Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г., Талако Т.М.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Kabaeva E., Tsvirko D., Talako T.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Приобретенная гемофилия: диагностика и лечение

Acquired Hemophilia: Diagnostics and Treatment

Резюме

Приобретенная гемофилия – редкая, но чрезвычайно опасная по клиническим проявлениям и их исходам ингибиторная геморрагическая коагулопатия. Непростыми задачами являются правильная оценка клинической ситуации, зачастую требующей экстренного принятия адекватных диагностических и терапевтических решений, лабораторная диагностика, базирующаяся на применении нерутинных лабораторных тестов количественного определения активности фактора свертывания крови VIII и его иммунного ингибитора, а также гемостатическая терапия с применением препаратов шунтирующего механизма действия и различным риском тромботических осложнений.

Статья содержит алгоритм ведения пациента с приобретенной гемофилией, клинической и лабораторной диагностики и мониторинга заболевания, персонифицированного подхода к ее гемостатической терапии с учетом индивидуального тромботического риска и профиля побочных эффектов имеющихся препаратов, а также аналогичного подхода к иммуносупрессивной терапии эрадикации иммунного ингибитора фактора свертывания крови VIII с учетом клинической ситуации и возраста пациента.

Статья имеет практико-ориентированный характер и предназначена для специалистов различного профиля.

Ключевые слова: приобретенная гемофилия, иммунный ингибитор фактора VIII, гемостатические препараты с шунтирующим механизмом действия, иммуносупрессивная терапия.

Abstract

Acquired hemophilia is a rare, but extremely dangerous inhibitory hemorrhagic coagulopathy in terms of clinical manifestations and their outcomes. The difficult tasks are correct evaluation of clinical situation, which often requires urgent diagnostic and therapeutic decisions, laboratory diagnostics based on the use of non-routine laboratory tests of the clotting factor VIII activity and its immune inhibitor, as well as hemostatic therapy with bypassing agents and assessment of the risk of thrombotic complications.

The article contains the algorithm for managing patients with acquired hemophilia, clinical and laboratory diagnostics and monitoring of the disease, personalized approach to hemostatic therapy, taking into account the individual thrombotic risk and the profile of side effects of available drugs, and to immunosuppressive therapy for eradication of the clotting factor VIII immune inhibitor, according to clinical situation and patient's age.

The article is practically-oriented and is intended for specialists of various profiles.

Keywords: acquired hemophilia, clotting factor VIII immune inhibitor, bypassing hemostatic agents, immunosuppressive therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

Приобретенная гемофилия (ПГ) – аутоиммунное заболевание, связанное с появлением аутоантител к факторам свертывания крови (ФСК) VIII, IX, X, XI (чаще выявляются аутоантитела к ФСК VIII и IX), проявляющиеся дефицитом указанных ФСК и тенденцией к кровоточивости.

По МКБ-10 данное состояние кодируется как D68.3 Геморрагические нарушения, обусловленные циркулирующими в крови антикоагулянтами. Повышение содержания: антитромбин, наличие антител к ФСК VIII, IX, X, XI.

Патофизиология ПГ

Антитела могут нарушать взаимодействие ФСК VIII с фосфолипидами или фактором Виллебранда, а также блокировать функцию комплекса факторов, активирующих ФСК VIII, X (факторы IX активированный, VIII, фосфолипиды). Возможно существование аутоантител к ФСК VIII, обладающих протеолитической активностью [5, 10].

Характеристика антител. Аутоантитела при ПГ обычно поликлональные и относятся преимущественно к IgG4-субтипу. Антитела специфичны к эпитопам в домене A2 тяжелой цепи молекулы ФСК VIII или C2-домене легкой цепи (реже в A3-домене) [10].

Имеются различия между антителами при ПГ и наследственной гемофилии, но неясно, как это влияет на клинические проявления заболевания. Аутоантитела при ПГ обычно специфичны к эпитопу C2, не полностью блокируют активность ФСК VIII, и кинетика инактивации не имеет линейного характера. Антитела при наследственной гемофилии, как правило, специфичны к эпитопам A2- и C2-доменов и полностью нейтрализуют ФСК VIII [5, 10].

Низкий титр циркулирующих антител к ФСК VIII, не обладающих ингибирующей активностью, обычно относящихся к субтипам IgG1 или IgG2 и специфичных к C2-домену, может быть обнаружен у 20% в общей популяции [16].

Эпидемиология ПГ

Заболеваемость ПГ в общей популяции составляет 1–2 случая на 1 млн в год. Экстремально редко ПГ встречается в детском возрасте, заболеваемость составляет 0,045 случая на 1 млн в год (0–16 лет). Небольшой пик приходится на возраст 20–30 лет, главный пик заболеваемости приходится на возраст старше 65 лет с последующим резким повышением показателя [1–4, 7, 11]. В возрасте 85 лет заболеваемость составляет 15 случаев на 1 млн в год. Половых различий заболеваемости нет, за исключением возрастной категории 20–30 лет, в которой преобладают женщины в послеродовом периоде.

Около половины случаев ПГ являются идиопатическими. Среди остальных случаев 10–15% составляет ПГ в послеродовом периоде.

Остальные случаи ПГ ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями (20%), солидными опухолями и гемобластозами (15%), воспалительными процессами, кожными заболеваниями, инфекциями (гепатит В и С) и побочными реакциями на прием медикаментов [4, 22].

Определить случай ПГ как лекарственно-индуцированный сложно, так как в большинстве случаев это пожилые пациенты, которые принимают множество медикаментов одновременно. Описано более 40 случаев лекарственно-индуцированных ПГ [23]. В перечень лекарственных препаратов с доказанной этиологической ролью в возникновении ПГ входят пенициллин, сульфаниламиды, фенитоин, интерферон и флурабин [23, 24].

Клинические проявления и лабораторная диагностика ПГ

Отличительные особенности клиники ПГ [1, 2, 5, 17]. Для ПГ в отличие от ингибиторной формы наследственной гемофилии характерно отсутствие корреляции между титром ингибитора и определяемым остаточным уровнем ФСК VIII. Характерно также отсутствие корреляции между определяемым остаточным уровнем ФСК VIII и тяжестью кровоточивости (тяжелые спонтанные кровотечения наблюдаются при уровне ФСК VIII >5%, чего не бывает при наследственной гемофилии).

В отличие от наследственной гемофилии гемартрозы крайне редки при ПГ, а обширные гематомы, в том числе ретроперитонеальные, встречаются часто.

Когда следует заподозрить наличие ПГ:

- при необъяснимом изолированном удлинении активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ);
- при продолжении кровоточивости после отмены антикоагулянтной и антиагрегантной терапии;
- при появлении кровоточивости в послеродовом периоде (иммунный ингибитор может появляться во время беременности, сразу или через 1–12 месяцев после родов) [1, 2, 7]; летальность от кровотечений составляет от 3 до 10%; в 60% – спонтанное исчезновение ингибитора на сроках от нескольких месяцев (при <5 БЕ/мл) до 10 и более лет (при >5 БЕ/мл); медиана персистенции ингибитора – 30 месяцев [2, 5, 10, 16];
- при появлении обширных экхимозов и подкожных гематом у пожилых пациентов в отсутствие других дефектов гемостаза (тромбоцитопении, лекарственно-индуцированной тромбоцитопатии и др.) [9].

Тяжесть геморрагических проявлений при ПГ различной этиологии вариабельна: фатальные кровотечения встречаются с частотой до 20% (в основном у пожилых пациентов), незначительная кровоточивость и синяковость, не требующие гемостатического лечения, встречаются с частотой до 30% [12, 22].

Лабораторная диагностика ПГ

Для ПГ характерны следующие лабораторные гемостазиологические критерии [2, 3, 5]:

- изолированное удлинение АЧТВ в гемостазиограмме (при наличии ингибитора к ФСК VIII и IX);

- наличие иммунного ингибитора ФСК VIII; тестирование на ингибиторную активность должно выполняться стандартным методом Bethesda или этим методом в модификации Nijmegen; одна единица Bethesda (БЕ/мл) соответствует уровню ингибитора в плазме пациента, который приводит к 50%-му снижению активности ФСК VIII в смеси равных объемов плазмы донора и пациента после 2 ч инкубации при 37 °С;
- минимальный клинически значимый уровень ингибиторной активности составляет 0,5–0,6 БЕ/мл; высокий титр антител определяется уровнем ингибиторной активности >5,0 БЕ/мл.

Любые патологические изменения АЧТВ в сочетании с нормальным показателем протромбинового времени (ПВ) не следует списывать на лабораторную ошибку, поскольку такой результат может указывать на коагуляционные расстройства, способные привести к фатальному кровотечению. Присутствие ингибитора любого типа доказывается невозможностью нормализовать удлиненное ПВ и АЧТВ добавлением нормальной плазмы. Специфический ингибитор постепенно инактивирует соответствующий ФСК, тормозя свертывание только в тех тестах, где этот фактор участвует. Этот эффект сохраняется при разведении. Неспецифические ингибиторы в малом разведении блокируют многие реакции свертывания и вызывают немедленное удлинение ПВ и АЧТВ. Их действие преодолевается разведением плазмы либо добавлением фосфолипидов или изменением их типа. В случае отсутствия возможности лабораторной диагностики уровня (активности) ФСК и/или ингибиторов к ним, показано проведение тестов со смешиванием. Теоретически в каждой лаборатории есть протокол проведения коагуляционных тестов со смешиванием, при которых сыворотку крови пациента смешивают с сывороткой нормального контроля и затем инкубируют в течение 1–2 ч при повышенной температуре. АЧТВ определяют дважды – до и после инкубации.

Возможны 3 результата исследования:

1. АЧТВ смеси находится в пределах нормы непосредственно после смешивания и инкубации. Такой результат свидетельствует о том, что патологический показатель АЧТВ пациента связан с дефицитом ФСК VIII, IX, XI, XII или прекалликреина (контрольная сыворотка служит донором недостающих факторов). Далее выполняют количественное определение каждого из факторов в отдельности.
2. АЧТВ увеличивается сразу после смешивания и остается удлиненным после инкубации. Такой результат свидетельствует о наличии ингибитора коагуляции в сыворотке пациента. Наиболее распространенным является волчаночный антикоагулянт (ВА), в связи с чем необходимо провести специальный анализ для этого ингибитора.

Наличие ВА вызывает увеличение АЧТВ, но парадоксально проявляется тромбозами, а не кровотечениями, в связи с чем в периоперационном периоде может потребоваться антикоагулянтная терапия.

3. АЧТВ смеси изначально в норме (или значительно меньше, чем АЧТВ пациента), после инкубации – увеличивается. Такой результат свидетельствует о наличии ингибитора к факторам внутреннего пути свертывания (VIII, IX, XI, XII). В этом случае показано проведение анализа активности этих факторов, и в случае ее снижения – анализ

ингибитора ФСК VIII. При этом чем выше содержание ингибитора, тем выше риск тяжелого кровотечения. Каждая единица Бетезда соответствует снижению активности фактора VIII на 50% (т. е. при уровне ингибитора 3 БЕ/мл активность ФСК VIII составляет лишь 12,5%).

Алгоритм терапии ПГ

Общая стратегия терапии ПГ включает следующее:

- необходимо исключение травматичных процедур, которые могут быть причиной ятрогенных кровотечений, выполнение венепункций с минимальной травматизацией [3];
 - отказ от травматичных процедур и хирургических вмешательств до эрадикации ингибитора (уровень дефицитного ФСК, как правило, нормализуется через 3–6 недель после начала иммуносупрессивной терапии) [1, 2, 7–10];
 - активное лечение тяжелых кровотечений с использованием гемостатических препаратов с шунтирующим механизмом действия; гемостатическое обеспечение urgentных процедур и хирургических вмешательств препаратами с шунтирующим механизмом действия [6];
 - максимально раннее начало терапии эрадикации ингибитора [7, 18].
- Определение показаний к гемостатической терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия:
- обширные экхимозы и подкожные гематомы требуют тщательного наблюдения, особенно если они присутствуют в течение длительного времени (оценка вероятности продолжающегося кровотечения);
 - у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания и факторы риска тромбозов, необходимо максимально тщательно оценивать показания и противопоказания к назначению препаратов с шунтирующим механизмом действия;
 - клиническое наблюдение и мониторинг уровня гемоглобина позволяют получить более значимые признаки продолжающегося кровотечения, чем визуализирующие инструментальные методы обследования.

Лечение тяжелых кровотечений

Гемостатическая терапия препаратами с шунтирующим механизмом действия проводится с учетом необходимости минимизации риска тромбоэмболических осложнений:

- для пожилых пациентов с высоким тромботическим риском предпочтителен комплексный концентрат неактивированного протромбинового комплекса: фактор свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации в дозе 20–30 МЕ/кг (не более 3000 МЕ на введение) внутривенно (раствор 25 МЕ/мл) со скоростью 1–3 мл/мин до остановки кровотечения (при отсутствии эффекта – повтор в той же дозе через 20 минут);
- для молодых пациентов с минимальным тромботическим риском – концентрат активированного протромбинового комплекса: антиингибиторный коагулянтный комплекс (фейба) в дозе 50–100 МЕ/кг 2–3 раза в сутки (до 200 МЕ/кг в сутки);
- у молодых пациентов с минимальным тромботическим риском возможно применение рекомбинантного препарата активированного

ФСК VII (эптаког альфа активированный: рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa (новосэвен) в дозе 30–90 мкг/кг каждые 15–30–120 минут до остановки кровотечения.

Применение антифибринолитических агентов

Отсутствуют опубликованные данные об опыте безопасного сочетанного применения антифибринолитических препаратов с концентратами неактивированного протромбинового комплекса. Не рекомендуется сочетанное применение антифибринолитических препаратов с концентратами активированного протромбинового комплекса в связи с возможным увеличением тромботического риска и отсутствием опубликованных данных об опыте безопасного применения.

Терапия эрадикации ингибитора

Эрадикация иммунного ингибитора проводится с помощью иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [16, 18–20]. Целесообразно максимально раннее начало терапии эрадикации ингибитора для уменьшения опасности развития тяжелых кровотечений. ИСТ должна быть рекомендована всем пациентам с приобретенной гемофилией. Выбор схемы ИСТ зависит от активности ФСК и титра ингибитора.

Терапия первой линии (для пожилых пациентов без выраженной кровоточивости) [3, 18]:

- при активности ФСК $>1\%$ и титра ингибитора ≤ 20 БЕ/мл – преднизолон в дозе 1,0 мг/кг/сут перорально в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы;
- при активности ФСК $<1\%$ и титра ингибитора >20 БЕ/мл – преднизолон в дозе 1,0 мг/кг/сут перорально в течение 4–6 недель с постепенным снижением дозы в сочетании с циклофосфамидом 1,5–2,0 мг/кг/сут (для пожилых пациентов доза снижается до 1,0 мг/кг/сут) и/или ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия позволяет достигнуть ремиссии быстрее, чем монотерапия.

Терапия второй линии проводится при наличии противопоказаний или неэффективности терапии первой линии, а также у молодых пациентов (противопоказано применение цитостатических препаратов в связи с их лейкозогенным эффектом) и при наличии выраженной кровоточивости [19, 20]:

- ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю № 4 в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном;
- микофенолата мофетил в дозе 1,0 г/сут в течение 1 недели, далее по 2,0 г/сут до восстановления показателей коагулограммы.

В случае отсутствия вышеуказанных лекарственных средств может быть использован внутривенный иммуноглобулин человека нормальный (с минимальным содержанием иммуноглобулина А – не более 0,2 мг/мл) в дозе 2,5–5,0 г однократно, затем в дозе 0,4–0,5 г/кг в сутки в течение 4–8 дней. Препарат предпочтителен у пациенток в послеродовом периоде, а также для пациентов, для которых нежелателен глубокий иммунодефицит.

Эффективность терапии и наблюдение

Пациенты, получившие эффективную гемостатическую терапию первого эпизода тяжелого кровотечения и терапию эрадикации ингибитора, в последующем, как правило, выходят в длительную ремиссию. Вероятность рецидива достигает 15–20%. Рецидив может возникнуть в течение нескольких месяцев и лет после дебюта заболевания.

Пациенты в полной ремиссии подлежат амбулаторному наблюдению врачом-гематологом с клинико-лабораторным мониторингом каждые 1–2 месяца (коагулограмма, активность дефицитного ФСК и ингибитора к нему) в течение не менее 6 месяцев. Летальность от геморрагических осложнений составляет 7–21% [12, 22].

Клинический случай № 1

Пациентка К., 28 лет. Диагноз: послеродовой период 3 недели, коагулопатия неуточненного генеза. Переведена в гематологическое отделение из хирургического отделения учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», куда была направлена из роддома в связи с нагноившейся гематомой ягодичной области после внутримышечных инъекций препарата железа. Жалобы на появление обширных подкожных кровоизлияний и гематом в местах инъекций и сдавления. При объективном осмотре выявлены массивные гематомы в ягодичной области.

В отделении хирургии пациентке была выполнена серия коагулограмм (30.05.2018 г., 01.06.2018 г., 03.06.2018 г.), в которых выявлено резкое удлинение показателя АЧТВ (до 124 сек.), вплоть до невозможности его определения.

В отделении гематологии в общем анализе крови (ОАК) от 04.06.2018 г. присутствовала нормохромная анемия (эритроциты – $2,26 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 70 г/л, содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH) – 31 пг, гематокрит – 22%), ретикулоцитоз – 4,8%, лейкоцитарная формула без изменений.

В общем анализе мочи (ОАМ) от 04.06.2018 г. обнаружено снижение плотности (удельный вес – 1,005), следы белка (0,65 г/л), лейкоцитурия (20–30 лейкоцитов в поле зрения), эритроцитурия (15–20 эритроцитов в поле зрения), бактериурия (+++).

В коагулограмме от 04.06.2018 г. выявлено удлинение АЧТВ до 84 секунд.

В гемостазиограмме от 05.06.2018 г.: активность ФСК VIII – 2% (норма 50–150%), ФСК IX – 108% (50–150%); фактор Виллебранда – 185% (50–150%), ФСК V – 107% (70–120%), ингибитор к ФСК VIII – 7,0 БЕ/мл.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов 02.07.2018 г. не выявило значимых нарушений: агрегация с адреналином – 48% (норма 45–80%), с коллагеном – 64% (норма 50–80%), с аденозиндифосфатом – 58% (норма 50–80%), с ристомисином – 61% (норма 50–80%).

Таким образом, было выявлено резкое снижение ФСК VIII и наличие ингибитора к нему.

Пациентке после дообследования с учетом клинических проявлений был выставлен диагноз: приобретенная гемофилия, обусловленная дефицитом ФСК VIII, впервые выявленная; геморрагический синдром гематомного типа. Анемия легкой степени (постгеморрагическая).

Проведенное лечение: с момента поступления с учетом наличия массивных гематом в ягодичной области было начато введение концентрата активированного протромбинового комплекса (фейба) в дозе 50 МЕ/кг каждые 8–12 часов в течение 2 дней, далее проведена трансфузия свежзамороженной плазмы ежедневно № 4. На фоне терапии к 12.06.2018 г. гематомы регрессировали, свежих геморрагий не появилось.

Терапия эрадикации ингибитора глюкокортикостероидами проводилась согласно клиническому протоколу «Диагностика, лечение и профилактика пациентов с гемофилией А и гемофилией В» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 30 от 17.04.2017 г.): преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально в течение 4 недель с постепенным снижением дозы до полной отмены.

Лабораторная динамика активности ФСК VIII и наличия ингибитора к нему: от 12.06.2018 г. – <1,0% и 2,0 БЕ/мл; от 09.07.2018 г. – 5,6% и 1,7 БЕ/мл; от 29.07.2018 г. (после выписки из стационара) – 11% и 1,1 БЕ/мл. Уровень эритроцитов ($3,32 \times 10^9/\text{л}$) и концентрация гемоглобина (103 г/л) увеличились. В анализе мочи исчезли эритроциты и лейкоциты. Амбулаторно отмечена нормализация показателей коагулограммы: АЧТВ составило 38,5 секунды, R-АЧТВ – 1,3.

Отдаленные результаты: геморрагический синдром практически купирован. Активность ФСК VIII от 29.08.2018 г. – 9%. От дальнейшего наблюдения и лечения пациентка отказалась.

Клинический случай № 2

Пациент К., 55 лет. Считает себя больным около 3 месяцев, когда стали беспокоить слабость, утомляемость, подъемы температуры до 38 °С, потеря веса, спонтанные синяки, гематомы. При обследовании в отделении гастроэнтерологии выявлены изменения в ОАК (панцитопения). Направлен для дообследования в консультативный кабинет гематолога учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска.

Объективно: кожные покровы естественной окраски, экхимозы в местах инъекций. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 6–8 см, селезенка на 3–4 см ниже пупочной линии, безболезненна.

В ОАК от 06.04.2017 г. выявлена нормохромная анемия (гемоглобин – 83 г/л), ретикулоцитоз – 4,8%, абсолютный лимфоцитоз ($23,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($86 \times 10^9/\text{л}$).

В коагулограмме от 07.04.2017 г.: АЧТВ – 147,4 секунды, R-АЧТВ – 4,91; протромбиновое время по Квику – 66%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,25, фибриноген – 3,05 г/л, тромбиновое время (ТВ) – 15 секунд, Д-димер – 82 525 нг/мл (норма 0–243 нг/мл), ФСК VIII – 2%, ингибитор к ФСК VIII – 3,6 БЕ/мл, ФСК IX – 6%, ингибитор к ФСК IX – 7,2 БЕ/мл, ФСК XII – 24%.

В миелограмме от 07.04.2017 г.: лимфоциты – 70%, сумма нейтрофильных элементов – 8,5%, сумма клеток эритропоэза – 20%. При выполнении исследования костного мозга методом проточной цитофлуориметрии (иммунофенотипирование) 07.04.2017 г.: в образце костного мозга было выявлено 80% клональных клеток В-лимфоидного ряда

от региона лимфоцитов с фенотипом CD19к+, FMC7-, CD23+, CD5+/-, CD20-, CD43+, CD38+/-, CD10-, CD35-, CD79b-, CD11c-, CD25-, CD24+, CD200+, ROR1+, что характерно для хронического лимфолейкоза (ХЛЛ).

В биохимическом анализе крови от 07.04.2017 г.: общий белок – 80 г/л, глюкоза – 11,6 ммоль/л, ферритин – 27 383 нг/мл, аланинаминотрансфераза – 69 ЕД/л, аспарагинаминотрансфераза – 95 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 980 Ед/л, общий билирубин – 20,3 ммоль/л, гаптоглобин – 0,2 мг/дл, свободный гемоглобин – 1,2 г/л.

С учетом результатов дообследования пациенту был выставлен диагноз: хронический лимфолейкоз, стадия С (по Binet), гепатоспленомегалия, вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения; вторичная коагулопатия с наличием иммунных ингибиторов к ФСК VIII (3,6 БЕ/мл) и ФСК IX (7,2 БЕ/мл).

Проведенное лечение: химиотерапия (ПХТ) по схеме COP: циклофосфамид – 2 мг/кг/сут в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в 1-й день, метилпреднизолон – 64 мг/сут в течение 5 дней с повтором курса ПХТ через каждые 28–30 дней.

Лабораторная динамика: через 30 дней после 1-го проведенного курса COP перед выполнением 2-го курса ПХТ в гемостазиограмме АЧТВ – 76,3 сек., R-АЧТВ – 2,9, протромбиновое время по Квику – 68,0%, МНО – 1,19; фибриноген – 3,95 г/л, ТВ – 15 сек., Д-димер – 34 674 нг/мл, активность ФСК VIII – 35 %, ингибитор к ФСК VIII – 1,6 БЕ/мл, ФСК IX – 18%, ингибитор к ФСК IX – 3,2 БЕ/мл, ФСК XII – 42%. В ОАК абсолютное количество лимфоцитов составило $12,0 \times 10^9/\text{л}$, содержание гемоглобина – 92 г/л, тромбоцитов – $70 \times 10^9/\text{л}$.

Через 56 дней от 1-го курса ПХТ в гемостазиограмме АЧТВ – 39,9 сек., R-АЧТВ – 1,2; протромбиновое время по Квику – 82,0%, МНО – 1,09, фибриноген – 4,95 г/л, ТВ – 15 сек., Д-димер – 2564 нг/мл, активность ФСК VIII – 58%, ингибитор к ФСК VIII – <0,6 БЕ/мл, активность ФСК IX – 61%, ингибитор к ФСК IX – <0,6 БЕ/мл, активность ФСК XII – 74%. В ОАК лимфоциты снизились до $8,8 \times 10^9/\text{л}$, отмечен рост гемоглобина до 102 г/л и тромбоцитов до $117 \times 10^9/\text{л}$.

Показатели гемостазиограммы нормализовались к концу 2-го месяца от начала лечения основного заболевания (ХЛЛ).

Отдаленные результаты: в дальнейшем пациент регулярно проходил лечение ХЛЛ по различным схемам ПХТ с применением циклофосфана, винкристина, ритуксимаба, бендамустина. Имел место хороший ответ на лечение, была достигнута клинко-гематологическая ремиссия ХЛЛ к концу 1-го года от начала лечения. Показатели коагулограммы стабилизировались, гемолиз не возобновлялся.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приобретенная гемофилия – редкая ингибиторная геморрагическая коагулопатия с высокой вероятностью жизнеугрожающих и смертельных кровотечений, требующая оперативного принятия диагностических и терапевтических решений. Диагностика и мониторинг заболевания базируются на правильной оценке клинической ситуации, в том числе характера, тяжести и динамики геморрагических проявлений, выявлении дефицита активности ф. VIII, обнаружении и количественной оценке его иммунного ингибитора, контроле этих показателей

в динамике лечения. Тактика терапии подразумевает исключение травмирующих манипуляций и оперативных вмешательств до нормализации гемостаза либо их выполнение под гемостатическим прикрытием препаратами с шунтирующим механизмом действия, обоснованный подход к определению показаний к назначению этих препаратов, базирующийся на оценке тяжести и динамики геморрагических проявлений, индивидуальном тромботическом риске пациента и профиле побочных эффектов имеющихся препаратов, а также максимально раннее начало терапии эрадикации ингибитора с персонализацией выбора средств иммуносупрессии с учетом характера клинической ситуации, возраста пациента и побочных эффектов препаратов.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Д.Г. Цвирко; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка – Е.Н. Кабаева; написание текста, редактирование – Т.М. Талаго.

Authors' contribution: research concept and design, editing – D.G. Tsvirko; concept and design of the study, collection of material, processing – E.N. Kabaeva; text writing, editing – T.M. Talako.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prasolov N.V., Bulanov A.Yu., Shulutko E.M., Orel E.B. (2015) Priobretennaya gemofiliya A u pozhilykh patsientov. *Klinicheskaya gerontologiya*, vol. 21, no 9–10, pp. 16–24.
2. Chernov V.M. (2009) Ingibitornaya gemofiliya: skринing, diagnostika, lechenie. *Voprosy gematologii/онкологии i immunopatologii v pediatrii*, vol. 8, no 3, pp. 33–39.
3. Baudo F., Collins P., Huth-Kühne A. (2021) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, vol. 120, no 1, pp. 39–46. doi:10.1182/blood-2012-02-408930
4. Dentale N., Fulgaro C., Guerra L. (1997) Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. *Blood*, vol. 90, no 8, pp. 3233–3234.
5. Franchini M., Mannucci P.M. (2013) Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost*, vol. 110, no 6, pp. 1114–1120.
6. Giangrande P. (2012) Acquired hemophilia. *Treatment of Haemophilia*, vol. 38, pp. 1–6. Published by the World Federation of Hemophilia (WFH) 2005, revised 2012.
7. Janbain M., Leissinger C.A., Kruse-Jares R. (2015) Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *J Blood Med*, vol. 6, pp. 143–50.
8. Saito M., Kanaya M., Izumiya K. (2016) Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *International journal of general medicine*, vol. 9, pp. 393–399.
9. Wootla B., Mahendra A., Dimitrov J. (2009) Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters*, vol. 583, no 15, pp. 2565–2572. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.07.009.004
10. Franchini M., Gandini G. (2005) Acquired Hemophilia A: A Concise Review. *Am J Hematol*, vol. 80, pp. 55–63.
11. Collins P., Macartney N., Davies R. (2004) A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*, vol. 124, no 1, pp. 86–90.
12. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P. (2007) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Blood*, vol. 109, no 5, pp. 1870–1877.
13. Sumner M.J., Geldziler B.D., Pedersen M., Seremetis S. (2007) Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVIII: a critical appraisal. *Haemophilia*, vol. 13, no 5, pp. 451–461.
14. Sallah S. (2004) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*, vol. 10, no 2, pp. 169–173.
15. Sakurai Y., Takeda T. (2014) Acquired Hemophilia A: A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder. *J Immunol Res*, vol. 2014, Article ID 320674. Available at: <https://doi.org/10.1155/2014/320674>
16. Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P. (2009) International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*, vol. 94, no 4, pp. 566–575.
17. Tufano A., Coppola A., Guide A. (2010) Acquired hemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res*, vol. 2010, Article ID 927503, doi: 10.1155/2010/927503
18. Baudo F., Collins P., Huth-Kühne A. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, vol. 120, no 1, pp. 39–46.
19. Sperr W.R., Lechner K., Pabinger I. (2007) Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*, vol. 92, no 1, pp. 66–71.
20. Franchini M. (2007) Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 63, no 1, pp. 47–52.
21. Franchini M., Capra F., Nicolini N. (2007) Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*, vol. 13, no 4, pp. 55–61.
22. Tanaka I., Amano K., Taki M. (2008) A 3-year consecutive survey on current status of acquired inhibitors against coagulation factors in Japan: analysis of prognostic factors. *Jpn J Thromb Hemost*, vol. 19, no 1, pp. 140–153.

Подана/Submitted: 09.09.2021

Принята/Accepted: 12.09.2021

Контакты/Contacts: kate_kabaeva@mail.ru