах, называемых Бетесда единицами или Бетесда Титр. Поэтому, чем больше количество Бетесда единиц или выше Бетесда титр, тем больше концентрация ингибитора в крови.

И, наконец, последнее определение. Когда антитела уже обнаружены, они обычно классифицируются по степени ответа на стимуляцию иммунной системы пациента повторными введениями факторов свертывания VIII или IX. Если иммунная система

реагирует быстро и энергично, то количество ингибитора, противодействующего фактору свертывания, может резко возрасти - высокий Бетесда титр. Без дальнейших введений фактора этот титр может затем значительно снизиться, однако этот процесс может длиться много месяцев. При таком состоянии имеющийся ингибитор называется высокореагирующим ингибитором. Наоборот, иммунная система может стимулироваться таким образом, что ее ответ на введение фактора будет медленным и слабым, а Бетесда титр, соответственно, низким. Этот тип ингибитора называется низкореагирующим ингибитором. Интересно, что характеристика ингибитора может со временем изменяться, и ингибитор может самопроизвольно исчезать без соответствующего лечения в течение нескольких недель или месяцев.

## **ЧАСТОТА И ПРИРОДА ИНГИБИТОРА**

Основываясь на различных исследованиях, проведенных во всем мире, частота образования ингибитора у больных тяжелой (менее 1% фактора) или средней тяжести гемофилией (1-5% фактора) составляет от 20% до 33%. Эта информация предполагает, что от одной пятой и до трети больных гемофилией с содержанием фактора в крови менее 5% в течение жизни могут страдать ингибиторной формой заболевания. Однако в случае гемофилии В ингибиторная форма встречается значительно реже, с частотой от 1% до 4%.

Риск развития ингибитора у такого больного не является постоянным в течение жизни. Исторически известно, что они чаще образуются в детском возрасте. Недавние исследования показали что у больных гемофилией А, получавших лечение рекомбинантным или генноинженерным фактором свертывания VIII, имеется тенденция к более раннему развитию ингибитора, что означает его появление в более молодом возрасте или после меньшего количества введений рекомбинантного препарата. Эти больные наблюдаются теперь в плане контроля образования ингибитора значительно тщательнее, чем получающие плазматические препараты фактора.

Эти же исследования позволяют сделать и другие интересные наблюдения над природой образующегося ингибитора. Исторически по мере употребления плазматических препаратов фактора VIII около 80% ингибиторов были высокореагирующими и только очень небольшое их количество исчезало самопроизвольно. Однако по мере применения рекомбинантного фактора VIII менее половины образующихся ингибиторов были высокореагирующими, и около трети из них оказывались временными. Нам необходимы более длительные наблюдения над результатами применения новых препаратов фактора VIII высокой степени очистки, как генноинженерных так и плазматических, для того чтобы понять действительно ли мы имеем дело с изменением природы вновь появляющихся ингибиторов. Сходная информация о природе ингибитора при употреблении фактора IX значительно менее доступна за счет меньшего количества ингибитора у больных гемофилией Б.

## **У КОГО И ПОЧЕМУ ОБРАЗУЮТСЯ ИНГИБИТОРЫ**

Развитие ингибитора чаще отмечается у больных с определенными наследственными признаками. Как уже упоминалось ранее, больные гемофилией А чаще имеют ингибиторную форму заболевания, чем больные гемофилией Б. Частота ее образования выше при более тяжелой степени заболевания. В то же время ингибитор редко появляется при наличии фактора свертывания крови в концентрации, большей 5%. Появление ингибитора имеет тенденцию передаваться по семейной линии и наблюдаться чаще в США среди чернокожего населения, например. Хотя сегодняшние объяснения этой проблемы далеки от завершенности, исследователи активно изучают и ген гемофилии, и иммунную систему организма в поисках ответа.

## **ЛЕЧЕНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЕ ГЕМОФИЛИИ**

Лечение кровотечений, развивающихся у больных гемофилией, может стать серьезной проблемой, как для врача, так и для самого пациента. У больных с низкорезагирующим ингибитором и низким Бетесда титром заместительная терапия фактором VIII или IX часто дает хороший результат, позволяя успешно справляться с незначительными и более серьезными кровотечениями, хотя для преодоления действия антител возможно приходится применять большее количество препарата или чаще проводить его введение. Однако, при большом количестве антител и высоком Бетесда титре специфическая терапия препаратом фактора обычно становится невозможной, так как даже большое его количество нейтрализуется ингибитором. В редких случаях, когда при высоком титре антител состояние больного становится угрожающим, только специфическая терапия, например удаление антител методом плазмафереза, приводит к необходимым результатам. Эта мера является только временной, так как введение фактора вновь стимулирует организм к выработке новых антител в течение нескольких дней. Для большинства эпизодов кровотечения больные гемофилией с высокорезагирующим ингибитором должны полагаться на альтернативное лечение, выбор которого зависит от природы кровотечения и типа гемофилии.

Для обоих типов гемофилии основой такой терапии является концентрат протромбинового комплекса (PCC) или активированный концентрат протромбинового комплекса (APCC). Эти препараты содержат другие активированные свертывающие факторы, которые стимулируют формирование кровяного сгустка и остановку кровотечения, как бы обходя специфическую потребность в факторах свертывания VIII или IX. Используемые в терапии с конца 70х годов, они обычно эффективны. Однако в применении такого лечения имеются и существенные недостатки. Такое лечение достаточно кратковременно по своей сути, и при слишком частом употреблении может вызвать или чрезмерную свертываемость или, наоборот, усилить кровотечение. Проблема

свертывания может только ухудшиться, если вместе с указанными препаратами использовать еще антифибринолитические средства (аминокапроновую кислоту и др.). Более того, вследствие малого содержания фактора VIII в этих препаратах и больших концентраций в них фактора IX, они также могут стимулировать образование антител к фактору IX при гемофилии В. Наконец, эти препараты потенциально способны передать больному вирус гепатита и другие вирусы.

Рекомбинантный фактор VIIa является новым препаратом, разработанным специально для этой цели, и может разрешить некоторые проблемы, возникающие при употреблении препаратов протромбинового комплекса. Клинические испытания показали его эффективность при лечении кровотечений различной тяжести, в том числе, при хирургических вмешательствах.

При гемофилии А другую возможность лечения открывает использование свиного фактора VIII (Nuate-C). Свиной фактор, выделенный из плазмы крови свиньи, подобен своему человеческому аналогу по действию в нашей свертывающей системе, но не распознается некоторыми ингибиторами человеческого фактора VIII. Этот препарат показал себя полезным при остановке серьезных кровотечений у пациентов, ингибитор которых не разрушает свиной фактор. Однако, при его применении возможны снижение тромбоцитов, обычно не вызывающее проблем, а также аллергические реакции. Что также важно, свиной фактор может стимулировать иммунную систему к выработке еще больших количеств антител, как к человеческому, так и к свиному фактору VIII.

## **ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ КАК ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА**

Хотя мы уже имеем вышеперечисленные терапевтические возможности лечения таких состояний, ни один из методов не может дать таких хороших результатов как специфическая терапия фактором VIII или IX. Поэтому такие больные имеют больше инфекционных, ортопедических и жизнеугрожающих осложнений своей гемофилии и более выраженную степень инвалидности, чем лица с неингибиторной формой заболевания. Важно, что они, возможно, не смогут быть в будущем вылечены с помощью генной терапии.

Поэтому для таких пациентов лучшей возможностью является удаление ингибитора вообще. Для достижения этого используется процесс, называемый иммунной толерантностью. При этом лечении регулярно, обычно ежедневно или через день, больному вводятся в течение недель или месяцев препараты, соответственно фактора VIII или IX, причем эти инфузии могут сочетаться с введением препаратов, подавляющих реакцию иммунной системы на вводимый фактор. Целью такого лечения является тренировка иммунной системы по лучшей переносимости вводимого взамен отсутствующего фактора или достижение толерантности этой системы. Такое лечение, хотя длительное и дорогостоящее, эффективно в 60 или даже 80% случаев, что

подтверждает более чем 20-летний его опыт. По мере появления все более безопасных препаратов факторов VIII и IX оно получает постепенное признание и врачей и больных. Для изучения наибольшей экономичности и эффективности такого метода терапии в США проводится национальное испытание этой системы лечения.

## **ИНГИБИТОРЫ - БУДУЩЕЕ**

Несмотря на серьезность этого осложнения в течение гемофилии, у пациента с ингибиторной формой есть все причины для оптимизма. Со стороны исследователей и пациентов этой проблеме еще никогда не уделялось такого внимания, как сейчас. Благодаря такому сотрудничеству мы несомненно выявим природу этого состояния, найдем возможности его адекватного лечения и, что еще более важно, его профилактики.