**Гемофилия и онкология**

Поскольку ожидаемая продолжительность жизни у лиц с гемофилией значительно увеличивается, среди этой группы пациентов появляется больше возрастных заболеваний, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Рассмотрим при обзоре имеющихся данных о частоте и выживаемости рака у пациентов с гемофилией.   Частота онкологических заболеваний, не связанных с вирусом, по-видимому, выше при гемофилии, чем у населения в целом. Кроме того, пациенты с гемофилией раком были моложе на момент постановки диагноза. Что касается влияния гемофилии на прогноз рака, необходимы дальнейшие фундаментальные и крупномасштабные проспективные исследования.

**Предыстория**

Проблемы в лечении гемофилии меняются со временем. Ожидаемая продолжительность жизни у лиц с гемофилией увеличилась после введения концентратов факторов свертывания крови в 1970-х годах. Но осложнения, вызванные вирусом гепатита С или продуктами фактора свертывания крови, загрязненными вирусом иммунодефицита человека, привели к основной проблеме со здоровьем в 1980-х и 1990-х годах. По мере коммерциализации рекомбинантных факторов свертывания крови ожидаемая продолжительность жизни при гемофилии почти приближается к общей популяции. Однако клиницисты сталкиваются с новыми проблемами, в основном с возрастными заболеваниями. Пожилые люди с синдромом преклонного возраста подвержены риску развития сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и рак. Гемофилия - это наследственное нарушение свертываемости крови, возникающее в результате отсутствия или дефицита фактора свертывания крови. Вполне вероятно, что состояние гипокоагуляции, такое как у носителей гена гемофилии или гемофилии, оказывает защитное действие на образование тромбов, что ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний. И предполагаемая защита этих наследственных нарушений свертываемости крови от прогрессирования рака особенно интригует. Однако на сегодняшний день существует несколько когортных исследований с участием пациентов с гемофилией с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком, и риск этих двух возрастных сопутствующих заболеваний у пациентов с гемофилией часто оставляют на усмотрение врача. Кроме того, редкие исследования сосредоточены на том, как применяемая терапия концентратами факторов свертывания крови влияют на эти две сопутствующие патологии. Существует значительный интерес к сложному взаимодействию между склонностью к кровотечениям и возрастными заболеваниями среди пациентов с гемофилией.  Была оценена распространенность заболеваемости раком и выживаемости среди пациентов с гемофилией по сравнению с общей популяцией. Кроме того, была исследована связь между использованием препаратов факторов свертывания крови и двумя возрастными заболеваниями.

**Возникновение и выживание рака у пациентов с гемофилией**

Злокачественные новообразования, как и события, связанные с сердечно сосудистыми заболеваниями, в настоящее время становятся одной из важных причин заболеваемости и смертности среди пациентов гемофилией. В предыдущем десятилетии большинство отчетов были сосредоточены на эпидемиологии и исходах рака, передаваемого через кровь, в группе пациентов с гемофилией, поскольку среди них была высока частота HBV, HCV и ВИЧ-инфекции. В последние десятилетия некоторые модели на животных предполагают, что наследственные нарушения свертывания крови, такие как гемофилия, могут ингибировать метастазирование, но применение факторов свертывания крови, по-видимому, поддерживает метастазирование. Кроме того, клинические исследования показали влияние гемофилии на смертность, связанную с раком. Поскольку рекомбинантные факторы свертывания крови широко внедряются, врачи обращают внимание на злокачественные новообразования, не связанные с вирусом. Тем не менее, имеются ограниченные данные, посвященные эпидемиологии не связанных с вирусом злокачественных новообразований у пациентов гемофилией. В 2000 году Soucie и соавт. обнаружили, что рак, не связанный с ВИЧ или печенью, вызывает в 2,2 раза больше смертей, скорректированных со стандартным уровнем смертности. В 2009 году Miesbach W. и соавт. также обнаружили, что распространенность рака у пожилых пациентов с гемофилией была в четыре раза выше, чем в общей популяции соответствующего возраста, когда была исключена гепатоцеллюлярная карцинома. Однако Plug I и соавт. обнаружили, что при исключении гепатоцеллюрарной карциномы смертность, связанная со злокачественными новообразованиями, не увеличивалась среди пациентов с гемофилией. Напротив, Walker и др. сообщается, что среди ВИЧ-негативных пациентов с гемофилией в Канаде, после исключения рака печени и лимфомы, смертность от рака была меньше, чем ожидалось. Кроме того, в системном обзоре Miesbach и соавт., когда ВИЧ и карцинома были исключены, стандартная смертность снижается. Как правило, несоответствие распространенности и исхода рака может быть вызвано проведением в разные периоды, на что повлияло бы широкое внедрение концентратов факторов свертывания крови и современное комплексное лечение гемофилии. Важно отметить, что все эти исследования имеют недостаточный размер выборки и, следовательно, несут высокий риск ошибок 1 или 2 типа.

Был проведен популяционный анализ встречаемости и выживаемости рака у пациентов с гемофилией в период с 1997 по 2010 год. Данные когортного исследования показали, что распространенность рака среди гемофилии была выше, чем в общей популяции (нечетное отношение 2,42, 95% ДИ 1,74-3,35). После исключения пациентов с ВИЧ или ВГС-инфекцией все еще наблюдалась значительная разница между гемофилией и общей группой (нечетное отношение 1,66, 95% ДИ 1,06-2,59). Кроме того, интересно, что при гемофилии рак был диагностирован в гораздо более молодом возрасте. Вполне вероятно, что у пациентов с гемофилией должны быть другие причины прогрессирования рака. Частое облучение при диагностическом изображении и внутрисуставная терапия при гемофилии могут играть определенную роль, поскольку было задокументировано, что более высокое накопление радиации может увеличить возникновение и прогрессирование рака. Для подтверждения этой гипотезы все еще требуются дальнейшие проспективные наблюдательные испытания. Повторяющиеся кровотечения и хроническое воспаление из-за гемофилической артропатии были связаны с индукцией рака и метастазированиемю. Для пациентов с гемофилией это может быть одним из важных факторов, влияющих на прогрессирование рака, но прямая связь пока не доказана.

Кроме того, исследование показало, что при гемофилии было одинаковое время выживания с общей популяцией после приобретения рака. Дефицит фактора VIII и последующее снижение активации тромбина при гемофилии могут привести к снижению прогрессирования рака в нескольких исследованиях in vitro. В экспериментах на мышах Langer R. и соавт. доказали, что фактор свертывания VIII может усиливать метастазирование опухоли и снижаться прямым ингибитором тромбина. До сих пор неизвестно, может ли длительное лечение факторами свертывания крови усилить метастазы, индуцированные тромбином, или дозировка замены слишком мала, чтобы вызвать такой эффект при гемофилии. Было проведено дальнейшее исследование среднего количества использования фактора свертывания крови до и после постановки диагноза рака. Среди 33 пациентов с гемофилией А и раком 22 пациента нуждались в заместительной терапии до того, как был диагностирован рак. Остальные 11 пациентов не нуждались в заместительной терапии, и впоследствии им была начата заместительная терапия. При сравнении среднего количества фактора свертывания VIII у пациентов с гемофилией, использовавшихся до и после диагностики рака, и было обнаружено значительное увеличение потребления концентратов факторов свертывания крови. Вполне вероятно, что терапевтические хирургические процедуры, которые гарантируют массивное применение факторов свертывания крови, или любые осложнения кровотечения после химиотерапии, требующие применения терапии, способствуют увеличению спроса на концентраты факторов свертывания крови после диагностики рака.  Возникает вопрос: связана ли интенсивность использования факторов свертывания крови после того, как у пациентов с гемофилией появился рак, с прогнозом рака. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, приведет ли введение факторов свертывания крови к прогрессированию рака у пациентов-людей. Кроме того, необходимо большое когортное исследование, чтобы выяснить, приведет ли чрезмерное употребление факторов свертывания крови в большом количестве к тому, что отсутствие защиты от дефицита свертываемости крови при лечении рака может привести к прогрессированию рака.

**Выводы**

Все чаще сообщается об исследованиях сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом, у пациентов с гемофилией. На сегодняшний день существует мало крупномасштабных и проспективных исследований, посвященных эпидемиологии гемофилии с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком, и риск этих заболеваний старения у пациентов часто оставляют на усмотрение врача.  Частота возникновения рака, не связанного с вирусом, по-видимому, выше при гемофилии, чем у населения в целом. Кроме того, пациенты с гемофилией с раком были моложе на момент постановки диагноза. Что касается влияния гемофилии на прогноз рака, необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования.

Будьте здоровы!