



Что такое ингибиторы?

Издано Всемирной федерацией гемофилии (ВФГ) © World Federation of Hemophilia, 2022 г.

ВФГ приветствует перевод и распространение своих публикаций в образовательных целях некоммерческими организациями, занятыми в сфере гемофилии/ коагулопатий.

Для получения разрешения на перепечатку, распространение или перевод данной публикации просим связаться с нашим отделом «Исследования и образование».

Данная публикация доступна в формате PDF на сайте ВФГ: www.wfh.org.

Можно также заказать печатные экземпляры через сайт ВФГ или, написав по указанному ниже адресу:

Всемирная федерация гемофилии
1425 René Lévesque Boulevard West,
Suite 1200 Montréal, Québec H3G 1T7
(г. Монреаль, Квебек)
КАНАДА

Всемирная федерация гемофилии не занимается медицинской практикой и ни при каких обстоятельствах не рекомендует конкретных методов лечения тем или иным пациентам. ВФГ никоим образом явно или косвенно не удостоверяет правильность лекарственных доз или других лечебных рекомендаций, приведенных в данной публикации. По этой причине перед применением любого из препаратов, упомянутых в данной публикации, настоятельно рекомендуем обратиться за советом к медицинскому специалисту и/или ознакомиться с печатными инструкциями фармацевтических компаний. Всемирная федерация гемофилии не выступает в поддержку отдельных лекарственных препаратов или производителей, и какое-либо упоминание названия препарата не является одобрением со стороны ВФГ.

тел. (514) 875-7944
факс: (514) 875-8916
эл. почта: wfh@wfh.org
www.wfh.org

Содержание

Что такое ингибиторы?.....	2	Когда лицам с гемофилией следует пройти анализ на наличие ингибиторов?	4
У кого существует риск развития ингибиторов?	2	Как диагностируются ингибиторы?	5
Какие существуют потенциальные факторы риска для развития ингибиторов?	3	Как лечить кровотечения у лиц с гемофилией при наличии ингибитора?	6
Каковы признаки и симптомы наличия ингибиторов?.....	4	Можно ли избавиться от ингибиторов?	8

Что такое ингибиторы?

Ингибиторы представляют собой серьезное осложнение, которое может возникать у лиц с гемофилией в результате иммунного ответа организма на лечение концентратами факторов свертывания (КФС).

Иммунная система защищает организм, вырабатывая антитела против потенциально опасных чужеродных веществ. Таким образом обеспечивается наша защита от микробов, вирусов и других источников инфекции. Иммунная система некоторых пациентов может реагировать на белки, содержащиеся в концентратах факторов, приняв их за опасные чужеродные вещества. На момент публикации этого буклета (2022 г.) причины такой реакции еще не до конца понятны. Реагируя, организм вырабатывает антитела к КФС. Эти антитела, называемые **ингибиторами**, препятствуют формированию сгустка, не позволяя введенным КФС останавливать кровотечение.

По сравнению с пациентами без ингибиторов у лиц с ингибиторной формой гемофилии кровотечения контролировать сложнее. Ингибиторы к фактору VIII (FVIII) и к фактору IX (FIX) связывают с более тяжелым бременем болезни, включая повышенный риск поражений опорно-двигательного аппарата, боль, физические ограничения и сложности в лечении. Все вышеперечисленное может влиять на физические функции организма, возможность заниматься той или иной физической активностью и на качество жизни.

У кого существует риск развития ингибиторов?

Ингибиторы чаще возникают у лиц с тяжелой гемофилией, чем у лиц со среднетяжелой или легкой гемофилией. При этом они чаще развиваются у лиц с гемофилией А (дефицит фактора VIII), чем у лиц с гемофилией В (дефицит фактора IX).

Какие существуют потенциальные факторы риска для развития ингибиторов?

Риск возникновения ингибитора связан с началом введений КФС. При этом в большинстве случаев ингибиторы развиваются в течение первых 75 введений КФС, а самый высокий риск появления ингибитора приходится на первые 20 введений (или «экспозиций» - так называют периоды воздействия препарата). Воздействие (экспозиция) определяется как период продолжительностью 24 часа, в течение которых был введен КФС FVIII или FIX. Риск развития ингибитора связан с началом введений КФС. По этой причине, если дети начинают рано получать лечение с помощью КФС, ингибитор у них может развиваться в раннем возрасте. Однако ингибиторы могут возникнуть и позднее, если лечение с помощью КФС начато во взрослом возрасте. Часто таких пациентов не лечили из-за отсутствия диагноза или его поздней постановки (обычно в развивающихся странах).

Ингибиторы возникают приблизительно у 30% лиц с гемофилией А. При этом у лиц с легкой и среднетяжелой гемофилией А ингибиторы развиваются в 5%-10% случаев и в основном в более старшем возрасте после интенсивного введения КФС (например, после операции). Чаще всего это низкорегулирующие ингибиторы (дополнительная информация содержится в Таблице 1).

У лиц с гемофилией В ингибитор возникает реже (около 5% случаев). Однако появившиеся ингибиторы могут привести к серьезным осложнениям, например, жизнеугрожающим аллергическим реакциям (анафилаксия) или заболеванию почек (нефротический синдром).

Важно, чтобы лечение лиц с гемофилией А или В проходило в центре лечения гемофилии (ЦЛГ), особенно во время первых 10-20 введений КФС.

Отдельные обстоятельства могут повысить риск развития ингибиторов у лиц с гемофилией А:

- степень тяжести гемофилии;
- наличие ингибиторов в семейном анамнезе;
- определенные генетические варианты мутации, например, тяжелые дефекты в гене фактора свертывания;
- расовая принадлежность;
- высокая интенсивность применения КФС;
- тип КФС (однако в этом вопросе нет однозначности).

Каковы признаки и симптомы наличия ингибиторов?

К признакам и симптомам наличия ингибиторов относятся:

- кровотечение, которое не удается остановить с помощью обычной дозы КФС;
- ощущение, что обычное лечение становится все менее и менее эффективным.

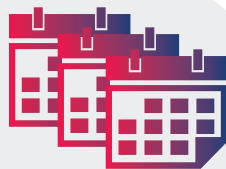
Диагноз, поставленный на основе признаков и симптомов наличия ингибиторов, следует подтвердить повторными лабораторными анализами. Иногда ингибиторы выявляются в ходе рутинных лабораторных анализов.

Когда лицам с гемофилией следует пройти анализ на наличие ингибиторов?

Лицам с гемофилией следует пройти анализ на наличие ингибиторов:

- после начала лечения с помощью КФС, а затем ежегодно;
- до начала профилактического лечения с помощью КФС, а затем регулярно;
- после интенсивного введения КФС (т.е. в течение 4-х недель после окончания ежедневных введений, продолжавшихся дольше 5-ти дней);
- перед хирургической операцией или инвазивными процедурами;
- если введенные КФС больше не останавливают кровотечение или останавливают не так эффективно, как раньше.

Лицам с недавно поставленным диагнозом «гемофилия А» или «гемофилия В», получающим лечение, ВФГ рекомендует регулярное проведение скрининга ингибиторов не реже одного раза каждые 6 – 12 месяцев, а впоследствии - ежегодно.



Рекомендации 8.2.1 и 8.2.5 в «Руководстве ВФГ по лечению гемофилии» (3-е издание)

Как диагностируются ингибиторы?

Подозрение на наличие ингибиторов часто возникает, если введенные КФС больше не позволяют держать кровотоечения под контролем. Однако такое предположение следует подтвердить анализом крови. Ингибиторы измеряются с помощью анализа Бетезда или анализа Бетезда в модификации Ниймеген. При наличии ингибиторов кровь сворачивается дольше и не полностью.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ

Ингибиторы измеряются в единицах Бетезда (БЕ). Уровень ингибиторов у людей бывает разным. И даже у одного человека с течением времени он может меняться. Ингибиторы подразделяются на «низкорреагирующие» и «высокорреагирующие» в зависимости от силы реакции иммунной системы человека на вводимые КФС.

Низкорреагирующими называют ингибитор $<5,0$ БЕ, уровень которого не возрастает при последующем лечении фактором свертывания. Высокорреагирующий ингибитор - это ингибитор с уровнем $\geq 5,0$ БЕ, и он возрастает при последующем лечении фактором свертывания.

Низкорреагирующие ингибиторы, как правило, транзиторные, т.е. в течение 6 месяцев они сами исчезают без какого-либо лечения. Высокорреагирующие ингибиторы, как правило, устойчивые и вызывают **анамнестическую реакцию**. Такая реакция может произойти у пациента, которому перестали вводить КФС после появления ингибитора. Отмена лечения снижает у него уровень ингибитора (из-за отсутствия КФС, провоцирующего реакцию организма). Повторно проведенный анализ (пациент при этом по-прежнему не получает КФС) ингибитора уже не выявляет. Однако последующее введение КФС (например, в ходе хирургической операции) вновь вызовет резкий возврат к высокому уровню ингибитора.

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ

НИЗКОРЕАГИРУЮЩИЕ ИНГИБИТОРЫ

Уровень ингибитора никогда не превышает 5 БЕ.

- Ингибиторы проявляют себя слабо и **в течение короткого периода времени** (транзиторно).
- Они медленно нейтрализуют фактор свертывания.
- Введение (экспозиция) фактора медленно запускает формирование новых ингибиторов.

ВЫСОКОРЕАГИРУЮЩИЕ ИНГИБИТОРЫ

Титр (уровень) ингибиторов хотя бы один раз был равен или превысил 5 БЕ.

- Ингибиторы проявляют себя мощно и присутствуют **в течение длительного периода времени** (устойчиво).
- Они быстро нейтрализуют фактор свертывания.
- Повторное введение фактора быстро запускает формирование новых ингибиторов.
- Без введения КФС уровни могут снижаться, но возрастают через 3-5 дней после экспозиции КФС.

Как лечить кровотечения у лиц с гемофилией при наличии ингибитора?

Лица с ингибиторами должны проходить лечение в ЦЛГ, обладающем специализированными знаниями и опытом. Существует несколько способов лечения кровотечений у лиц с ингибиторной гемофилией. Планируя лечение, команда медицинских работников учитывает следующее:

- титр ингибитора (количество находящегося в крови ингибитора);
- клинический ответ на лекарственные препараты;
- предыдущие реакции на инфузии;
- локализация, природа и тяжесть кровотечения;
- препараты, имеющиеся в данной стране.

При возникновении острого кровотечения у лиц с гемофилией А и ингибиторами лечение выбирается в зависимости от вида ингибитора: низкорегулирующего или высокорегулирующего (см. Таблицу 2).

Препараты нефакторной заместительной терапии - такие как эмицизумаб - могут использоваться для профилактического лечения лиц с гемофилией с ингибиторами. Эмицизумаб в качестве профилактики может применяться только у лиц с гемофилией А (как с ингибиторами, так и без них). Его не используют для лечения эпизодов острого кровотечения или во время хирургических операций. Лица с гемофилией с ингибиторами при прорывных кровотечениях, возникших на фоне приема эмицизумаба, для лечения такого кровотечения должны получать FVIII или шунтирующие препараты.



ТАБЛИЦА 2. ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЛИЦ С ГЕМОФИЛИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ИНГИБИТОРОВ

ГЕМОФИЛИЯ А

Низкорреагирующие

Для лечения острых кровотечений предпочтительнее заместительная терапия с помощью КФС FVIII.

Высокорреагирующие

Для лечения кровотечений следует проводить терапию шунтирующими препаратами (rFVIIa или аКПК) или свиным FVIII.

У лиц с ингибиторной формой гемофилии А, получающих профилактику эмицизумабом, для лечения кровотечений предпочтительнее использовать rFVIIa, а не аКПК.

ГЕМОФИЛИЯ В

Низкорреагирующие

Для лечения острых кровотечений может использоваться заместительная терапия с помощью КФС FIX, но при обязательном пристальном наблюдении за пациентом.

Высокорреагирующие или низкорреагирующие с аллергическими реакциями или анафилаксией

Для контроля кровотечений можно применять препарат шунтирующего действия (rFVIIa); аКПК применять нельзя, поскольку он содержит активированный FIX, что может привести к аллергической реакции, анафилаксии, а также к риску возникновения тромбоза.

аКПК - активированный концентрат протромбинового комплекса; rFVIIa - рекомбинантный активированный фактор VII.

Можно ли избавиться от ингибиторов?

Лечение ингибиторов на сегодняшний день является одной из самых сложных задач в области гемофилии. Избавиться от ингибитора (*элиминировать* его) можно при помощи методики, называемой «индукцией иммунной толерантности» (ИИТ). Однако этот вид лечения требует специализированной медицинской компетенции, является дорогим и занимает длительное время.

ИИТ - это один из вариантов терапии, который может привести к избавлению от ингибиторов. В ходе ИИТ лицам с ингибиторной гемофилией на протяжении определенного периода времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) регулярно вводятся дозы КФС. Постоянное воздействие (экспозиция) КФС вызывает непрерывное расщепление антител, произведенных иммунной системой, *подавляя ее*: иммунная система перестает их вырабатывать. Более высокие дозы КФС могут быстрее истощить способности иммунной системы, а при низких дозах процесс может идти дольше.

ИИТ оказывается эффективной у 70-80% лиц с тяжелой гемофилией А, но может быть менее успешной у пациентов с легкой и среднетяжелой гемофилией А. Несмотря на то, что процесс лечения с помощью ИИТ у пациентов с гемофилией В проходит аналогично, реальный практический опыт в этом вопросе ограничен, и уровень успешности ниже.

Если лица с ингибиторной гемофилией не отвечают на ИИТ, то имеются другие лекарственные средства, такие как шунтирующие препараты и нефакторная заместительная терапия, которые действуют в обход ингибиторов и способствуют предотвращению кровотечений.

Элиминация (устранение) ингибиторов на сегодняшний день лучше всего достигается с помощью индукции иммунной толерантности (ИИТ).

из принципа 1.9 «Руководства ВФГ по лечению гемофилии» (3-е издание)

Важно, чтобы в план ведения пациента с ингибиторами включалась постоянная образовательная работа с лицами с гемофилией и ухаживающими за ними лицами, а также оказание им психосоциальной поддержки. Целесообразно, чтобы лечащие медработники, лица с гемофилией, ухаживающие лица и команда ЦЛГ поддерживали хорошую связь, взаимодействуя в рамках четко скоординированного плана медицинской помощи. Наблюдение и быстрое распознавание ингибиторов является важным элементом в предотвращении ингибиторов и удерживании их под контролем. Лечение ингибиторов и умение справляться с ними - это ключевые компоненты в комплексном лечении гемофилии.

Источник: Руководство ВФГ по лечению гемофилии. 3-е издание (2020 г.). С дополнительной информацией об ингибиторах можно ознакомиться в «Руководстве» по ссылке <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/>

1425 René Lévesque Boulevard West
Suite 1200, Montréal
Québec H3G 1T7
(г. Монреаль, Квебек)
КАНАДА
тел. (514) 875-7944
факс: (514) 875-8916
эл. почта: wfh@wfh.org
www.wfh.org

