

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Суренков Алексей Алексеевич

**Клинико-лабораторная характеристика и
алгоритм диагностики приобретенной гемофилии А**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук Зозуля Надежда Ивановна
кандидат медицинских наук Двирнык Валентина Николаевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Этиопатогенез приобретенной гемофилии	12
1.2 Эпидемиология заболевания.....	18
1.3 Клиническая картина заболевания	21
1.4 Диагностика приобретенной гемофилии.....	23
1.5 Дифференциальная диагностика	31
1.6 Лечение приобретенной гемофилии	35
1.7 Приобретенная гемофилия, ассоциированная с беременностью	43
1.8 Прогноз и исходы заболевания.....	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Основные положения и характеристика пациентов.....	48
2.2 Ключевые термины и понятия.....	52
2.3 Клинико-лабораторное обследование пациентов.....	55
2.5 Методы проведения лабораторных исследований	57
2.5.1 Коагулологические методы исследования гемостаза.....	57
2.5.2 Хемилюминесцентные методы исследования гемостаза.....	60
2.6 Статистическая обработка результатов	61
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
3.1 Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения больных с приобретенной гемофилией.....	63
3.2 Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с приобретенной гемофилией	73

3.3 Анализ факторов, влияющих на достижение ремиссии заболевания	80
3.4 Диагностические возможности лабораторий субъектов Российской Федерации по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза и контроля терапии приобретенной гемофилии	85
3.5 Применение коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии	89
3.6 Клинические случаи	95
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ А	137
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Приобретенная гемофилия А – это орфанное нарушение плазменного гемостаза, которое возникает в результате образования ингибирующих аутоантител к фактору свертывания крови VIII (FVIII). Заболеваемость составляет 1-2 случая на 1 миллион населения в год и имеет тенденцию к росту [29]. Несмотря на активное изучение и исследование приобретенной гемофилии в последние годы, патогенетические механизмы развития заболевания остаются до конца неизученными, а в качестве возможных этиологических факторов рассматриваются различные сопутствующие состояния иммунной и неиммунной природы [21].

Согласно данным литературных источников, недостаточная информированность врачей о клинических характеристиках и особенностях течения приобретенной гемофилии является распространенной причиной несвоевременной верификации диагноза, что закономерно ведет к отсроченному началу лечения и повышает вероятность возникновения жизнеугрожающих кровотечений [154, 17].

Лабораторная диагностика заключается в выполнении расширенного коагулологического обследования, требующего не только наличия специализированного оборудования и реагентов для оценки системы гемостаза, но и навыка количественного определения ингибиторов свертывания крови с правильной интерпретацией результатов исследования [139]. Поэтому квалифицированная диагностика приобретенной гемофилии часто бывает затруднена, а в отдельных лабораториях полностью недоступна.

Следует отметить, что на сегодняшний день отсутствуют стандартизованные протоколы лечения приобретенной гемофилии, а имеющиеся в литературных источниках данные противоречивы [76, 81]. Выбор оптимальной гемостатической и эрадикационной терапии требует индивидуального подхода в каждом конкретном клиническом случае.

Прогноз приобретенной гемофилии относительно благоприятный, около 70% пациентов достигают полной ремиссии заболевания [125]. Несмотря на это, летальность по данным мировых литературных источников варьируется в диапазоне от 6,7% до 38%, а рецидивы возникают в 15-25% случаев, что является основанием для более детального изучения заболевания и разработки актуальных диагностических и терапевтических алгоритмов [51].

Таким образом, в связи с редкостью заболевания, особенностью клинического течения, диагностики и лечения определены следующие актуальные проблемы: 1) недостаточная изученность заболевания и низкая информированность врачей; 2) отсроченная диагностика и высокий риск фатальных кровотечений; 3) отсутствие стандартизованных подходов к диагностике и лечению; 4) высокие риски рецидива заболевания и летального исхода.

Данная диссертационная работа посвящена изучению клинико-лабораторных характеристик пациентов с приобретенной гемофилией и оптимизации стратегии диагностики заболевания, что позволит внести свой вклад в решение актуальных проблем и разработку практических рекомендаций.

Степень разработанности темы исследования

На протяжении последних 15 лет наблюдается увеличение числа научных работ, посвященных приобретенной гемофилии, что демонстрирует повышенный интерес мирового научного сообщества к данной проблеме.

Несмотря на это, на сегодняшний день представлено ограниченное количество национальных регистров больных с приобретенной гемофилией, что определяет потребность в проведении международных многоцентровых клинических исследований, которые бы позволили расширить представления о диагностике и лечении орфанных нарушений гемостаза в разных странах.

В отечественной литературе представлены только единичные публикации, посвященные описанию отдельных клинических случаев приобретенной

гемофилии, что диктует целесообразность проведения когортных исследований в российской популяции больных.

Цель исследования – представить клинико-лабораторную характеристику пациентов с приобретенной гемофилией А в российской популяции и разработать алгоритм скрининговой диагностики.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику и выполнить сравнительный анализ клинико-лабораторных данных больных приобретенной гемофилией в дебюте заболевания и при проводимой терапии;
2. Установить наиболее информативные прогностические факторы, влияющие на достижение ремиссии заболевания;
3. Определить диагностические возможности лабораторий субъектов Российской Федерации (РФ) по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза;
4. Изучить эффективность коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии. На основании полученных данных разработать алгоритм скрининговой диагностики.

Научная новизна исследования

Впервые представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с приобретенной гемофилией в российской популяции, определены группы риска по развитию заболевания.

Впервые установлено влияние клинических и лабораторных факторов на достижение ремиссии заболевания. Продемонстрирован уникальный в РФ опыт диагностики и лечения приобретенной гемофилии.

Впервые представлены диагностические возможности коагулологических разделов лабораторий «якорных» медицинских организаций субъектов РФ по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза.

Впервые продемонстрирована возможность применения индекса циркулирующего антикоагулянта (ИЦА) для диагностики приобретенной гемофилии. Определено пороговое значение, позволяющее дифференцировать специфический и неспецифический ингибиторы свертывания крови.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе исследования результаты дополняют мировые данные по диагностике и лечению приобретенной гемофилии, а также расширяют представления и повышают информированность врачей о редком заболевании.

Практическая значимость работы заключается в определении ключевых клинических и лабораторных паттернов, позволяющих своевременно диагностировать приобретенную гемофилию и определять тактику ведения пациентов. Разработан алгоритм диагностики приобретенной гемофилии, который позволяет в условиях ограниченных диагностических возможностей лабораторий регионов осуществлять дифференциальную диагностику заболевания.

Методология и методы исследования

По теме исследования проанализирован большой объем научной литературы, включающий отечественные и зарубежные источники. Создана электронная база данных пациентов с верифицированным диагнозом приобретенной гемофилии, включающая: демографические, анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных обследований в дебюте заболевания и при проводимой терапии.

На первом этапе исследования пациентам проводили первичное клинико-лабораторное обследование для оценки геморрагического синдрома и выявления нарушений плазменного гемостаза. На втором этапе выполняли динамический

клинико-лабораторный мониторинг с целью контроля проводимого лечения. На третьем этапе оценивали диагностические возможности лабораторий субъектов РФ по выполнению исследований, необходимых для установления диагноза. На четвертом этапе были сформированы группы сравнения для выполнения коррекционных проб и разработки скринингового алгоритма диагностики приобретенной гемофилии. На пятом этапе был проведен комплексный статистический анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинический фенотип приобретенной гемофилии в большей степени определяется титром ингибиторов FVIII.
2. Верификация диагноза в период ≤ 6 недель после возникновения первых клинических проявлений, титр ингибиторов $FVIII \leq 20$ БЕ и легкий геморрагический синдром ассоциированы с большей вероятностью достижения ремиссии заболевания.
3. Лаборатории «якорных» медицинских организаций субъектов РФ не осуществляют диагностику приобретенной гемофилии в полном объеме, что демонстрирует потребность в оптимизации диагностики заболевания.
4. Выполнение коррекционных проб с использованием ИЦА является полезным и доступным лабораторным инструментом в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на изучении достаточного объема научной зарубежной и отечественной литературы, большом количестве включенных в исследование пациентов с орфанным заболеванием ($n = 76$), значимом количестве проведенных лабораторных исследований, что позволило выполнить многоступенчатую статистическую обработку полученных данных. Все

научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы последовательно аргументированы и логически обоснованы.

Результаты работы и ее основные положения были доложены и обсуждены на следующих конференциях, конгрессах и форумах:

1. Устный доклад «Особенности лабораторной диагностики гемофилии и других коагулопатий» на международной конференции, проходящей под эгидой Всемирной федерации гемофилии, «Диагностика, лечение гемофилии и других редких коагулопатий» (г. Душанбе, 8-9 ноября 2022 г.);

2. Устный доклад «Редкая приобретенная коагулопатия с жизнеугрожающим геморрагическим синдромом» на научно-практической конференции «Гемостазиология: актуальные вопросы» (г. Москва, 13 декабря 2023 г.);

3. Устный доклад «Приобретенная гемофилия: редкая причина послеродового кровотечения» на «VII Конгрессе гематологов России и IV Конгрессе трансфузиологов России» (г. Москва, 11-13 апреля 2024 г.);

4. Постерный доклад «Анализ возможностей лабораторий субъектов Российской Федерации в диагностике приобретенной гемофилии» на «VII Конгрессе гематологов России и IV Конгрессе трансфузиологов России» (г. Москва, 11-13 апреля 2024 г.);

5. Устный доклад «Принципы диагностики и тактика ведения пациентов с приобретенной гемофилией» на научно-образовательном форуме «Современная лабораторная медицина: эффективность, доступность, качество» (г. Казань, 26 апреля 2024 г.).

6. Устный доклад «Приобретенная гемофилия на фоне беременности» на XI Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 1-3 октября 2025 г.).

7. Устный доклад «Приобретенная гемофилия: возможности диагностики» на III научно-практической конференции «Диагностика и лечение орфанных нарушений гемостаза» (г. Москва, 3-4 октября 2025 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и

клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №4 от 02.03.2026).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 6 тезисных сообщений и 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также 1 глава в коллективной научной монографии.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику врачей профильных подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и медицинских организаций субъектов РФ, путем проведения организационно-методической и образовательной работы (лекций, семинаров и мастер-классов), в рамках деятельности Управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Вклад автора в получение результатов исследования

В ходе совместных консультаций с научными руководителями были определены цель и задачи, разработан дизайн и общая концепция научного исследования. Автором проведен систематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников, создана и заполнена база данных пациентов, на основе которой получены результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации. Личный вклад автора также состоял в выполнении лабораторных исследований, включая динамический мониторинг показателей гемостаза на всех этапах лечения пациентов. В составе мультидисциплинарной команды специалистов автор участвовал в выездных мероприятиях с посещением лабораторий «якорных» медицинских организаций субъектов РФ, в рамках

реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ». На основании отчетов и чек-листов проводил анализ деятельности коагулологических разделов лабораторий регионов РФ, курируемых ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений», «Список литературы» и «Приложение А» и «Приложение Б». Работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 23 таблицы. Список литературы включает 158 литературных источников: 8 отечественных и 150 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез приобретенной гемофилии

Приобретенная гемофилия А – это редкое, но потенциально опасное для жизни гипокоагуляционное нарушение свертывания крови, возникающее в результате образования ингибирующих аутоантител к плазменному FVIII у пациентов без предшествующей патологии гемостаза в анамнезе [4, 92].

Первые упоминания о заболевании в медицинской литературе приходятся на 40-е годы XX века, когда приобретенную гемофилию называли «псевдогемофилией», «женской гемофилией», «гемофилиеподобным заболеванием». Во второй половине XX века был сформулирован термин «приобретенная гемофилия» и предложены первые теории о патогенетических механизмах развития заболевания. В начале XXI века на основании результатов многоцентровых исследований были разработаны первые международные рекомендации по диагностике и лечению приобретенной гемофилии [107, 96].

Примерно в 50% случаев заболевание имеет идиопатический характер [128, 158]. Среди известных этиологических факторов, предрасполагающих к развитию приобретенной гемофилии, в научной литературе описаны: аутоиммунные нарушения [134, 99, 26, 2, 12], которые встречаются с частотой от 9% до 17%; опухолевые заболевания – от 6% до 22% [18, 19, 22, 74]; беременность и роды – от 4% до 12% [102, 123, 28, 122]; инфекционные заболевания – от 3% до 7% [100, 11, 78, 87]; дерматологические заболевания – от 2% до 5% [84, 44]; гастроэнтерологические и легочные заболевания – от 1% до 2% [12, 61]; прием лекарственных препаратов и вакцинопрофилактика – от 1% до 2% [63, 112, 77]. Наиболее распространенные среди них представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этиологические факторы развития приобретенной гемофилии

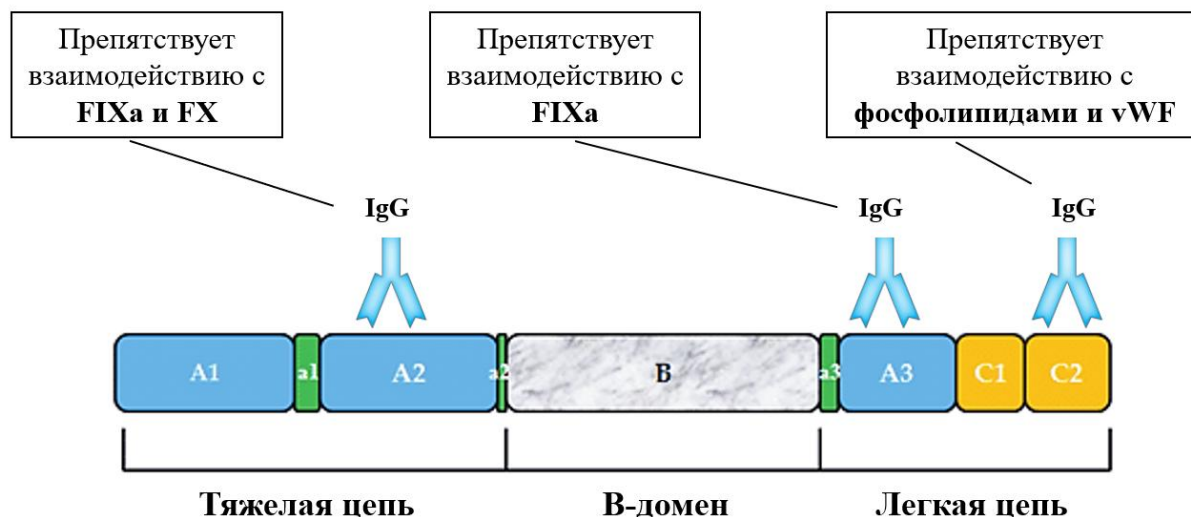
Сопутствующие состояния
Аутоиммунные нарушения: • Ревматоидный артрит • Системная красная волчанка • Синдром Шегрена • Аутоиммунный тиреоидит • Антифосфолипидный синдром (АФС) • Рассеянный склероз • Неспецифический язвенный колит • Аутоиммунная гемолитическая анемия • Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Беременность и роды: • во время беременности или в послеродовом периоде (до 12 месяцев после родов)
Опухолевые заболевания: <i>Солидные опухоли</i> • Аденокарцинома предстательной железы • Мелкоклеточная карцинома легких • Аденокарцинома желудка и толстой кишки • Меланома и другие опухоли кожи <i>Гемобластозы</i> • Острый миелоидный лейкоз • Острый лимфобластный лейкоз • Хронический лимфоцитарный лейкоз • Множественная миелома • Болезнь Вальденстрема • Миелодиспластический синдром • Первичный миелофиброз
Инфекционные заболевания: • ВИЧ • Вирусные гепатиты В и С • Респираторные вирусные инфекции (COVID-19, грипп и др.)

Продолжение таблицы 1

Сопутствующие состояния
Дерматологические заболевания: • Псориаз • Буллезный пемфигоид
Гастроэнтерологические заболевания: • Атрофический гастрит
Заболевания легких: • Бронхиальная астма
Прием лекарственных препаратов и вакцинопрофилактика: • Антикоагулянты (ривароксабан, антагонисты витамина К и др.) • Антиагреганты (клопидогрел и др.) • Нестероидные противовоспалительные препараты • Наркотические анальгетики • Антибиотики (тетрациклиновые, фторхинолоновые, β-лактамы) • Моноклональные антитела (алемтузумаб, омализумаб) • Флударабин • Вакцина против COVID-19

Приобретенная гемофилия – это аутоиммунное заболевание, поэтому патогенетически решающим механизмом в его развитии является нарушение иммунной толерантности и возникновение аутоагрессии по отношению к собственным плазменным белкам свертывающей системы крови. В результате образуются поликлональные аутоантитела (ингибиторы) класса IgG, относящиеся преимущественно к подклассам IgG4 и IgG1, которые избирательно связываются с эпитопами в доменах A2, A3 и C2 молекулы FVIII и исключают его из каскада коагуляции (Рисунок 1) [4]. Антитела к C2-домену нарушают взаимодействие FVIII с фосфолипидами тромбоцитов и фактором фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), что уменьшает его период полураспада и ускоряет клиренс. В то же время непосредственно функциональная активность FVIII снижается за счет

ингибирования A2- и A3-доменов, ответственных за связь с активированным фактором свертывания крови IX (FIXa) и фактором свертывания крови X (FX) [49]. Важно отметить, что FVIII + ингибитор FVIII не фиксируют комплемент, поэтому образованные иммунные комплексы не повреждают ткани. У 15% здорового населения обнаруживают низкие титры антител к FVIII, не обладающие ингибирующей активностью (титр ингибиторов FVIII не превышает 0,6 БЕ).



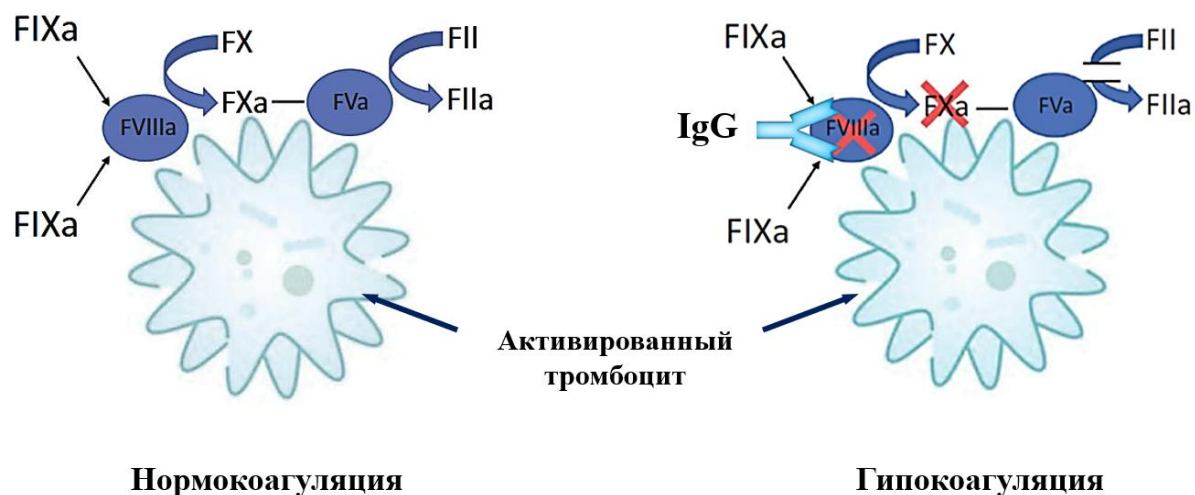
Ig – иммуноглобулин; F – фактор свертывания крови; vWF – фактор фон Виллебранда.

Рисунок 1 – Взаимодействие FVIII со специфическими аутоантителами (IgG) [4]

Из-за дефицита FVIII на фосфолипидной поверхности активированных тромбоцитов нарушается образование внутреннего теназного комплекса (FVIIIa+FIXa+Ca²⁺), резко снижается активация FX, ключевого компонента протромбиназного комплекса (FXa+FVa+Ca²⁺), что существенно замедляет процесс генерации тромбина и формирования фибринового сгустка (Рисунок 2) [32]. Таким образом, снижается коагуляционный потенциал крови по внутреннему пути свертывания, и возрастает риск кровотечений.

Последние годы обсуждают патогенетические теории развития отдельных случаев заболевания: послеродовой приобретенной гемофилии и приобретенной гемофилии новорожденных. В первом случае рассматривается возможность сенсибилизации матери фетальным FVIII во время родов, во втором –

трансплацентарная передача аутоантител от матери к плоду во время беременности [144].



Ig – иммуноглобулин; F – фактор свертывания крови.

Рисунок 2 – Влияние ингибитора FVIII на коагуляционный каскад внутреннего пути свертывания крови [32]

В отличие от пациентов с наследственной гемофилией А, осложненной образованием ингибиторов, при приобретенной гемофилии А отсутствует высокая корреляционная связь между титром аутоантител и прокоагулянтной активностью FVIII (Рисунок 3). Это обусловлено различными типами кинетических реакций взаимодействия между фактором и инактивирующими антителами.

Для приобретенной гемофилии характерна иммунная реакция «антиген – антитело» II-го кинетического типа, когда аутоантитела обратимого действия имеют высокую начальную скорость инактивации с последующей медленной фазой. В этом случае остаточная активность FVIII снижается нелинейно и может определяться даже при высоких концентрациях ингибиторов в плазме.

При наследственной гемофилии А происходит связывание FVIII с аутоантителами необратимого действия посредством реакций кинетики I-го типа. Степень снижения активности FVIII линейно зависит от титра ингибиторов и приводит к полному подавлению активности FVIII до 0%. Поэтому при сопоставимой активности FVIII у больных с приобретенной гемофилией А титр

ингибиторов FVIII может быть значительно выше, чем у больных с наследственной гемофилией А [79, 16].

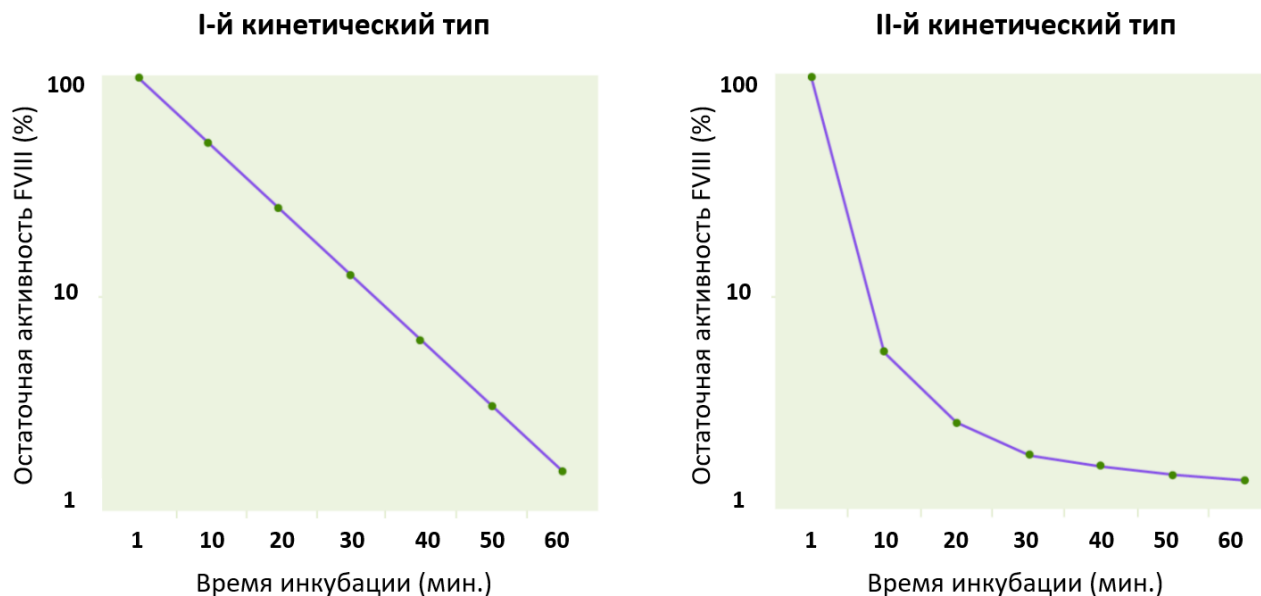


Рисунок 3 – Кинетические типы ингибиторов FVIII [4]

Отдельные литературные данные демонстрируют, что $CD4^+$ Т-клетки играют ключевую роль в формировании гуморального иммунного ответа при образовании аутоантител. Иммунный ответ на FVIII зависит от сложного взаимодействия между $CD4^+$ подгруппами Т-клеток (Т-хелперы 1 типа (Th1-клетки) и Т-хелперы 2 типа (Th2-клетки)). Th1-клетки стимулируют В-клетки для выработки антител подкласса IgG1, а Th2-клетки в свою очередь – антител подкласса IgG4. Преобладание Th2-управляемых антител коррелирует с их более интенсивным ингибирующим действием в отношении FVIII, что ассоциировано с «агрессивным» вариантом течения заболевания и тяжелее поддается лечению [62].

Несмотря на активное обсуждение в мировой научной литературе этиологических факторов и патогенетических механизмов развития приобретенной гемофилии, сохраняется потребность в более детальном изучении заболевания с позиции молекулярно-генетических и иммунных аспектов, участвующих в формировании и реализации аутоиммунного ответа [116, 82]. Это позволит разработать новые подходы к диагностике и лечению заболевания.

1.2 Эпидемиология заболевания

Заболеваемость приобретенной гемофилией А по данным мировых регистров составляет 1-2 диагностированных случая на 1 миллион населения в год [113]. В отдельных странах отмечают тенденцию к ежегодному росту числа новых случаев (до 6 на 1 миллион населения в год), что связано с повышением осведомленности врачей и оптимизацией диагностических стратегий с одной стороны, а также увеличением количества заболеваний, предрасполагающих к развитию приобретенной гемофилии, – с другой (Рисунок 4) [141].

В педиатрической популяции заболевание встречается редко – 0,045 случаев на 1 миллион детей до 16 лет в год [14]. В отличие от наследственной гемофилии, которой подвержены преимущественно мужчины, частота развития приобретенной гемофилии практически одинакова как у мужчин, так и у женщин. Персональный и семейный анамнез по кровоточивости, как правило, не отягощен.



Рисунок 4 – Рост заболеваемости приобретенной гемофилией в Германии [141]

Согласно данным Европейского регистра EACH2 для приобретенной гемофилии характерно бимодальное гендерно-возрастное распределение

заболеваемости (два пика), сопоставимое с демографическими данными других когорт пациентов, представленных в литературных источниках (Рисунок 5) [59, 104, 24]. Первый пик приходится на женщин репродуктивного возраста от 20 до 40 лет (средний возраст 34 года), у которых образование ингибиторов часто связано с беременностью и родами (1 на 350 000 родов). В 80% случаев приобретенная гемофилия возникает через 1-4 месяца после первых родов, однако описаны случаи отсроченного дебюта заболевания в период до 12 месяцев [15]. Второй наибольший пик приходится в равной степени на мужчин и женщин пожилого возраста от 64 до 78 лет (средний возраст 74 года). У пациентов данной группы заболевание может возникать на фоне различных иммуноопосредованных, онкологических и других хронических заболеваний, а иногда являться их первым клиническим проявлением. Некоторые авторы рассматривают приобретенную гемофилию как паранеопластический синдром [18, 95].

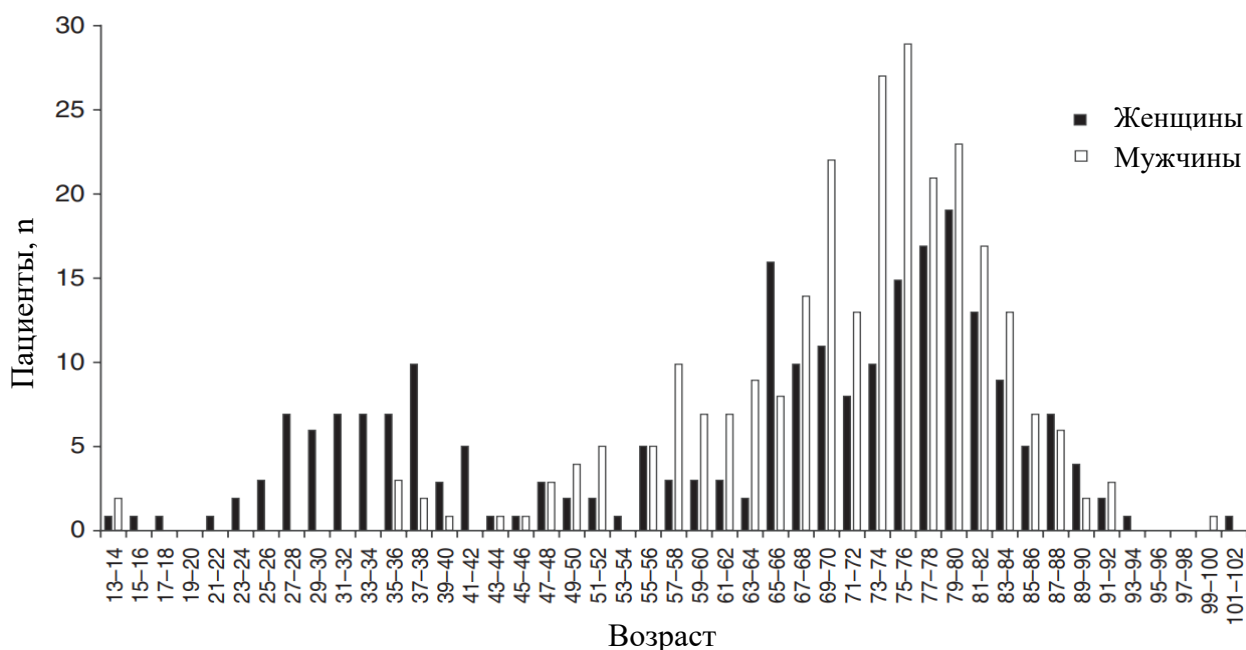


Рисунок 5 – Гендерно-возрастное распределение пациентов с приобретенной гемофилией [59]

Отдельные исследования в некоторых географических областях (например, в азиатских странах) регистрируют преобладание молодых пациентов с приобретенной гемофилией [118, 157]. Это объясняется тем, что такие пациенты, обладая более высоким социально-экономическим статусом, имеют больше

возможностей обратиться за медицинской помощью в крупные городские больницы или специализированные учреждения гематологического профиля. К этой группе в основном относят женщин репродуктивного возраста с послеродовой приобретенной гемофилией. Напротив, пожилые люди, которые часто имеют множественные сопутствующие заболевания и менее мобильны, как правило, обращаются за консультацией в медицинские организации по месту жительства, которые имеют ограниченные диагностические возможности в области нарушений системы гемостаза, что затрудняет своевременную диагностику заболевания.

Более чем у 22% пациентов диагноз не устанавливают в первые 4-6 недель от начала заболевания [59]. Это связано с низкой информированностью врачей о данном заболевании, отсутствием мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Так, анкетированный анонимный опрос 945 врачей (гематологов, акушеров-гинекологов, ревматологов, онкологов, терапевтов, специалистов неотложной медицинской помощи) показал, что 90,6% опрошенных были недостаточно информированы об особенностях клинического течения, диагностики и лечения приобретенной гемофилии и выразили желание более детально разобраться в данном заболевании [101].

Летальность при приобретенной гемофилии колеблется в пределах от 6,7% до 38% в разных возрастных группах и когортах пациентов. Наиболее высокие показатели регистрируют у пожилых пациентов в возрасте старше 64 лет с коморбидностью и злокачественными новообразованиями, низкие показатели – при послеродовой приобретенной гемофилии [59, 125, 146].

Таким образом, недостаточная изученность заболевания и низкая информированность врачей являются частой причиной несвоевременной верификации диагноза, что значительно повышает вероятность возникновения жизнеугрожающих кровотечений. Это определяет необходимость в разработке стратегии ранней диагностики и верификации диагноза, которая будет способствовать своевременному началу лечения и снижению летальности

1.3 Клиническая картина заболевания

Клиническая картина приобретенной гемофилии характеризуется кровотечениями различной локализации и степени тяжести. Наиболее частыми среди них являются подкожные (до 80%), глубокие межмышечные и забрюшинные гематомы (до 55%), которые могут приводить к сдавлению прилегающих сосудисто-нервных структур, вызывая компартмент-синдром [17, 106]. Такие состояния часто требуют срочного хирургического вмешательства [54]. Реже (до 35%) регистрируют кровотечения из слизистых оболочек (мочеполовой системы, полости рта, носа, десен, желудочно-кишечного тракта). Примечательно то, что при приобретенной гемофилии нечасто возникают гемартрозы (до 7%), в отличие от пациентов с наследственной гемофилией. Внутримозговые кровоизлияния приводят к летальному исходу и встречаются в 1-3% случаев [17, 106]. У больных с послеродовой приобретенной гемофилией наряду с гематомами мягких тканей регистрируют маточные кровотечения, которые в ряде случаев могут быть первыми и единственными клиническими проявлениями в дебюте заболевания [133].

Следует отметить, что большинство пациентов на момент установления диагноза имеют более 2 кровотечений разного типа (сочетание подкожных гематом и маточных кровотечений; межмышечных гематом и гематурии и др.). На Рисунке 6 представлена частота возникновения кровотечений у пациентов, включенных в крупные регистры разных стран [59, 24, 38, 118].

Более чем у 70% пациентов геморрагический синдром возникает спонтанно, в остальных случаях имеет вторичный характер, связанный с травмами, родами, хирургическими или инвазивными диагностическими вмешательствами. Одним из интересных фактов является то, что в отличие от наследственной гемофилии, клинический фенотип кровотечения не всегда коррелирует с активностью FVIII или титром ингибиторов на момент установления диагноза [43]. Поэтому даже относительно высокая активность FVIII может быть ассоциирована с риском возникновения жизнеугрожающих кровотечений.

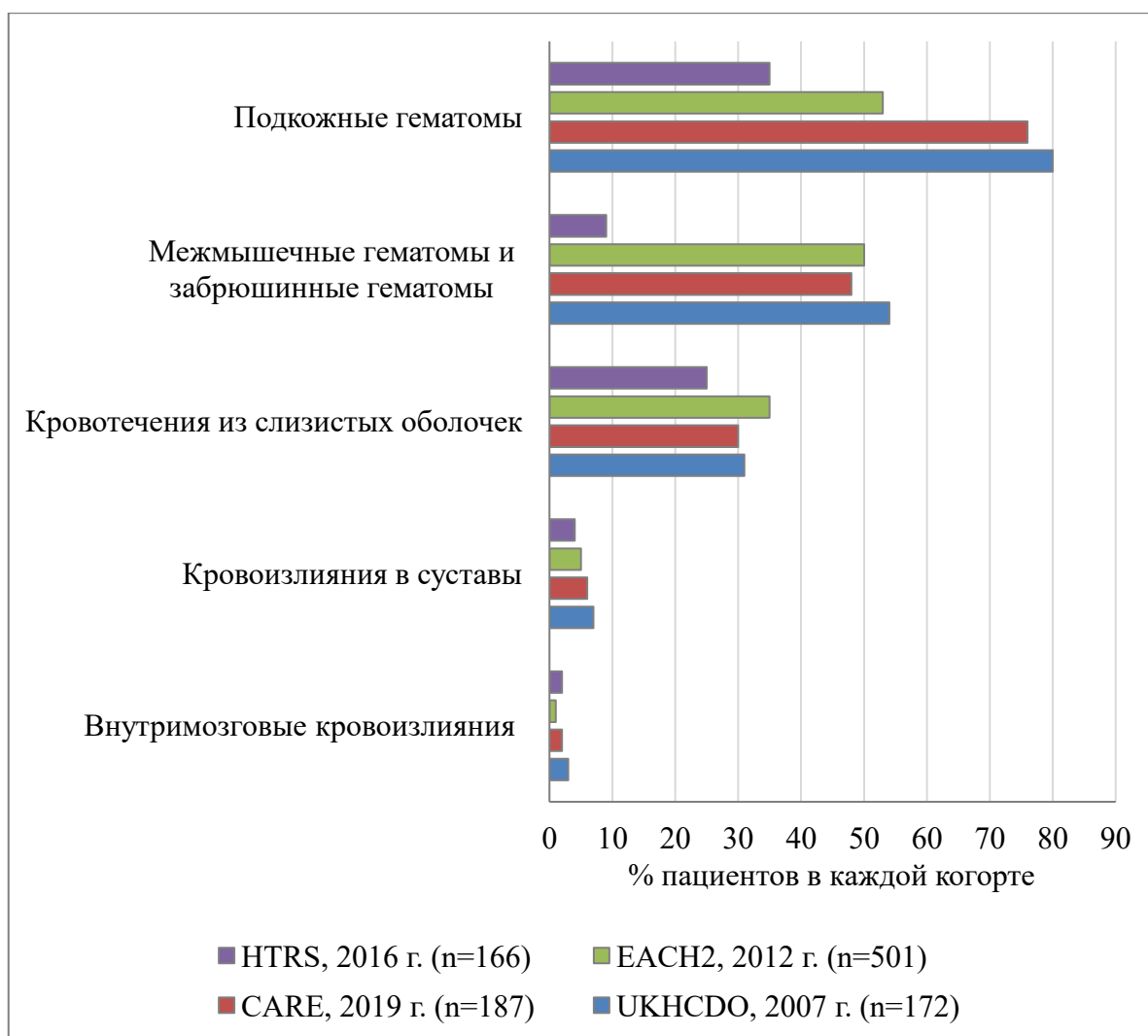


Рисунок 6 – Частота возникновения кровотечений различной локализации у пациентов, включенных в крупные регистры разных стран

По данным разных авторов, в 60-80% случаев кровотечение при приобретенной гемофилии классифицируют как тяжелое [92, 105]. Около 5-10% пациентов на момент обследования не имеют геморрагического синдрома при наличии убедительной лабораторной картины заболевания, такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении и исключении «ложноположительных» (в т.ч. пограничных) результатов [4, 59, 48].

Особой проблемой выступает терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, которая служит «маской» приобретенной гемофилии при возникновении аномальных кровотечений [45, 25, 10]. В этих случаях диагноз может быть отсрочен, поскольку в первую очередь геморрагический синдром ошибочно

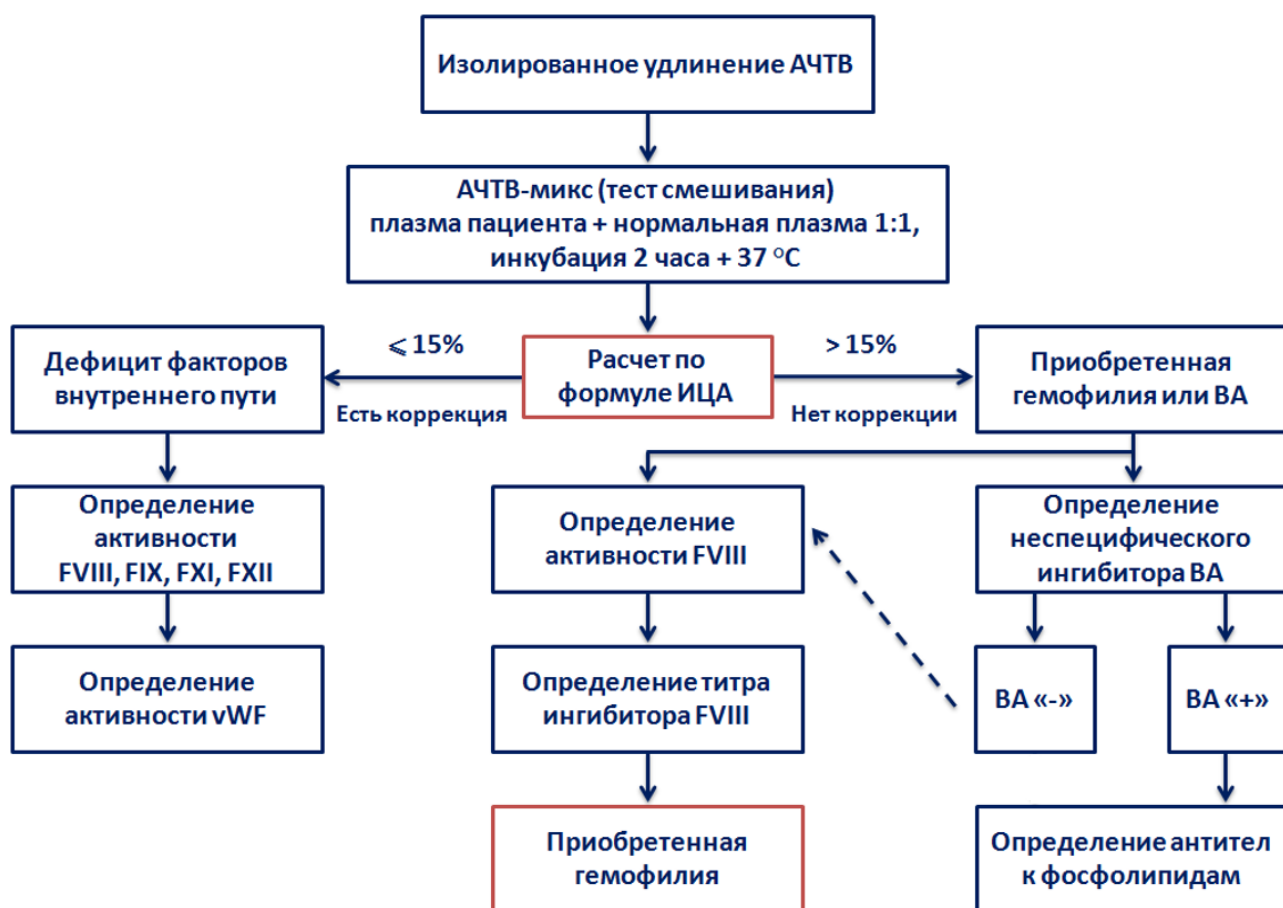
связывают с передозировкой этими препаратами [25]. Поэтому следует уделять особое внимание рецидивирующим кровотечениям у пациентов, получающих антитромботические препараты. Диагноз приобретенной гемофилии всегда является показанием к немедленному прекращению антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [10].

Пациенты остаются подвержены риску смертельного кровотечения до тех пор, пока ингибиторы не будут элиминированы, даже если изначально у них наблюдали легкое кровотечение, или оно полностью отсутствовало. Смерть в течение первых недель в основном является результатом желудочно-кишечного и легочного кровотечений, а последующие летальные исходы, в более поздние периоды, обусловлены внутричерепными и забрюшинными кровоизлияниями [24].

1.4 Диагностика приобретенной гемофилии

Первичная лабораторная диагностика приобретенной гемофилии основана на выполнении скрининговых (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протробин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, тест смешивания), уточняющих (активность FVIII, FIX, FXI, FXII и vWF) и специальных (титр ингибиторов FVIII, волчаночный антикоагулянт) коагулологических тестов в соответствии с представленным алгоритмом (Рисунок 7) [4, 143, 67].

Типичным лабораторным признаком у пациентов с подозрением на приобретенную гемофилию, независимо от наличия или отсутствия кровотечения, является изолированное удлинение АЧТВ в скрининговых тестах, что необходимо дифференцировать с истинным дефицитом факторов внутреннего пути свертывания крови (FVIII, FIX, FXI, FXII, vWF) или действием неспецифических ингибиторов [139].



ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта; ВА – волчаночный антикоагулянт; F – фактор свертывания крови; vWF – фактор фон Виллебранда.

Рисунок 7 – Алгоритм лабораторной диагностики приобретенной гемофилии [4]

Чтобы дифференцировать действие ингибиторов и дефицит фактора выполняют тест смешивания, который основан на определении АЧТВ в смеси равных объемов плазмы пациента и нормальной (контрольной) плазмы после 2-х часовой инкубации при температуре 37°C. Если показатель достигает референсных значений (есть коррекция), то причиной исходного удлинения АЧТВ служил дефицит факторов (нормальная плазма восполняет недостающий фактор). Если удлинение АЧТВ сохраняется (нет коррекции), то делается вывод о присутствии в плазме пациента ингибиторов коагуляции (FVIII нормальной плазмы инактивируется действием ингибиторов) [139, 98].

Важно отметить, что не существует международного консенсуса относительно того, какой процент коррекции необходимо учитывать для

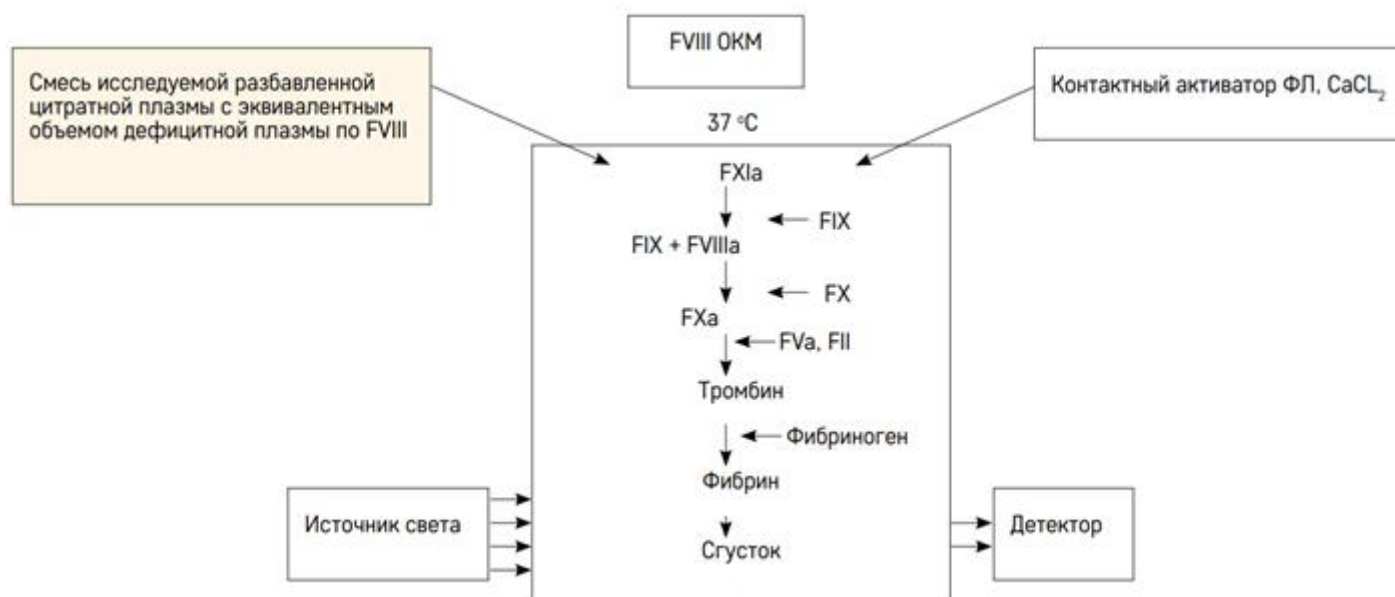
исключения присутствия ингибиторов [56]. Поэтому более информативным лабораторным инструментом, который выступает в качестве критерия коррекции, рекомендуется использовать ИЦА (индекс Рознера), который заключается в выполнении математического расчета по формуле на основании следующих данных: АЧТВ нормального контроля, АЧТВ пациента, АЧТВ-микс (плазма пациента + нормальная плазма, предварительно инкубированная в течение 2-х часов при температуре 37°C) [115, 60].

$$\text{ИЦА (\%)} = \frac{\text{АЧТВ микс (сек.)} - \text{АЧТВ нормального контроля(сек.)}}{\text{АЧТВ пациента (сек.)}} * 100$$

Значение ИЦА $\leq 15\%$ свидетельствует о наличии коррекции и истинном дефиците факторов внутреннего пути; ИЦА $> 15\%$ – отсутствие коррекции, что указывает на необходимость выполнения дифференциальной диагностики в специальных тестах между действием специфических ингибиторов и эффектом волчаночного антикоагулянта [111]. Некоторые авторы расценивают диапазон от 12% до 15% как «серую зону», когда следует повторить исследование и / или выполнить развернутую коагулологическую диагностику [91].

Прокоагулянтную активность FVIII в плазме пациента оценивают двумя основными лабораторными методами: клоттинговым (одностадийным) и хромогенным (двухстадийным). Одностадийный факторный анализ основан на образовании фибринового сгустка в кювете анализатора и является наиболее распространенным коагулологическим методом в клинической практике. Его принцип основан на смешивании плазмы пациента с субстратной плазмой, дефицитной по исследуемому фактору, с последующим определением времени свертывания смеси и аппроксимации полученных данных на калибровочную кривую (Рисунок 8) [5, 114]. Одностадийный метод имеет ряд недостатков, связанных с вариабельностью результатов при использовании реагентов разных производителей, высокой чувствительностью к воздействию антикоагулянтов и

лекарственных препаратов, эффекту волчаночного антикоагулянта и других иммунных агентов [39, 72].

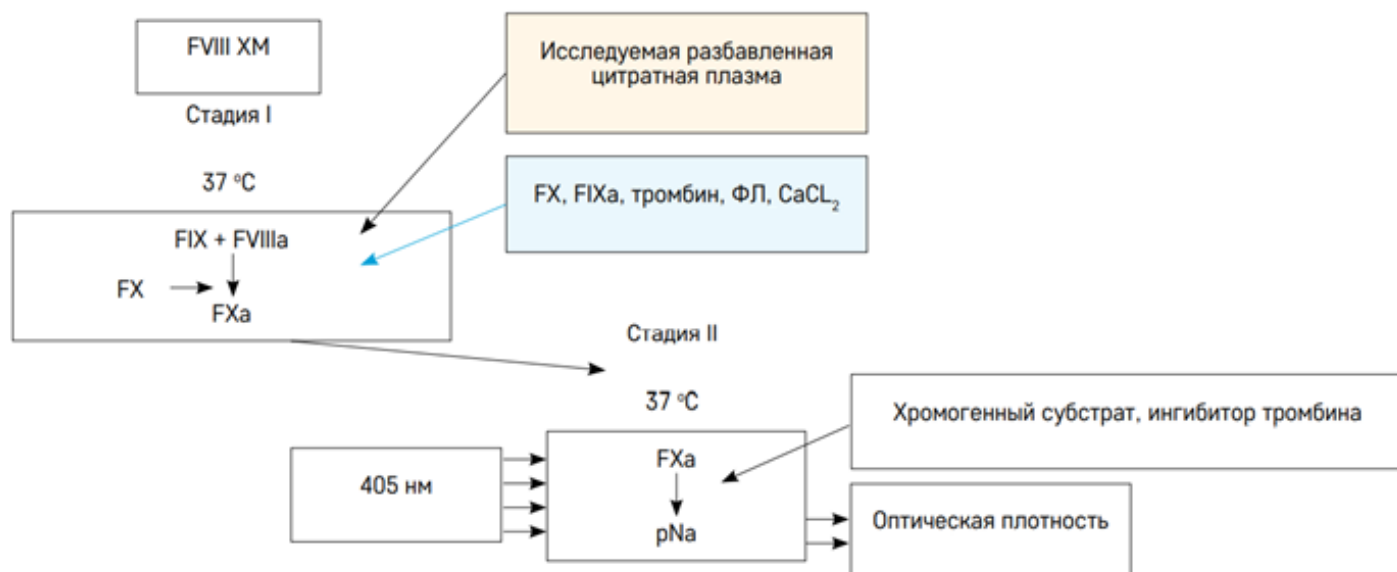


ОКМ – одностадийный клоттинговый метод; ФЛ – фосфолипиды; CaCl_2 – хлорид кальция; F – фактор свертывания крови.

Рисунок 8 – Одностадийный метод определения активности FVIII [5]

Снижение подобных воздействий на результат достигают двухстадийным хромогенным методом определения активности FVIII. Принцип метода заключается в фотометрическом измерении амидолитической активности фактора при расщеплении хромогенного субстрата в кювете анализатора. На первом этапе плазму пациента смешивают с фосфолипидами, тромбином, Ca^{2+} и FIXa , что в процессе инкубации приводит к образованию FXa . На втором этапе к смеси добавляют специфический хромогенный субстрат, который расщепляется FXa , что приводит к изменению интенсивности окрашивания среды пропорционально активности FVIII в исследуемом образце (Рисунок 9) [5, 114]. Полученные данные переносят на калибровочный график зависимости интенсивности окрашивания от активности фактора, где и формируется окончательный результат. Недостатком хромогенного метода является его непродолжительный клинический опыт

применения, относительно высокая стоимость и низкая стабильность реагентов [39, 72].



XM – хромогенный метод; pNA – паранитроанилин; ФЛ – фосфолипиды; CaCl₂ – хлорид кальция; F – фактор свертывания крови.

Рисунок 9 – Двухстадийный хромогенный метод определения активности FVIII [5]

Клинико-лабораторные наблюдения демонстрируют, что две методики не исключают друг друга и применимы как для первичной диагностики, так и для мониторинга терапии у больных с приобретенной гемофилией в различных клинических ситуациях [131, 119].

При наличии действия ингибиторов в тесте-смешивания и снижении активности FVIII необходимо количественное определение титра ингибиторов FVIII по методу Бетесда, который основан на способности циркулирующих аутоантител плазмы пациента в процессе инкубации с нормальной плазмой снижать в ней остаточную активность FVIII. Важно отметить, что в отличие от привычных для пациентов с ингибиторной наследственной гемофилией диагностических алгоритмов, сложная нелинейная кинетика ингибиторов при приобретенной гемофилии требует соблюдения определенных правил [110, 93]:

- необходимы высокие уровни разведения образцов плазмы пациента (нередко регистрируют титры ингибиторов FVIII, превышающие 1000 БЕ);
- рекомендованный диапазон остаточной активности FVIII должен составлять от 30% до 60% (максимально приближенный к 50%);
- исследование выполняют до тех пор, пока ингибиторы не перестанут поддаваться обнаружению;
- первичную диагностику и контроль терапии проводят в одной лаборатории, поскольку методика исследования не стандартизована и может существенно отличаться (межлабораторная вариабельность теста составляет 40-60%).

Для выполнения исследования плазму пациента в нескольких разведениях смешивают с нормальной плазмой и инкубируют в течение 2-х часов при температуре 37°C (Рисунок 10). Некоторые авторы рекомендуют охлаждать инкубируемую смесь при температуре 4°C для остановки реакции. Далее определяют активность FVIII для каждого разведения и сопоставляют с результатом контрольного образца, рассчитывая значение остаточной активности FVIII по формуле.

$$\text{Остаточная активность FVIII (\%)} = \frac{\text{активность FVIII разведения}}{\text{активность FVIII контроля}} * 100$$

Если остаточная активность соответствует рекомендованному диапазону от 30% до 60% (для ингибиторной наследственной гемофилии от 25% до 75%), то полученный результат переводят согласно данным Таблицы 2 в единицы Бетесда и умножают на кратность предварительного разведения плазмы пациента. Принято считать, что 1 БЕ соответствует титру (активности) ингибиторов, который приводит к 50% снижению активности FVIII в смеси равного объема плазмы пациента и нормальной плазмы после 2 часов инкубации при температуре 37°C. Титр ингибиторов FVIII считается положительным при активности > 0,6 БЕ [110, 124].

Таблица 2 – Активность ингибиторов FVIII в единицах Бетесда

ОА (%)	Ингибитор (БЕ)	ОА (%)	Ингибитор (БЕ)	ОА (%)	Ингибитор (БЕ)
25	2,0	42	1,25	59	0,76
26	1,95	43	1,20	60	0,72
27	1,90	44	1,18	61	0,67
28	1,85	45	1,15	62	0,65
29	1,80	46	1,10	63	0,64
30	1,75	47	1,08	64	0,62
31	1,70	48	1,05	65	0,60
32	1,65	49	1,03	66	0,59
33	1,60	50	1,0	67	0,55
34	1,55	51	0,98	68	0,52
35	1,50	52	0,95	69	0,51
36	1,47	53	0,93	70	0,50
37	1,45	54	0,90	71	0,48
38	1,40	55	0,86	72	0,45
39	1,35	56	0,82	73	0,43
40	1,30	57	0,80	74	0,40
41	1,28	58	0,78	75	0,39
Примечание: ОА – остаточная активность фактора					

Учитывая высокую межлабораторную вариабельность результатов при определении ингибиторов стандартным методом, рекомендуют с целью повышения чувствительности и специфичности исследований использовать метод Бетесда в модификации Неймегена (Рисунок 11). За счет буферизации контрольной плазмы (рН 7,4) и замены имидазолового буфера (рН 7,4) субстратной плазмой, дефицитной по FVIII, удастся стандартизовать процедуру выполнения анализа: сохранить постоянство рН исследуемой смеси, свести к минимуму искусственное разрушение фактора [138, 152].

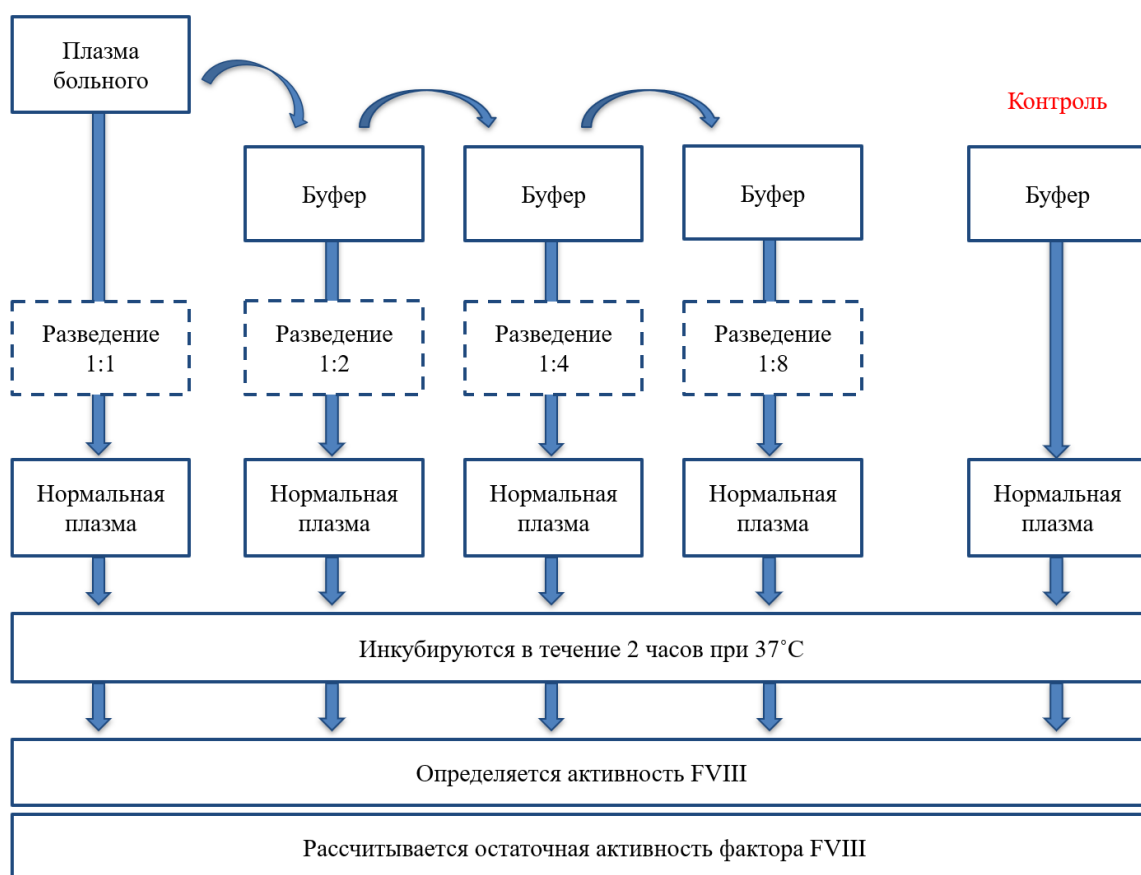


Рисунок 10 – Стандартная методика определения титра ингибиторов FVIII

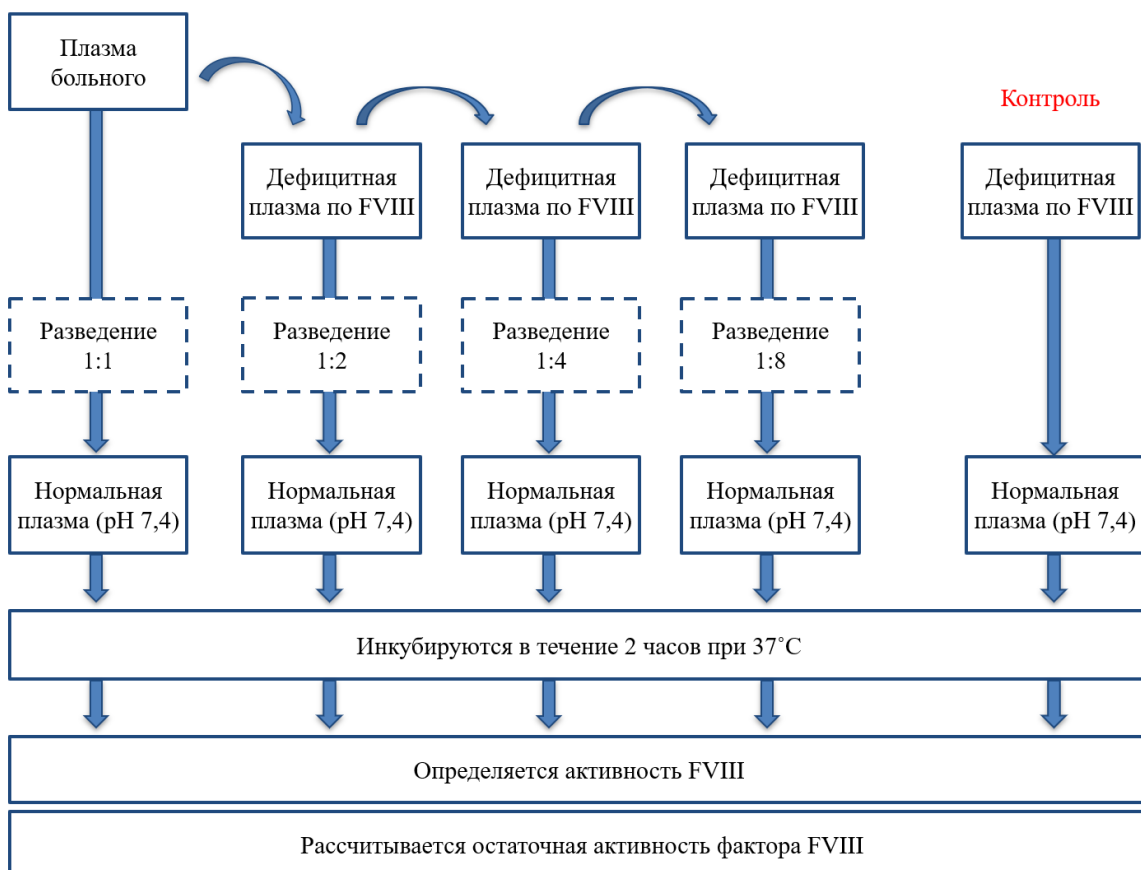


Рисунок 11 – Модифицированный метод определения титра ингибиторов FVIII

Ингибиторы FVIII также можно количественно идентифицировать с помощью иммуноферментного анализа. Однако он не позволяет определять функциональную активность ингибиторов, поскольку некоторые аутоантитела могут обладать высокой нейтрализующей активностью, но количественно определяются в минимальных титрах [149]. Поэтому на сегодняшний день это исследование не получило широкого применения в клинической практике.

1.5 Дифференциальная диагностика

Пролонгирование АЧТВ как базового теста оценки внутреннего пути свертывающей системы крови может быть обусловлено целым рядом причин (Таблица 3). Среди основных дифференциальных диагнозов в клинической практике встречаются: дефицит FVIII при наследственной гемофилии А, болезни и синдроме фон Виллебранда; дефицит FIX при наследственной гемофилии В; дефицит FXI при болезни Розенталя. Для всех перечисленных коагулопатий характерна клиническая картина в виде кровотечений, анамнестически отличающихся от приобретенной гемофилии [150, 94].

Дефицит FXII и нарушение функциональной активности белков калликреин-кининовой системы, при которых нередко регистрируют значительное удлинение АЧТВ, нельзя однозначно отнести к группе геморрагических состояний. Снижение активности высокомолекулярного кининогена и прекаллекреина часто клинически никак не проявляется. Дефицит FXII имеет разнонаправленные (парадоксальные) проявления, что обусловлено участием фактора в двух противоположных процессах, обеспечивающих гемостатический баланс внутреннего пути свертывания крови и системы фибринолиза [8].

Клинические наблюдения демонстрируют, что в большинстве случаев у пациентов даже при выраженном дефиците FXII отсутствуют в анамнезе убедительные данные за геморрагические или тромботические эпизоды. При этом отмечают отдельных пациентов, у которых независимо от степени снижения активности фактора описаны кровотечения или тромботические события [8, 109].

В качестве причин пролонгирования АЧТВ следует рассматривать дефициты FX, FV, FV+FVIII, тромбина, фибриногена, действие волчаночного антикоагулянта и печеночную недостаточность [108, 7]. Среди вторичных факторов, влияющих на результаты АЧТВ, важно учитывать терапию антикоагулянтами, в особенности нефракционированным гепарином (влияет на все АЧТВ-зависимые тесты), а также антагонистами витамина К, пероральными антикоагулянтами прямого действия (прямые ингибиторы FIIa в стандартных терапевтических дозах; прямые ингибиторы FXa в высоких терапевтических дозах, при передозировке), низкомолекулярными гепаринами (в высоких терапевтических дозах, при передозировках). В случае возникновения любого аномального кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы препарата или его полной отмены [103]. Необходимо отметить, что противосвертывающие средства помимо влияния на отдельные звенья системы гемостаза при длительном бесконтрольном приеме могут вызвать ее дестабилизацию и быть фактором риска развития приобретенной гемофилии [33].

Таблица 3 – Дифференциальная диагностика причин удлинения АЧТВ

Причина удлинения АЧТВ	Клинические проявления	Комментарий
Дефицит факторов внутреннего пути:		Изолированное удлинение АЧТВ
Дефицит FVIII	Кровотечение	Наследственная или приобретенная гемофилия А, болезнь или синдром фон Виллебранда
Дефицит FIX	Кровотечение	Гемофилия В (болезнь Кристмаса)
Дефицит FXI	Кровотечение	Болезнь Розенталя (ранее гемофилия С)
Дефицит FXII, ВМК и ПК	Отсутствуют / тромбоз / кровотечение	Болезнь Хагемана, дефект Вильямса, дефект Фитцджеральда, дефект Фложак, дефект Флетчера

Продолжение таблицы 3

Причина удлинения АЧТВ	Клинические проявления	Комментарий
Другие дефициты факторов свертывания:		Удлинение АЧТВ + ПВ
Дефицит FX	Кровотечение	Болезнь Стюарта—Прауэра
Дефицит FV	Кровотечение	Гипопротромбинемия (парагемофилия)
Комбинированный дефицит FV + FVIII	Кровотечение	
Дефицит FII (тромбина)	Кровотечение	Гипопротромбинемия
Дефицит FI (фибриногена)	Отсутствуют / тромбоз / кровотечение	Гипофибриногенемия Афибриногенемия Дисфибриногенемия
Тяжелая патология печени (печеночная недостаточность)	Кровотечение	Дефицит факторов свертывания крови II, VII, IX, X
Эффект ВА	Склонность к тромбозам	Степень удлинения АЧТВ и ПВ зависит от используемых реагентов
Действие антикоагулянтов:		
Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К)	На фоне терапии антикоагулянтами возрастает риск кровотечений	Влияние на ПВ (МНО) выражено сильнее, чем на АЧТВ
Нефракционированный гепарин		Влияние на АЧТВ и все АЧТВ-зависимые тесты
Низкомолекулярный гепарин		Влияние на АЧТВ только в высоких терапевтических дозах, при передозировке
Прямые ингибиторы FXa		Влияние на ПВ выражено сильнее, чем на АЧТВ
Прямые ингибиторы FIIa		Влияние на АЧТВ выражено сильнее, чем на ПВ
Примечание: ПК – прекалликреин, ВМК – высокомолекулярный кининоген, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, ВА – волчаночный антикоагулянт.		

Иногда на момент первичной диагностики приобретенной гемофилии в коагулограмме определяют низкий уровень других факторов внутреннего пути свертывания крови. Такое снижение возникает на аналитическом этапе *in vitro*, вследствие нейтрализации FVIII в дефицитной плазме по FIX, FXI и FXII высоким титром специфических аутоантител плазмы пациента и может выступать в качестве «маски» на пути к своевременной диагностике заболевания. Уменьшить влияние нейтрализующих антител на результат факторной диагностики позволяют методики, основанные на разведении образца исследуемой плазмы буферным раствором перед выполнением исследования, а также применение хромогенного анализа [139].

Волчаночный антикоагулянт – один из лабораторных маркеров, который входит в диагностические критерии АФС и представляет собой гетерогенную группу антител, направленных против собственных фосфолипидов клеточных мембран или связанных с ними белков. Эффект волчаночного антикоагулянта в большинстве случаев обусловлен искажением результатов АЧТВ-зависимых тестов и может проявляться в виде изолированного удлинения АЧТВ, дефицита FVIII и некорректного определения титра ингибиторов FVIII методом Бетесда. Также важно учитывать, что приобретенная гемофилия и АФС – аутоиммунные состояния, лабораторные маркеры которых могут одновременно определяться у одного и того же пациента. Поэтому результаты опубликованных клинических наблюдений демонстрируют важность дифференциального подхода при выявлении волчаночного антикоагулянта у пациентов с подозрением на приобретенную гемофилию [126, 42, 55].

Определить эффект волчаночного антикоагулянта у больных с приобретенной гемофилией позволяет тест с разбавленным ядом гадюки Рассела (скрининг и подтверждение), принцип которого заключается в активации FX и FV протромбиназного комплекса, минуя внутренний путь свертывания крови. Поэтому данный тест обладает меньшей чувствительностью к дефициту FVIII и действию специфических ингибиторов FVIII [29]. При положительном волчаночном антикоагулянте рекомендуется количественное определение

антифосфолипидных антител до начала специфической терапии. В свою очередь снизить влияние волчаночного антикоагулянта на определение активности FVIII и титра ингибиторов к нему позволяют тесты на основе хромогенного субстрата (хромогенная активность FVIII и хромогенный метод определения титра ингибиторов FVIII), которые менее чувствительны к действию неспецифических ингибиторов [139].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении приобретенной гемофилии, квалифицированная дифференциальная диагностика заболевания по-прежнему затруднена, а в отдельных случаях полностью недоступна, что определяет необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых лабораторных методик и актуальных диагностических алгоритмов.

1.6 Лечение приобретенной гемофилии

Современные подходы к лечению приобретенной гемофилии формируются исходя из двух параллельных стратегий, направленных на остановку кровотечения и эрадикацию специфических ингибиторов (Таблица 4).

Первая терапевтическая стратегия реализуется путем назначения гемостатических средств, обладающих «шунтирующим» механизмом действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) [31, 6]. Частота введения препаратов зависит от выбранного режима терапии и рассчитывается относительно массы тела больного. Для купирования кровотечения назначают лечение «по требованию» – по факту возникновения геморрагического синдрома (АИКК в дозе 50–100 Ед/кг каждые 8–12 часов до остановки кровотечения; rFVIIa в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения). С целью предотвращения возникновения рецидивирующих кровотечений, что свидетельствует о тяжелом клиническом фенотипе заболевания, применяют «профилактическую» терапию – введение препаратов по схеме ежедневно или несколько раз в неделю (АИКК в дозе 50–100 Ед/кг 2-3 раза в неделю; rFVIIa в дозе 90 мкг/кг 1 раз в день) [148, 35]. Лечение

представленными лекарственными средствами нельзя контролировать с помощью стандартных лабораторных исследований, поэтому выбор и коррекция режима дозирования зависит от локализации, интенсивности и частоты возникновения кровотечений. Оптимальные интервалы для динамической оценки клинической картины заболевания определяют индивидуально для каждого пациента [35, 53].

Согласно проведенным исследованиям, эффективность гемостатической терапии препаратами с «шунтирующим» механизмом действия сопоставима и достигает 90%, поэтому их относят к лекарственным средствам первой линии [140]. При неэффективности терапии одним из препаратов переходят к введению другого. Существует потенциальный риск тромбоза при использовании АИКК или rVIIa, особенно при повторяющихся инфузиях в высоких дозах. Однако эффективность препаратов значительно превосходит риск тромботических событий, который не превышает 5% [86].

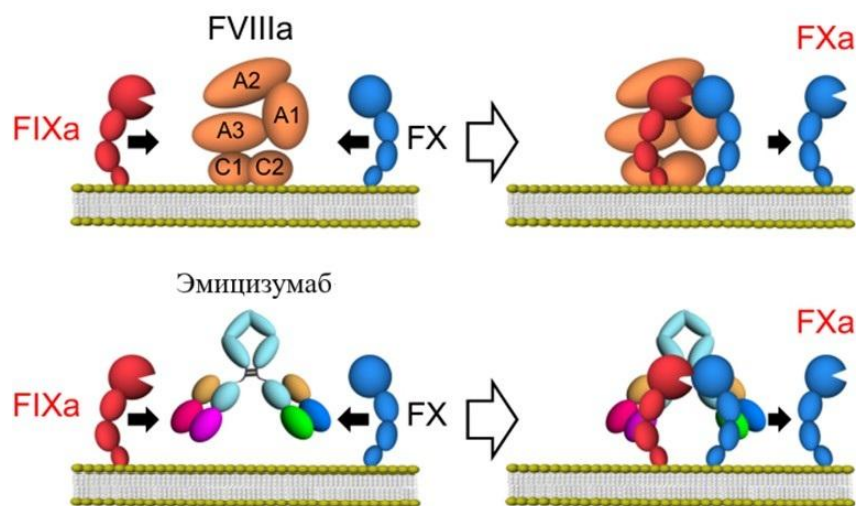
У пациентов с приобретенной гемофилией даже малоинвазивные процедуры могут привести к значительному кровотечению, поэтому необходимо проявлять особую осторожность во время любых вмешательств и операций. Если есть возможность, их следует отложить до тех пор, пока антитела не будут элиминированы. Использование гемостатических средств обычно требуется при катетеризации центральных вен, взятии биопсии или выполнении других инвазивных процедур по медицинским показаниям.

При невозможности назначения препаратов с «шунтирующим» механизмом действия, отсутствии тяжелых кровотечений, исходной активности FVIII >2% и титре ингибиторов < 5 БЕ описаны случаи успешного применения транексамовой кислоты, десмопрессина и концентратов FVIII (эффект «преодоления» ингибитора FVIII) [80, 120]. В литературных источниках представлен опыт комбинированного лечения транексамовой кислотой и препаратами «шунтирующего» действия, при этом наряду с успешным гемостатическим эффектом, у нескольких пациентов были зарегистрированы случаи тромботических осложнений [88]. Для купирования геморрагического синдрома нередко проводят трансфузионную терапию свежезамороженной плазмой (СЗП) и криопреципитатом, однако

многократное их введение в перспективе может приводить к нарастанию титра аутоантител и рецидивированию геморрагического синдрома [6, 46].

Введение рекомбинантного свиного FVIII также оправдано для пациентов с приобретенной гемофилией по причине низкой перекрестной реакции человеческих аутоантител и FVIII животного происхождения [66]. В соответствии с проведенными исследованиями была выявлена закономерность: чем ниже исходный титр ингибиторов FVIII, тем меньше риск перекрестной реакции антител. Допустимым значением ингибиторов, при котором показана терапия свиным FVIII, считают < 100 БЕ [58]. Рекомендуют мониторинг активности FVIII во время терапии, чтобы избежать тромботических событий.

Последние годы проходят клинические исследования препаратов, позволяющих эффективно осуществлять профилактику кровотечений у больных с приобретенной гемофилией. Наибольший практический интерес представляет эмицизумаб – биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, которое восполняет кофакторную активность отсутствующего активированного FVIII в теназном комплексе (Рисунок 12) [121, 156]. Имеющийся опыт применения эмицизумаба демонстрирует его высокий гемостатический потенциал и низкую частоту побочных явлений [68, 70]. Несравнимым преимуществом препарата является удобный способ введения (подкожно) и частота инъекций (от одного раза в неделю до одного раза в месяц), что делает его более комфортным методом лечения, значительно повышая качество жизни пациентов [71].



F – фактор свертывания крови

Рисунок 12 – Механизм действия FVIII и эмицизумаба

Лабораторный мониторинг активности FVIII и титра ингибиторов FVIII пациента при терапии эмицизумабом выполняют только хромогенным методом, который доступен не во всех лабораториях. Эффект моноклонального антитела гораздо более выражен, чем нативного FVIII, что проявляется значительным укорочением АЧТВ и искажением результатов АЧТВ-зависимых тестов в сторону гиперкоагуляции. Это обусловлено тем, что для FVIII необходимо время для активации тромбином, в то время как для эмицизумаба этого этапа не требуется. Действие эмицизумаба сохраняется до 6 месяцев со дня введения последней дозы препарата [156, 73].

Таблица 4 – Гемостатическая и эрадикационная терапия

Лечение	Режим дозирования	Комментарий
Лечение геморрагического синдрома		
АИКК	• 50–100 Ед/кг каждые 8–12 часов до остановки кровотечения (по требованию) • 50–100 Ед/кг 2-3 раза в неделю (профилактика)	Преимущество • Доказанная эффективность при кровотечениях Недостаток • Нет доступного лабораторного контроля • Потенциальный риск тромбоза

Продолжение таблицы 4

Лечение	Режим дозирования	Комментарий
Лечение геморрагического синдрома		
rFVIIa	• 90–120 мкг/кг каждые 2-3 часа до остановки кровотечения (по требованию) • rFVIIa в дозе 90 мкг/кг 1 раз в день (профилактика)	Преимущество • Доказанная эффективность при кровотечениях Недостаток • Нет доступного лабораторного контроля • Потенциальный риск тромбоза • Обременительная терапия
Рекомбинантный свиной FVIII	• 50–100 МЕ/кг каждые 2–3 ч до остановки кровотечения • 200 МЕ/кг первоначально при сильном кровотечении	Преимущество • Доказанная эффективность при кровотечениях • Лабораторный контроль одностадийным методом Недостаток • Перекрестная реакция антител при высоких титрах ингибиторов • Динамический лабораторный мониторинг для коррекции дозы • Потенциальный риск тромбоза
Плазматический FVIII	• 100-200 МЕ/кг	• При титре ингибиторов < 5 БЕ и незначительных кровотечениях • Не является препаратом выбора
Десмопрессин	• 0,3 мкг/кг в/в или п/к каждые 8–12 ч	• При титре ингибиторов < 5 БЕ и незначительных кровотечениях • Не является препаратом выбора
Транексамовая кислота	10 мг/кг в/в или 20-25 мг/кг внутрь 3-4 раза в день	• При титре ингибиторов < 5 БЕ и незначительных кровотечениях • Не является препаратом выбора
Эмицизумаб	• 1,5 мг/кг 1 раз в нед. п/к • 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. п/к	• В рамках клинических исследований • При неэффективности АИКК и rFVIIa

Продолжение таблицы 4

Лечение	Режим дозирования	Комментарий
Эрадикационная терапия		
ГКС	• Преднизолон: 1 мг/кг/сут. • Дексаметазон: 40 мг/сут.	• Неэффективны при FVIII <1% и титре ингибиторов FVIII >20 БЕ
Преднизолон + Циклофосфамид	• Преднизолон: 1 мг/кг/сут. • Циклофосфамид: 1–2 мг/кг/сут.	• Возможны побочные эффекты • Рассматривают в качестве первой линии комбинированной терапии
Преднизолон + Ритуксимаб	• Преднизолон: 1 мг/кг/сут. • Ритуксимаб: 375 мг/м² 1 раз в нед. (4 введения)	• Возможны побочные эффекты • Рассматривают в качестве второй линии комбинированной терапии
ВВИГ	• 0,4 г/кг/сут. в течение 5 сут.	• Эффективен при низком титре ингибиторов
Иммуноадсорбция и плазмаферез	• Удаление ингибитора	• Кратковременный эффект
ИИТ	• Концентрат FVIII: 100 МЕ/кг 2 раза в сут.	• Не является терапией выбора
Примечание: АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс; rFVIIIa – рекомбинантный активированный FVIII; ГКС – глюкокортикостероиды; ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины; ИИТ – индукция иммунной толерантности.		

Вторая терапевтическая стратегия заключается в снижении риска кровотечений за счет элиминации ингибиторов FVIII и сокращения времени достижения ремиссии заболевания. Описаны случаи спонтанной элиминации аутоантител у пациентов, не получавших специфическое лечение, однако эти события не всегда предсказуемы и неизбежно связаны с высокими рисками жизнеугрожающих кровотечений.

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению приобретенной гемофилии необходимо начинать иммуносупрессивную терапию всем пациентам с приобретенной гемофилией сразу после верификации

диагноза. Эти рекомендации обусловлены главным образом высокой смертностью, связанной с кровотечениями в дебюте заболевания [139].

Согласно действующим рекомендациям, необходимо учитывать активность FVIII и титр ингибиторов FVIII на момент выбора тактики лечения. При активности FVIII $\geq 1\%$ и титре ингибиторов ≤ 20 БЕ следует начинать эрадикационную терапию с глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 3-4 недель, поскольку для пациентов этой группы риск инфекционных осложнений на фоне более интенсивных схем лечения может превышать риск тяжелых кровотечений. В случае отсутствия адекватного клинико-лабораторного ответа на текущую монотерапию, к ГКС добавляют циклофосфамид (или ритуксимаб). У пациентов с исходно низкой прокоагулянтной активностью FVIII $< 1\%$ и высоким титром аутоантител > 20 БЕ рекомендуется сразу начинать двухкомпонентное лечение ГКС + ритуксимаб или ГКС + циклофосфамид в течение 4 недель. Анализ клинических наблюдений показал, что применение данных терапевтических алгоритмов позволяет увеличить вероятность наступления ремиссии и уменьшить частоту развития рецидивов (Таблица 5) [76, 27, 151].

Таблица 5 – Тактика терапии при эрадикации ингибитора FVIII

Длительность терапии		FVIII $\geq 1\%$ и ингибитор FVIII ≤ 20 БЕ	FVIII $< 1\%$ и ингибитор FVIII > 20 БЕ
1-я линия терапии	1-я неделя	монотерапия глюкокортикостероиды	комбинированная терапия глюкокортикостероиды + циклофосфамид (или ритуксимаб)
	2-я неделя		
	3-я неделя		
	4-я неделя		
2-я линия терапии	5-я неделя	комбинированная терапия глюкокортикостероиды + циклофосфамид (или ритуксимаб)	комбинированная терапия глюкокортикостероиды + ритуксимаб (или циклофосфамид)
	6-я неделя		
	7-я неделя		
	8-я неделя		

В исследовании EASН-2 142 пациента получали монотерапию ГКС, 83 пациента – ГКС + циклофосфамид одновременно, а 51 пациент – ГКС + ритуксимаб [65]. Самая высокая частота ремиссии за более короткий промежуток времени была достигнута при использовании комбинации ГКС + циклофосфамид (80% случаев, медиана 40 дней). Вторые по значимости результаты были достигнуты при использовании комбинации ГКС + ритуксимаб (61% случаев, медиана 64 дня). Монотерапия ГКС привела к ремиссии только в 58% случаев, при этом среднее время до наступления ремиссии составило 32 дня. Лечение только ритуксимабом проводили 12 пациентам и имело наименьшую частоту ремиссии – 42%. Метаанализ 20 исследований с участием 249 пациентов также представил выводы о том, что комбинированное лечение ГКС + циклофосфамид превосходит лечение только ГКС [20].

Более позднее исследование 165 пациентов, проведенное в Китае в 2024 году, продемонстрировало, что режимы терапии на основе ритуксимаба имеют более высокий показатель при достижении ремиссии (93,3%), чем альтернативные схемы лечения [30]. Аналогичные результаты были получены и в испанском регистре, где вероятность достижения ремиссии на терапии ритуксимабом составила 87,5%. [104]. Для молодых пациентов схемы на основе ритуксимаба могут быть более предпочтительным выбором, по сравнению с циклофосфамидом, обладающим токсичным действием со стороны репродуктивной системы.

Среди альтернативных подходов к эрадикации аутоантител рассматривают иммуноадсорбцию, внутривенные иммуноглобулины и индукцию иммунной толерантности, которые иногда используют в комплексной терапии ингибиторной гемофилии [89, 50, 147].

Несмотря на наличие представленной в литературных источниках информации об актуальных подходах к терапии приобретенной гемофилии, данные об эффективности препаратов, оптимальных схемах лечения и возможных побочных эффектах сохраняются противоречивыми и нуждаются в дальнейшем изучении.

1.7 Приобретенная гемофилия, ассоциированная с беременностью

Приобретенная гемофилия во время беременности встречается редко (в 1-5% всех случаев). В литературных источниках представлены немногочисленные клинические случаи персистенции ингибиторов FVIII во время беременности и после родов [23, 132]. Несмотря на это, остается актуальным вопрос о выборе тактики ведения таких пациентов.

Плановая медицинская помощь должна осуществляться в родильном отделении III уровня и быть мультидисциплинарной, с участием акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, неонатологов, гематологов и специализированной лабораторной службы [102].

Эпидуральная анестезия строго противопоказана. Родоразрешение через естественные родовые пути являются оптимальным решением, учитывая меньшую травматизацию и объем кровопотери. Роды должны быть проведены с помощью эффективного гемостатического лечения, где предпочтение отдается АИКК и rFVIIa [40]. С началом родовой деятельности необходимо однократное введение препарата rFVIIa в дозе 120 мкг/кг (или АИКК в дозе 50-100 Ед/кг), далее после отделения последа повторное введение rFVIIa (или АИКК, не ранее чем через 8 часов после последнего введения) до достижения гемостаза (согласно клинической картине). Если показано кесарево сечение, первая инфузия препарата rFVIIa выполняется за 15 минут до начала оперативного вмешательства в дозе 120 мкг/кг однократно и далее каждые 2–4 часа (или АИКК за 30 минут до начала оперативного вмешательства в дозе 50-100 Ед/кг и далее каждые 8–12 часов) до стабилизации состояния пациентки (согласно клинической картине) [102, 15].

В нескольких исследованиях ретроспективный анализ показал, что у некоторых больных первые клинические проявления и лабораторные признаки приобретенной гемофилии отмечали еще во время беременности, но на тот момент были проигнорированы [41]. Это указывает на то, что аутоантитела FVIII могут образовываться во время беременности и иметь малосимптомный или асимптомный характер. Поэтому показатель зарегистрированных случаев

приобретенной гемофилии во время беременности, вероятно, искусственно занижен. Также можно предположить, что физиологически высокая активность FVIII во время беременности может «маскировать» действие ингибиторов FVIII, объясняя, почему у большинства пациентов появляются симптомы только в раннем послеродовом периоде, когда FVIII возвращается к референсным значениям. Однако это не объясняет случаи приобретенной гемофилии, возникающей в отсроченные периоды – до 12 месяцев после родов.

Высокая информированность врачей в отношении подобных вариантов приобретенной гемофилии имеет особое значение, поскольку своевременная диагностика позволяет предотвратить катастрофическое материнское кровотечение во время родов, а также усилить наблюдение за новорожденным. Было доказано, что антитела FVIII проникают через плацентарный барьер, сохраняя реальный риск передачи приобретенной гемофилии от матери к плоду [145, 47].

Приобретенная гемофилия, возникшая во время беременности, требует тщательного наблюдения за плодом, в частности, повторных ультразвуковых исследований для выявления признаков внутриутробного кровотечения. Определение активности FVIII у новорожденного должно быть систематическим. Продолжительность постнатальной персистенции ингибиторов FVIII изучена плохо. Однако, учитывая классический период полувыведения IgG, можно предположить, что по истечении трех месяцев материнские аутоантитела FVIII полностью исчезают.

1.8 Прогноз и исходы заболевания

По данным крупных регистров разных стран до 70% больных с приобретенной гемофилией достигают полной ремиссии заболевания. При этом рецидивы возникают в 15-25% случаев. Средний временной интервал до возникновения рецидива составляет 4–6 месяцев [146, 118, 65]. Поэтому в первые 6 месяцев с момента наступления полной ремиссии необходим ежемесячный

клинико-лабораторный контроль (активность FVIII более чувствительный тест, чем АЧТВ, для выявления рецидива), далее каждые 2–3 месяца в течение года и каждые 6 месяцев в течение 2–3 лет [129]. Пациентов информируют о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае появления первых признаков кровотечения, что может свидетельствовать о рецидиве заболевания.

В Европейском регистре EACH2 рецидивы заболевания возникали у 18% пациентов, достигших ремиссии при использовании ГКС, у 12% – ГКС + циклофосфамид, с практически одинаковым временем до рецидива (134 и 139 дней, соответственно). У пациентов, достигших ремиссии после схем на основе ритуксимаба, частота рецидивов составляла всего 3% [65]. Некоторые авторы предлагают динамически контролировать в течение года соотношение FVIII/vWF:Ag у пациентов, достигших полной ремиссии. Снижение данного соотношения расценивают как ранний прогностический фактор рецидива заболевания [136]. Отсутствуют убедительные исследования, позволяющие рекомендовать конкретную тактику ведения пациентов с рецидивом заболевания.

Несмотря на благоприятный прогноз при послеродовой приобретенной гемофилии, рецидивы заболевания могут регистрироваться при последующих беременностях и родах. Ретроспективный анализ 179 случаев пациенток с послеродовой приобретенной гемофилией продемонстрировал, что при 24 повторно зарегистрированных беременностях рецидив заболевания возник у 6 (22%) пациенток [15].

По разным данным летальность при приобретенной гемофилии варьирует в диапазоне от 6,7% до 38% [125, 146, 36]. Следует отметить, что несмотря на ожидаемые риски летальных исходов, связанные с тяжелыми кровотечениями, инфекционные осложнения, возникшие в результате интенсивной иммуносупрессивной терапии, иногда являются основной причиной смерти пациентов. Так, в нидерландском исследовании наиболее частой причиной смерти были именно инфекционные осложнения у 19,2% больных, в сравнении с фатальными кровотечениями у 7,7% [146]. В исследовании GTN-AN 01/2010

инфекционные осложнения в качестве причины смерти установлены у 47% пациентов, сердечно-сосудистые заболевания у 18% и кровотечения только у 9% [125].

Сердечно-сосудистые события, включая тромбозы, инфаркты миокарда и инсульты, были зарегистрированы как причина смерти более 7% пациентов с приобретенной гемофилией в регистрах GTN АН 01/2010 и SACHA [125, 129]. Авторы рекомендуют после достижения референсных значений активности FVIII осуществлять тромбопрофилактику больным с повышенным риском тромботических осложнений и отягощенным анамнезом, а также с высокой активностью FVIII при развитии гиперкоагуляционного синдрома. Пациентам, ранее нуждавшимся в антикоагулянтной терапии, после достижения ремиссии также следует возобновить прием лекарственных препаратов [36].

Сразу несколько исследований показали, что высокий титр ингибиторов ($FVIII \geq 15$ БЕ в исследовании от 2024 года в Китае [30] и $FVIII \geq 20$ БЕ в совместном исследовании от 2015 года в Германии, Австрии, Швейцарии [125]) был плохим предиктором ответа на иммуносупрессивную терапию, а пациентам требовалось больше времени для достижения ремиссии [137]. Кроме того, индекс кровотечения ($BS \geq 6$ (шкала оценки кровотечений ISTH-BAT) рассматривали как еще один неблагоприятный прогностический фактор наступления ремиссии [30, 52]. В более ранних когортных исследованиях активность $FVIII < 1\%$ оценивали как ключевой лабораторный маркер, при котором приобретенная гемофилия сложнее поддавалась специфическому лечению, часто требовалась более интенсивная иммуносупрессивная терапия, ассоциированная с высоким риском инфекционных осложнений и летального исхода [125].

Таким образом, приобретенная гемофилия – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся гетерогенной клинической картиной, которая варьируется от легких до тяжелых, нередко опасных для жизни, кровотечений. Регистрируется тенденция к увеличению ежегодного числа впервые зарегистрированных случаев заболевания во всем мире. Приобретенная гемофилия встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, злокачественными

новообразованиями, активными инфекциями, а также нередко ассоциирована с беременностью и родами. Современные терапевтические стратегии позволяют контролировать подавляющее большинство кровотечений и достигать успешной элиминации ингибитора. В связи с ростом объема публикуемых научных данных, проведением клинических исследований новых препаратов, разработкой актуальных диагностических и терапевтических алгоритмов, приобретенная гемофилия заслуживает особого внимания и нуждается в более подробном и детальном изучении.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

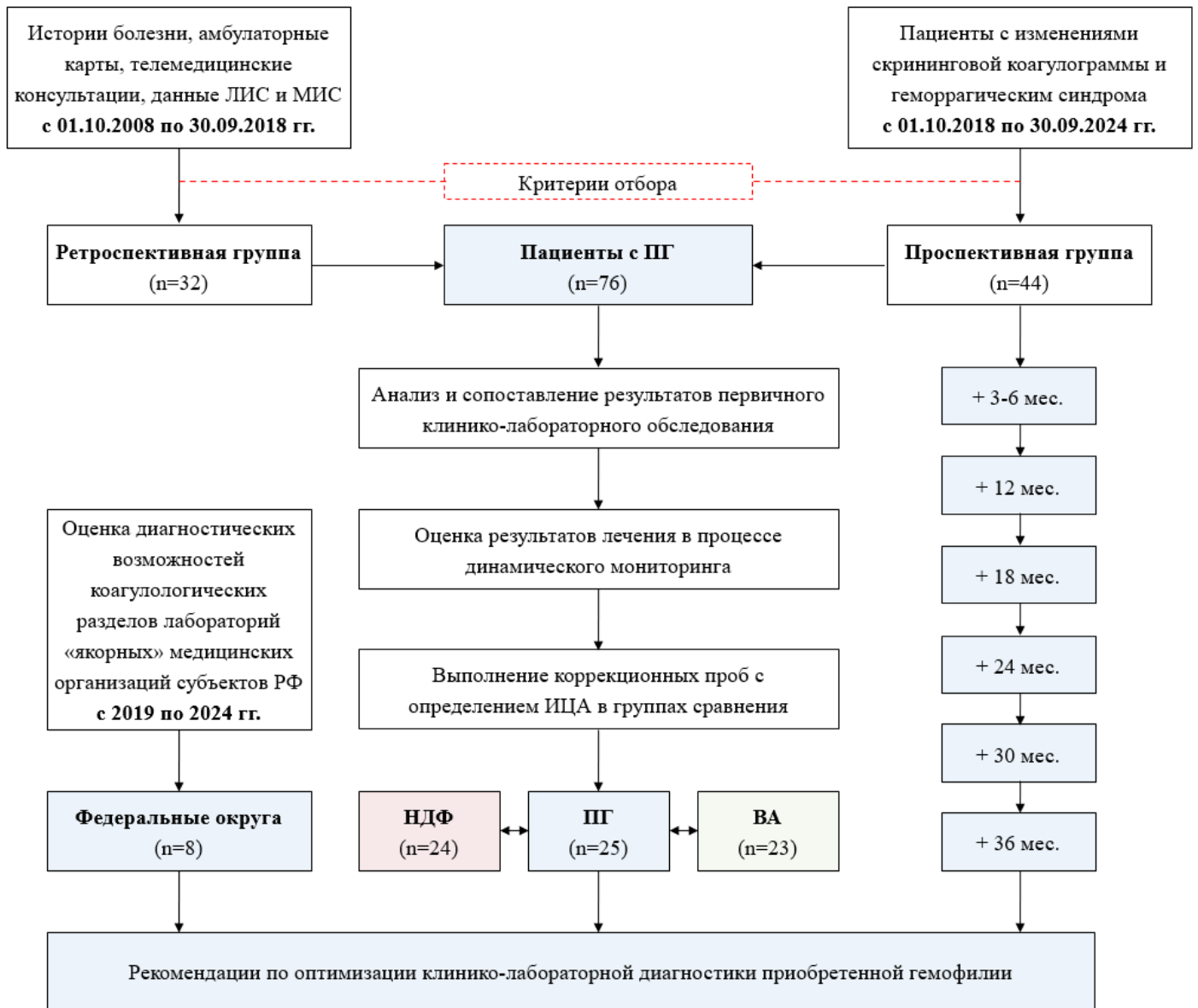
2.1 Основные положения и характеристика пациентов

Научная работа выполнена с 2018 по 2024 год на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующий лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н.) и клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза (заведующий отделением – д.м.н. Зозуля Н.И.) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (генеральный директор, член-корреспондент РАН, д.м.н. Паровичникова Е.Н.).

Всего в ходе написания данной диссертационной работы были отобраны в соответствии с критериями включения 76 пациентов, проходивших клинико-лабораторное обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2008 по 2024 год.

Поиск 32 пациентов, включенных в ретроспективное исследование в соответствии с критериями отбора, проводили в период с 01.10.2008 по 30.09.2018 год на основании историй болезни, амбулаторных карт, телемедицинских консультаций, материалов лабораторной и медицинской информационных систем.

Данные для проспективного анализа были получены в результате обследования пациентов, обратившихся амбулаторно / госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 01.10.2018 по 30.09.2024 год, с изменениями показателей скрининговой коагулограммы и наличием геморрагического синдрома различной степени выраженности. После применения критериев отбора из когорты проспективно обследованных было включено в исследование 44 больных, которые получали специфическую терапию с проведением контрольных клинико-лабораторных обследований каждые 3-6 месяцев (Рисунок 13).



НДФ – наследственный дефицит факторов свертывания крови;

ПГ – приобретенная гемофилия;

ВА – волчаночный антикоагулянт;

ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта;

ЛИС – лабораторная информационная система;

МИС – медицинская информационная система.

Рисунок 13 – Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

- Возраст старше 18 лет;
- Наличие признаков впервые возникшего геморрагического синдрома;
- Изолированное удлинение АЧТВ в скрининговой коагулограмме;
- Активность FVIII <50%, ингибитор FVIII > 0,6 БЕ;
- Согласие на обработку персональных данных.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- Наличие убедительных клинико-лабораторных и анамнестических данных за наследственный генез коагулопатии;
- Другие приобретенные дефициты факторов свертывания крови различного происхождения, не связанные с приобретенной гемофилией.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Добровольный отказ пациента от диагностики и лечения.

В процессе формирования базы данных пациентов отбиралась информация о демографических и гендерно-возрастных характеристиках, сопутствующих заболеваниях, характеристиках эпизодов кровотечений, результатах клинико-лабораторных обследований, гемостатической и иммуносупрессивной терапии, ответе на проводимую терапию, побочных эффектах и результатах динамического наблюдения.

Для оценки эффективности коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии, эффекта волчаночного антикоагулянта и наследственного дефицита факторов свертывания крови (FVIII – гемофилия А, FIX – гемофилия В, FXI – болезнь Розенталя, FXII – болезнь Хагемана, FVIII + vWF (концентрация и активность) – болезнь фон Виллебранда) в период с 01.10.2023 по 30.09.2024 год были сформированы две группы сравнения, включающие образцы плазмы 47 первично обследованных пациентов: 23 – с положительным волчаночным антикоагулянтом и 24 – с наследственным дефицитом факторов свертывания крови.

В группу с волчаночным антикоагулянтом были включены больные старше 18 лет, с изолированным удлинением АЧТВ и подтвержденным положительным волчаночным антикоагулянтом. В группу с наследственным дефицитом факторов свертывания крови – больные старше 18 лет, с убедительными клиническими и анамнестическими данными в пользу наследственной коагулопатии, изолированным удлинением АЧТВ и снижением активности FVIII / FIX / FXI / FXII / FVIII + vWF при расширенном лабораторном обследовании.

В качестве критериев не включения больных в группы сравнения учитывалась любая сопутствующая терапия, влияющая на систему гемостаза, и наличие ингибиторной формы наследственной гемофилии.

Пациенты проходили обследование и лечение в следующих подразделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России:

1. Клинико-диагностическое отделение гематологии и нарушений гемостаза (зав. отделением – д.м.н. Зозуля Н.И.);
2. Отделение реанимации и интенсивной терапии (зав. отделением – д.м.н. Галстян Г.М.);
3. Отделение травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией (зав. отделением – д.м.н. Зоренко В.Ю.)
4. Отделение гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний (зав. отделением – д.м.н. Лукина Е.А.)

Лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для верификации диагноза, были выполнены на базе следующих подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России:

1. Централизованная клинико-диагностическая лаборатория (зав. лабораторией – к.м.н. Двирнык В.Н., руководитель группы патологии гемостаза Орел Е.Б.);
2. Экспресс-лаборатория (зав. лабораторией – Мамлеева С.Ю.);
3. Группа сопровождения генетической диагностики (руководитель группы – к.б.н. Пшеничникова О.С.);

4. Отделение эндоскопии с кабинетом ультразвуковой диагностики и функциональной диагностики (зав. отделением – Попова О.Ю.);

5. Рентгеновское отделение (зав. отделением – к.м.н. Костина И.Э.).

Оценка диагностических возможностей лабораторий субъектов РФ по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза приобретенной гемофилии, осуществлялась с 2019 по 2024 год сотрудниками мобильной рабочей группы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России совместно с управлением регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» (руководитель управления – к.м.н. Лазарева О.В.).

Выездные мероприятия проводили в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ» посредством очного визита в «якорные» медицинские организации субъектов РФ и заполнения чек-листа «Лабораторно-диагностическая служба медицинской организации субъекта РФ» (Приложение 1). Анализ данных проводили по 8 федеральным округам (ФО), включая 88 субъектов РФ (за исключением города Москвы, который не участвует в реализации федеральной программы).

2.2 Ключевые термины и понятия

Приобретенный дефицит факторов свертывания крови – определение активности одного или нескольких факторов свертывания крови ниже референсных значений при отсутствии убедительных данных за наследственный генез коагулопатии [1];

Ингибитор фактора свертывания крови – поликлональное высокоаффинное IgG-антитело, которое специфически нейтрализует прокоагулянтную активность факторов свертывания крови [155].

Волчаночный антикоагулянт – гетерогенная группа неспецифических антител, направленных против отрицательно заряженных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов и их комплексов с факторами свертывания крови.

Антифосфолипидный синдром – системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся венозными и / или артериальными тромбозами различной локализации, патологиями беременности на фоне персистирующих аутоантител к фосфолипидам клеточных мембран [135].

Геморрагический синдром – совокупность симптомов, типичных для патологии свертывающей системы крови, связанных со склонностью к кровоточивости различной локализации и интенсивности.

Ремиссия заболевания – отсутствие новых эпизодов кровотечений при достижении активности FVIII $\geq 50\%$ и титра ингибиторов FVIII $< 0,6$ БЕ при контрольном обследовании.

Спонтанная ремиссия – достижение целевых значений активности FVIII и титра ингибиторов FVIII при отсутствии проведения специфической иммуносупрессивной терапии.

Терапевтическая ремиссия – достижение целевых значений активности FVIII и титра ингибиторов FVIII в результате проведения специфической иммуносупрессивной терапии.

Рецидив заболевания – возникновение нового эпизода кровотечения при снижении активности FVIII $< 50\%$ и повышении титра ингибиторов $\geq 0,6$ БЕ в период после достижения ремиссии.

Тяжесть кровотечения, по причине сложности точной дифференцировки степени выраженности геморрагического синдрома при многолетнем ретроспективном анализе, оценивали по двум обобщенным критериям в соответствии с рекомендациями Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [57, 130]: легкие (нетрансфузионнозависимые) и тяжелые / жизнеугрожающие (трансфузионнозависимые) (Таблица 6).

Таблица 6 – Тяжесть геморрагического синдрома

Тяжелые кровотечения	Легкие кровотечения
• Кровотечение со смертельным исходом; • Кровотечение в органы и ткани, влекущее за собой функциональные и гемодинамические нарушения; • Кровотечение в критические анатомические области; • Кровотечение, которое привело к снижению уровня гемоглобина ниже 80 г/л или на ≥ 20 г/л; • Кровотечение, требующее трансфузии эритроцитсодержащих сред.	• Кровотечение, которое не соответствует критериям тяжелого кровотечения; • Кровотечение, не требующее трансфузии эритроцитсодержащих сред.

Эрадикационная терапия – элиминация специфического ингибитора FVIII методами иммуносупрессивного воздействия (Таблица 7). Схема лечения, режим дозирования и частота применения могут корректироваться индивидуально в каждом конкретном клиническом случае.

Таблица 7 – Режим дозирования иммуносупрессивных препаратов

Препарат	Доза и частота применения
Преднизолон	1 мг/кг/сут. – 5 нед.
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз в нед. – 4 введения
Циклофосфамид	1,5-2 мг/кг ежедневно внутрь – 5 нед.

Гемостатическая терапия – применение лекарственных средств, направленных на остановку и профилактику кровотечений (Таблица 8). Режим дозирования и частота применения может корректироваться индивидуально в каждом конкретном клиническом случае.

Таблица 8 – Режим дозирования гемостатических препаратов

Препарат	Доза и частота применения
rFVIIa	купирование кровотечений: 90–120 мкг/кг каждые 2–3 часа профилактика кровотечений: 90 мкг/кг 1 раз в день
АИКК	купирование кровотечений: 30–100 Ед/кг каждые 8–12 часов профилактика кровотечений: 20–50 Ед/кг 2-3 раза в нед.

ИЦА (индекс Рознера) – расчетное (качественное) лабораторное исследование, направленное на выявление наличия / отсутствия ингибирующих антител в плазме крови. Диагностическая специфичность индекса составляет 98–100%, чувствительность – 55–68%. Значение ИЦА $\leq 15\%$ свидетельствует коррекции и истинном дефиците факторов внутреннего пути; ИЦА $> 15\%$ – отсутствие коррекции, что указывает на наличие ингибиторов [60].

2.3 Клинико-лабораторное обследование пациентов

1. В *персональном анамнезе заболевания* особое внимание уделяли характеру геморрагического синдрома, его происхождению, локализации, интенсивности, продолжительности и периодичности возникновения. Регистрировали следующие его проявления: экхимозы, петехии и гематомы мягких тканей, забрюшинные гематомы, маточные, желудочно-кишечные и легочные кровотечения, кровотечения из мочевыводящих путей, полости рта, десен, зева и носа, внутрисуставные кровотечения и другие. Отдельно уточняли у пациентов о возникновении аномальных кровотечений при инвазивных процедурах: удалении зубов, косметологических и оперативных вмешательствах. Оценивали время с момента возникновения первых клинических проявлений до момента верификации диагноза. На основании медицинской документации выясняли информацию о ранее проведенных заместительных трансфузиях компонентов крови и назначаемых гемостатических средствах, необходимых для достижения эффективного гемостаза и остановки кровотечения. Отдельное внимание уделяли

акушерскому анамнезу у пациенток, у которых развитие заболевания было ассоциировано с беременностью и родами. Проводили сбор *семейного анамнеза* со слов пациента о наличии геморрагического синдрома у членов его семьи.

2. Собирали данные о *сопутствующих состояниях*, а также приеме лекарственных препаратов, которые могли быть фактором, предрасполагавшим к развитию заболевания. С целью выявления скрытых патологий назначали консультацию узкопрофильных специалистов.

3. При *физикальном обследовании* особое внимание уделяли выявлению и оценке выраженности геморрагического синдрома. При этом учитывали состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, мышц, суставов, наличие признаков кровотечений из внутренних органов. Определяли тип кровоточивости на основании тщательного расспроса больного, когда учитывали все эпизоды кровотечений, и данных объективного исследования.

4. *Лабораторные исследования:*

- развернутый клинический анализ крови;
- скрининговая коагулограмма: АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген;
- определение активности FVIII (клоттинговый и хромогенный метод), FIX, FX, FXI, FXII (клоттинговый метод);
- определение титра ингибиторов FVIII (клоттинговый и хромогенный метод) и FIX (клоттинготвый метод) по Бетесда;
- коррекционные пробы (ИЦА);
- определение концентрации и активности vWF;
- определение волчаночного антикоагулянта;
- определение антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину (IgG, IgM) и бета-2-гликопротеину 1 (IgG, IgM));

5. *Инструментальное обследование* (УЗИ, МРТ, КТ, эндоскопия) при подозрении на развитие внутренних (скрытых) кровотечений.

2.4 Пробоподготовка биоматериала перед выполнением исследований

Для выполнения лабораторных исследований системы гемостаза осуществляли взятие венозной крови пациента из периферической вены в одноразовую вакуумную пробирку S-Monovette с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9 (1 часть раствора цитрата и 9 частей крови), соблюдая правила внелабораторного преаналитического этапа.

После доставки в лабораторию образцы крови распределяли в соответствии с назначенным исследованием. Для коагулологического и хемилюминесцентного анализа получали обедненную тромбоцитами плазму путем центрифугирования цитратной крови с ускорением 2000 g в течение 10 мин. при температуре 18-24°C. Если требовалось определение волчаночного антикоагулянта, применяли двойное центрифугирование (первичное – 2000 g 10 мин., повторное – 2500 g 10 мин).

Исследования выполняли в течение 2 часов с момента доставки образцов крови в лабораторию. При невозможности проведения исследования в срок, аликвотированную плазму хранили в замороженном состоянии при температуре -70°C до момента проведения анализа (не более 6 месяцев). Замороженную плазму размораживали на водяной бане в течение 3-5 мин. при температуре 37 °C и приступали к исследованию.

2.5 Методы проведения лабораторных исследований

2.5.1 Коагулологические методы исследования гемостаза

Исследование коагулологических параметров выполняли на автоматическом анализаторе гемостаза (коагулометре) ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory (США) и Sysmex CA-600 Sysmex Corporation (Япония) с использованием оригинальных реагентов, контрольных и калибровочных материалов «HemosIL» (США) и «SIEMENS Healthcare» (Германия) согласно рекомендациям производителя [3]. Референсные значения представлены в Приложении №2.

Активированное частичное тромбопластиновое время (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» SynthASil). Добавление к плазме пациента отрицательно

заряженных частиц, смешанных со специфическими фосфолипидами и буфером, создает благоприятную среду для активации факторов внутреннего пути свертывания крови. После преинкубации в реакционную смесь добавляется CaCl_2 , который запускает реакцию коагуляции. Прибор регистрирует время образования сгустка.

Протромбиновое время (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» RecombiPlasTin 2G). Добавление тканевого тромбопластина и ионов кальция к плазме пациента инициирует активацию внешнего пути свертывания. В результате фибриноген превращается в фибрин, что сопровождается образованием сгустка. Прибор регистрирует время образования сгустка.

Тромбиновое время (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» Thrombine Time). Добавление тромбина к плазме пациента приводит к полимеризации фибриногена и образованию фибринового сгустка. Прибор регистрирует время образования сгустка.

Фибриноген (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» Q.F.A. Thrombine (Bovine)). Добавление избытка тромбина к плазме пациента вызывает переход фибриногена в фибрин. Прибор регистрирует время образования сгустка, которое сравнивается с калибровочной кривой.

Концентрация фактора Виллебранда (иммунотурбидиметрический метод, реагент «HemosIL» vWF:Ag). Латексный реагент представляет собой суспензию латексных частиц, покрытых антителами vWF. При смешивании плазмы с латексным реагентом и буфером, латексные частицы агглютинируют между собой через молекулы vWF. Степень агглютинации прямо пропорциональна концентрации фактора и измеряется по уменьшению светопропускания.

Ристоцетин кофакторная активность фактора Виллебранда (иммунотурбидиметрический метод, реагент «HemosIL» vWF:RCo). Латексный реагент представляет собой суспензию латексных частиц, покрытых рекомбинантными фрагментами гликопротеинового рецептора тромбоцитов к vWF (GP1ba). Латексные частицы соединены с GP1ba посредством антител, которые ориентируют GP1ba таким образом, что в присутствии ристоцетина он связывается

с vWF. При смешивании плазмы с латексным реагентом и буфером, латексные частицы агглютинируют между собой через молекулы vWF. Степень агглютинации прямо пропорциональна активности фактора и измеряется по уменьшению светопропускания.

Активность факторов внутреннего пути: FVIII, FIX, FXI, FXII (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» Factors Deficient Plasma). Плазма пациента разводится и добавляется плазма, дефицитная по анализируемому фактору. Коррекция активированного частичного тромбопластинового времени пропорциональна активности фактора в плазме пациента.

Активность фактора FVIII (хромогенный метод, реагент «SIEMENS Healthcare» Factor VIII Chromogenic Assay). Добавление к плазме пациента реагента, содержащего фосфолипиды и ионы Ca^{2+} , приводит к образованию FXa в количестве пропорциональном активности FVIII. Далее, специфический для FXa субстрат гидролизует в кювете анализатора, изменяя оптическую плотность среды, регистрируемую анализатором. Интенсивность окрашивания соответствует содержанию FVIII в исследуемом образце.

Ингибитор FVIII (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» FVIII Deficient Plasma и хромогенный метод, реагент «SIEMENS Healthcare» Factor VIII Chromogenic Assay). Методики не являются полностью автоматизированными и заключаются в определении активности FVIII кратно титруемой плазмы пациента. По результатам измерений рассчитывается остаточная активность (%) = (активность FVIII в титруемой плазме / активность FVIII в контрольной плазме) * 100%. Значения БЕ, которые вошли в диапазон 30-60% по таблице определения титра ингибиторов FVIII, умножают на степень разведения. Полученные значения рассчитывают по среднему арифметическому.

Волчаночный антикоагулянт (диагностическая панель тестов с ядом гадюки Рассела и кварцевым активатором). Тест с разбавленным ядом гадюки Рассела (клоттинговый метод, реагент «HemosIL» dRVVT Screen и «HemosIL» dRVVT Confirm) и исследование времени свертывания с кварцевым активатором

(клоттинговый метод, реагент «HemosIL» SCT Screen и «HemosIL» SCT Confirm) в алгоритме скринингового, подтверждающего и микс-тестов.

«dRVVT Screen» и «dRVVT Confirm» – реагенты основаны на применении разбавленного яда гадюки Рассела, который в присутствии ионов кальция и фосфолипидов активирует коагуляционный каскад начиная с FX.

«SCT Screen» и «SCT Confirm» – реагенты основаны на применении кварцевого активатора, который в присутствии ионов кальция и фосфолипидов активирует коагуляционный каскад начиная с FXII.

Реагент «Screen» содержит низкое количество фосфолипидов, что делает его чувствительным к присутствию волчаночного антикоагулянта. А дополнительное количество фосфолипидов в реагенте «Confirm» нейтрализует присутствующие антитела и способствует восстановлению нормального времени свертывания. Результат считается положительным, если «dRVVT Screen» / «dRVVT Confirm» > 1,2 и / или «SCT Screen» / «SCT Confirm» > 1,2.

ИЦА основан на определении АЧТВ (клоттинговый метод, реагенты «HemosIL» SynthASil и «HemosIL» Normal Control). Значение ИЦА рассчитывается по следующей формуле: $\text{ИЦА} = (b - c) / a \times 100$, где a – АЧТВ образца плазмы пациента, b – АЧТВ смеси плазмы пациента и нормальной плазмы в соотношении 1:1, а c – АЧТВ нормальной плазмы. ИЦА рассчитывали по времени свертывания без инкубации и после 2-х часовой инкубации при температуре 37°C.

2.5.2 Хемилюминесцентные методы исследования гемостаза

Определение антифосфолипидных антител выполняли на автоматическом хемолюминесцентном анализаторе гемостаза AcuStar Instrumentation Laboratory (США) с использованием оригинальных реагентов, контрольных и калибровочных материалов «HemosIL» (США) согласно рекомендациям производителя [3, 127]. Референсные значения представлены в Приложении №2.

Антитела к бета-2-гликопротеину 1 (IgG, IgM) (хемолюминесцентный метод, реагенты «HemosIL» anti- β 2 Glycoprotein-I IgG antibodies и «HemosIL» anti- β 2 Glycoprotein-I IgM antibodies).

Антитела к кардиолипину (IgG, IgM) (хемолюминесцентный метод, реагенты «HemosIL» Anticardiolipin IgG antibodies и «HemosIL» Anticardiolipin IgM antibodies).

Магнитные частицы, покрытые специфическими антигенами, образуют комплексы с антителами к ним, если таковые присутствуют в образце. Затем в реакционную смесь добавляют античеловеческие антитела, покрытые изолуминолом. После инкубации и разделения остаются только те магнитные частицы, которые образовали комплекс с античеловеческими антителами. К этим комплексам добавляется реагент, запускающий люминесцентную реакцию. Количество испускаемого света измеряется оптической системой прибора в относительных световых единицах. Величина относительных световых единиц прямо пропорциональна концентрации антител к *бета-2-гликопротеину 1 (IgG / IgM)* или *кардиолипину (IgG, IgM)* в образце.

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили на базе информационно-аналитического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (начальник отдела – к.т.н. Куликов С.М.). Для создания базы данных и дальнейшего анализа пациентов была использована платформа REDCap.

Перед применением статистических критериев проверяли нормальность распределения количественных переменных с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Параметрические данные представлены в виде медианы с указанием диапазона минимальных и максимальных значений. Для описания данных применяли классические методы описательной статистики. Сравнение частотных характеристик и выявление взаимосвязей выполняли с использованием частотного

анализа и корреляционного анализа. Для оценки статистической значимости различий в таблицах сопряженности использовали χ^2 -критерий; в случае таблиц 2×2 – точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона.

Сравнение средних значений непрерывных показателей между группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При выявлении распределений, отличающихся от нормального, применяли логарифмическое преобразование данных для приведения распределения к нормальному.

Для определения пороговых значений показателей применяли ROC-анализ.

Событийный анализ проводили по методу Каплана–Майера с оценкой статистической значимости различий с помощью критерия Log-Rank.

В качестве критерия статистической значимости был принят порог $p < 0,05$.

Обработку и анализ данных осуществляли с использованием статистического программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения больных с приобретенной гемофилией

В период с октября 2008 по октябрь 2024 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России зарегистрировано 76 пациентов в возрасте от 21 до 87 лет (медиана – 53 года) с верифицированным диагнозом приобретенная гемофилия: 17 (22%) мужчин и 59 (78%) женщин.

Демографические и анамнестические данные

Анализ демографических данных демонстрировал бимодальное гендерно-возрастное распределение больных с пиками в двух группах (Рисунок 14). Первый пик – преимущественно женщины репродуктивного возраста от 21 до 40 лет (медиана – 31 год). Второй – лица старшей возрастной группы от 61 до 80 лет (медиана – 71 год), среди которых заболевание регистрировали до 70 лет чаще у женщин, а до 80 лет одинаково как у мужчин, так и у женщин.

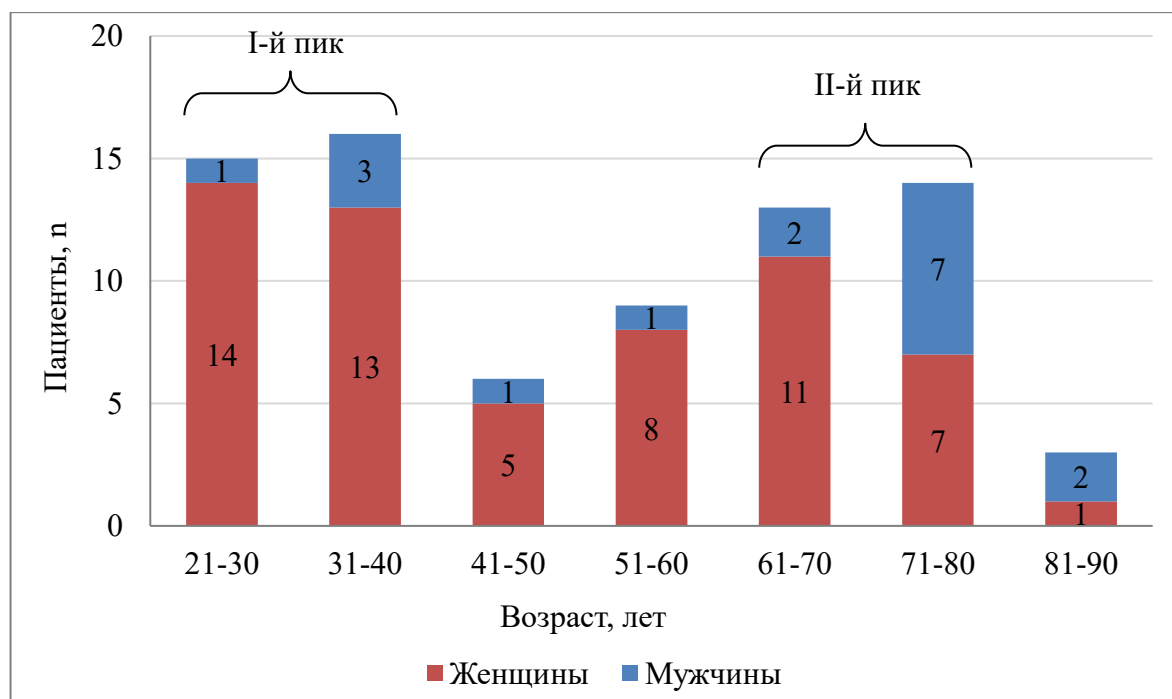


Рисунок 14 – Распределение пациентов с приобретенной гемофилией по полу и возрасту

У 60 (79%) больных диагноз был установлен впервые после амбулаторного обращения / госпитализации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, остальные – 16 (21%) обратились для дообследования, уточнения диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения. Время с момента возникновения первых клинических проявлений до верификации диагноза составило от 1 до 48 недель (медиана – 6 недель).

У 48 (63%) из 76 обследованных пациентов заболевание было ассоциировано с различными сопутствующими состояниями: у 20 (26%) – с беременностью и родами, у 14 (18%) – с аутоиммунными заболеваниями, у 8 (11%) – со злокачественными новообразованиями, у 6 (8%) – с инфекционными заболеваниями (рисунок 15).

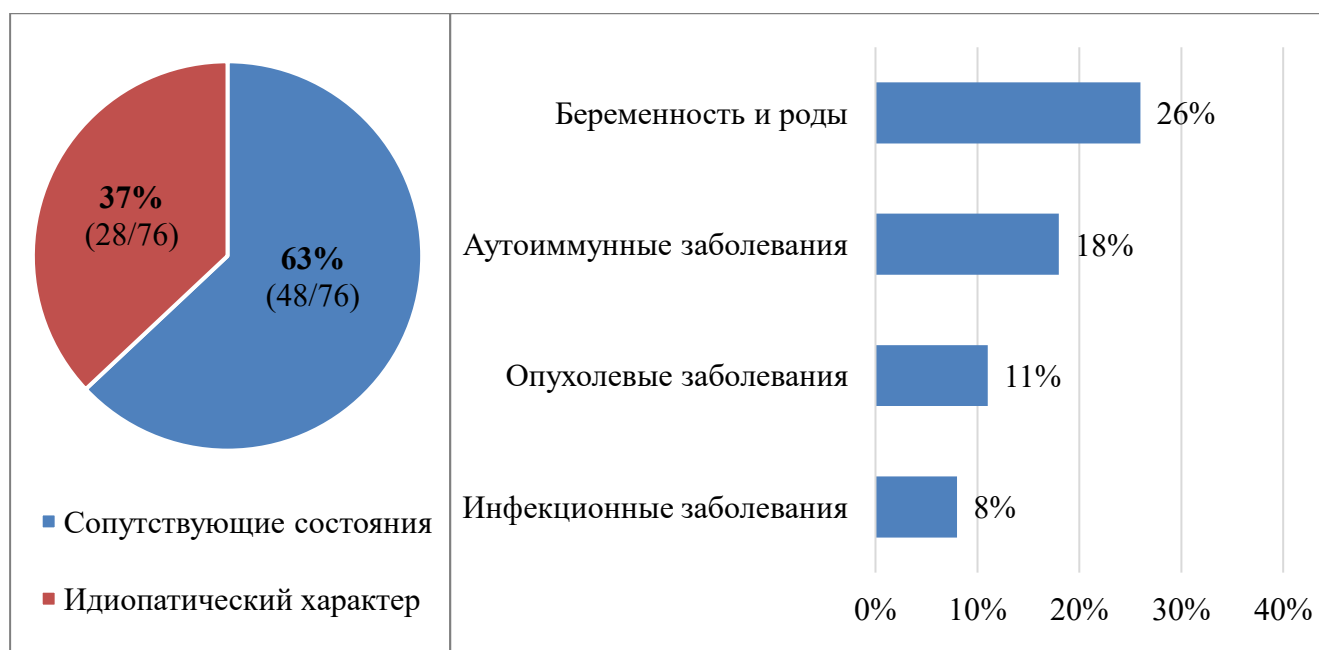


Рисунок 15 – Сопутствующие состояния у пациентов с приобретенной гемофилией

В процессе сбора данных было также отмечено, что 23 (30%) пациента на момент манифестации заболевания принимали лекарственные препараты: антиагреганты (профилактика сердечно-сосудистых заболеваний) – 6 (26,1%), антикоагулянты (профилактика и лечение венозных тромбозов) – 7 (30,4%), антиретровирусные препараты (лечение ВИЧ) – 3 (13%), L-тироксин (терапия

гипотиреоза) – 6 (26,1%), опиоидные анальгетики (лечение нейрогенного болевого синдрома) – 1 (4,4%) (Таблица 9).

Таблица 9 – Сопутствующие состояния и прием лекарственных препаратов у пациентов с приобретенной гемофилией

Характеристика сопутствующих состояний	Пациенты
Беременность и роды:	n = 20
дебют заболевания после родов, n (%)	19 (95%)
дебют заболевания во время беременности, n (%)	1 (5%)
Аутоиммунные заболевания:	n = 14
ревматоидный артрит, n (%)	4 (28,6%)
аутоиммунным тиреоидит, n (%)	3 (21,41%)
антифосфолипидный синдром, n (%)	2 (14,3%)
системная красная волчанка, n (%)	2 (14,3%)
синдром Шегрена, n (%)	1 (7,13%)
синдром Шмидта, n (%)	1 (7,13%)
иммунная тромбоцитопеническая пурпура, n (%)	1 (7,13%)
Злокачественные новообразования:	n = 8
солидные опухоли, n (%)	5 (62,5%)
гемобластозы, n (%)	3 (37,4%)
Инфекционные заболевания:	n = 6
ВИЧ инфекция + гепатит С, n (%)	2 (33,3%)
ВИЧ инфекция, n (%)	1 (16,6%)
гепатит С, n (%)	1 (16,6%)
гепатит В, n (%)	1 (16,6%)
COVID-19, n (%)	1 (16,6%)

Продолжение таблицы 9

Лекарственные препараты	Пациенты
антикоагулянты, n (%)	7 (30,4%)
антиагреганты, n (%)	6 (26,1%)
L-тироксин, n (%)	6 (26,1%)
антиретровирусные препараты, n (%)	3 (13%)
опиоидные анальгетики, n (%)	1 (4,4%)

Акушерский анамнез

Данные об акушерском анамнезе представлены у 20 женщин в возрасте от 21 до 40 лет (медиана – 30 лет), у которых в течение 12 месяцев после родов был верифицирован диагноз приобретенная гемофилия (Таблица 10).

У 19 (95%) пациенток первые клинические проявления заболевания были зарегистрированы непосредственно после родов. У 1 (5%) пациентки в третьем триместре беременности (за 2 недели до родов) описаны экхимозы на верхних и нижних конечностях, при этом выраженный геморрагический синдром гематомного типа с маточными кровотечениями и изменениями коагулограммы был зарегистрирован только в течение месяца после родов, что позволило ее отнести к группе больных с послеродовым вариантом приобретенной гемофилии.

Время до возникновения клинических проявлений у 18 (90%) пациенток составило от 0 до 4 месяцев после родов и у 2 (10%) пациенток – 6 и 8 месяцев, соответственно (медиана – 1,5 месяца). Дебют геморрагического синдрома у 13 (65%) пациенток наблюдали после первых родов, у 5 (25%) – после вторых и у 2 (10%) – после третьих.

Таблица 10 – Характеристика пациенток с послеродовой приобретенной гемофилией

Характеристика пациенток	Пациенты n = 20
Возраст, лет: медиана (диапазон)	30 (21-39)
Первые клинические проявления зарегистрированы: во время беременности, n (%) после родов, n (%)	1 (5%) 19 (95%)
Время с момента родоразрешения до появления клинических проявлений, месяцев: 0-4, n (%) 5-12, n (%) медиана (диапазон)	18 (90%) 2 (10%) 1,5 (0-8)
Дебют клинических проявлений заболевания после: 1-х родов, n (%) 2-х родов, n (%) 3-х родов, n (%)	13 (65%) 5 (25%) 2 (10%)

Клинико-лабораторное обследование

На момент установления диагноза клиническая картина заболевания характеризовалась тяжелыми кровотечениями у 52 (68%) из 76 обследованных пациентов и легкими – у 24 (32%), соответственно (Рисунок 16-А).

У 60 (79%) больных кровотечения не имели никаких предпосылок и появлялись спонтанно, у 16 (21%) – были провокационными: возникали в результате бытовых травм, инвазивных медицинских и косметологических вмешательств (Рисунок 16-Б).

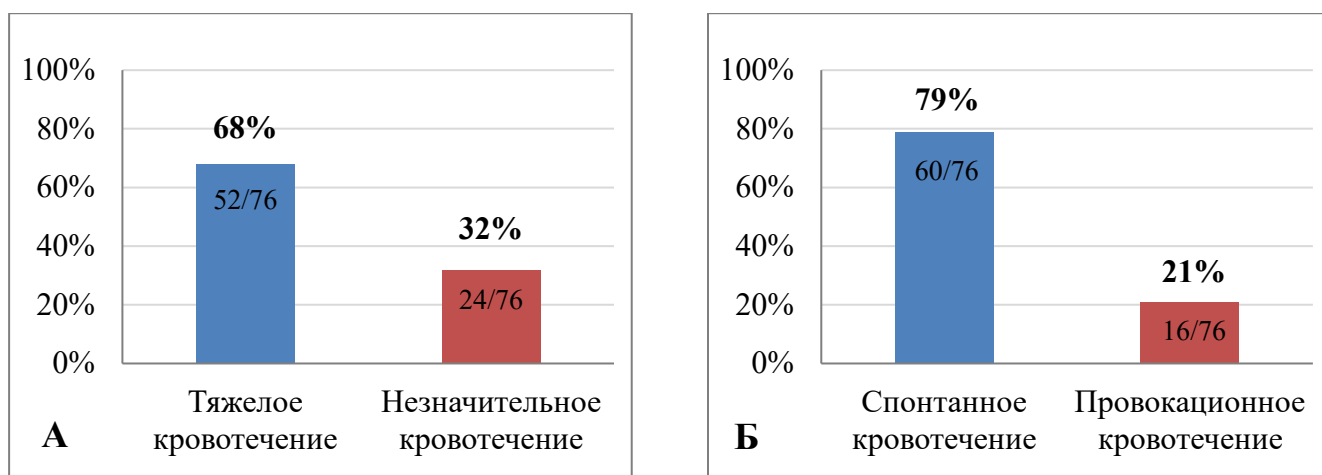


Рисунок 16 – Характеристика кровотечений: по тяжести (А) и происхождению (Б)

Геморрагический синдром у 68 (89%) включенных в исследование пациентов был представлен гематомами мягких тканей, реже встречались экхимозы и петехии – у 18 (21%), маточные кровотечения – у 11/59 (19%), кровотечения из мочевыводящих путей – у 10 (13%), полости рта, десен и зева – у 9 (12%), внутрисуставные кровотечения – у 8 (11%), желудочно-кишечные кровотечения – у 7 (9%), носовые кровотечения – у 6 (8%), забрюшинные гематомы – у 5 (7%) пациентов. Одновременное сочетание нескольких (более двух) геморрагических проявлений разной локализации имел 41 (54%) пациент (Рисунок 17).

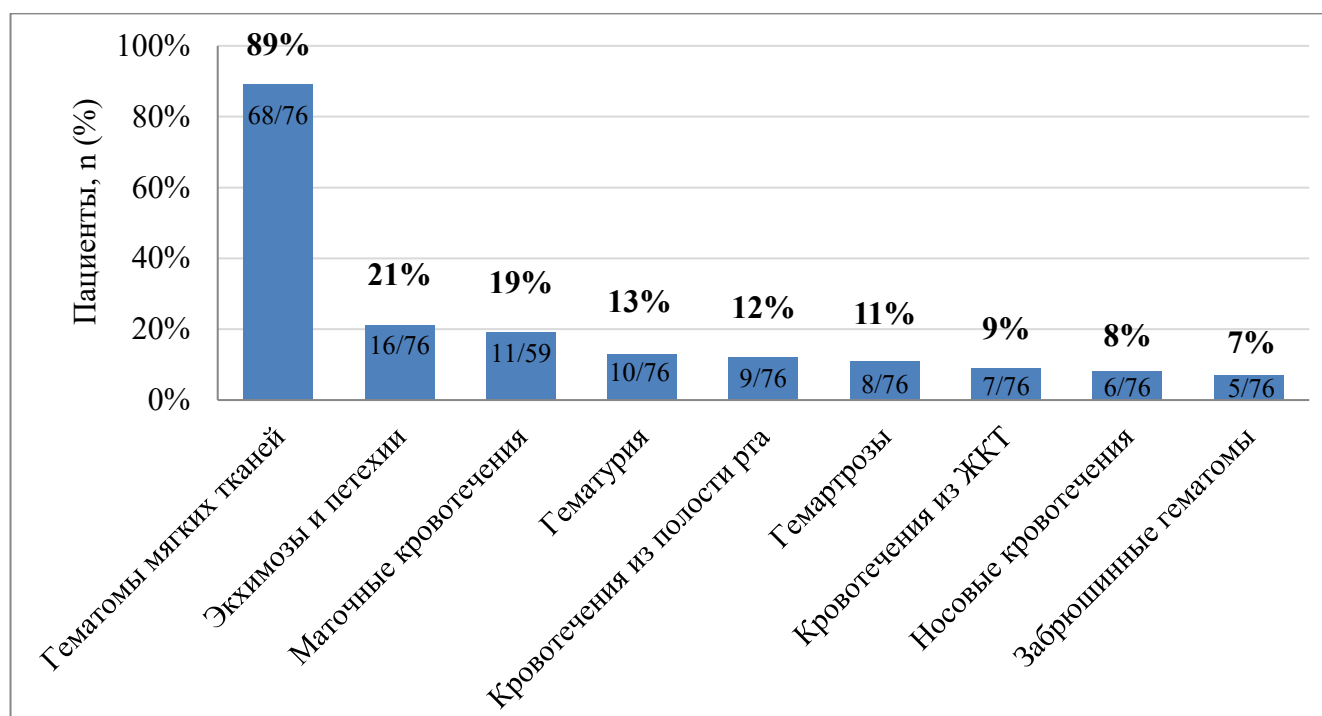


Рисунок 17 – Клиническая картина заболевания

Согласно результатам лабораторного обследования, легкую форму анемии регистрировали в 38 (50%) наблюдениях (медиана гемоглобина – 101 г/л), в 16 (21%) – среднюю (медиана гемоглобина – 80 г/л), в 12 (16%) – тяжелую (медиана гемоглобина – 58 г/л). АЧТВ варьировало в диапазоне от 45 сек. до 220 сек. (медиана – 103,4 сек.). ИЦА после 2-х часовой инкубации подтверждал наличие ингибитора у 40 (100%) обследованных пациентов (медиана – 32,5%). Активность FVIII определяли в диапазоне от 0,1% до 18,1% (медиана – 1,2%), титр ингибиторов FVIII – от 0,9 БЕ до 5240 БЕ (медиана – 22 БЕ). Положительный волчаночный антикоагулянт определяли у 12 (17%) из 70 обследованных. Отмечали увеличение концентрации vWF у 40 (69%) из 58 больных (медиана – 177%).

Результаты терапии

Гемостатическую терапию в дебюте заболевания назначали 68 (89%) пациентам. В большинстве случаев лечение проводилось в медицинских учреждениях по месту жительства различными (доступными для назначения) препаратами, часто несколькими, с вариабельной клинической эффективностью (Таблица 11). 8 (11%) пациентов, имея незначительные кровотечения, гемостатическую терапию не получали.

СЗП показала эффективность у 11 (31%) из 36 пациентов, криопреципитат – у 3 (25%) из 10 пациентов, транексамовая кислота – у 5 (42%) из 12 пациентов, препараты FVIII – у 2 (33%) из 6 пациентов. Наилучший клинический результат продемонстрировали rFVIIa в 23 (85%) из 27 случаев и АИКК в 21 (87%) из 24 случаев, которые назначали в дебюте заболевания и при неэффективности выше представленной терапии.

В случае отсутствия клинического ответа на терапию препаратами шунтирующего механизма действия, при сохранении рецидивирующего геморрагического синдрома и невозможности достижения элиминации ингибиторов FVIII (рефрактерное течение заболевания) назначали терапию (off label) эмицизумабом с хорошим клиническим эффектом в 5 (100%) случаях.

Таблица 11 – Результаты гемостатической терапии

Гемостатическая терапия	Клиническая эффективность
СЗП, n (%)	11/33 (33%)
Криопреципитат, n (%)	3/10 (25%)
Транексамовая кислота, n (%)	6/13 (46%)
Препараты FVIII, n (%)	2/6 (33%)
rFVIIa, n (%)	23/27 (85%)
АИКК, n (%)	21/24 (88%)
Примечание: СЗП – свежзамороженная плазма; rFVIIa – рекомбинантный активированный FVII; АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс.	

Данные о результатах динамического наблюдения были получены у 56 включенных в исследование пациентах из ретро- и проспективной групп. 2 (4%) пациента умерли от острого кровотечения и наличия отягощенного коморбидного фона в условиях реанимации до начала специфического лечения. 7 (12%) получали длительное лечение препаратами «шунтирующего» действия с различной клинической эффективностью и сохранением при контрольных обследованиях ингибиторов FVIII. Это были преимущественно пожилые пациенты из ретроспективной группы, которым не выполняли эрадикационную терапию из-за отсутствия в тот период времени достоверных данных об актуальных схемах специфического лечения и возможных побочных явлениях. Двое из них умерли от тяжелых кровотечений и сопутствующих заболеваний, остальные выбыли из-под наблюдения.

Спонтанная ремиссия на фоне только гемостатической терапии была констатирована у 11 (20%) больных (медиана времени до наступления ремиссии – 27 недель). Большинству пациентов – 36 (64%) проводили иммуносупрессивную терапию с применением как моно-, так и комбинированных схем. (Таблица 12). Терапевтической ремиссии заболевания достигли 26 (72%) больных: 22 (61%) – после первого курса иммуносупрессивной терапии (медиана – 18 недель) и 4 (11%) – после второго (медиана – 16 недель).

Выбор эрадикационной терапии имел индивидуальный характер. Лечение назначали пациентам, у которых выжидательная тактика ведения на фоне гемостатической терапии не позволяла достичь спонтанной элиминации антител и сопровождалась прогрессированием заболевания, а также больным с исходно тяжелым клинико-лабораторным фенотипом.

Среди 17 (47%) пациентов, получавших монотерапию ГКС, только 7 (41%) достигли ремиссии заболевания. Четырем пациентам с резистентным течением назначали терапию второй линии ритуксимабом, где в 3 случаях была констатирована полная элиминация антител, и одному – ГКС с циклофосфамидом, где был зарегистрирован лишь частичный лабораторный ответ в виде кратковременного снижения ингибиторов FVIII. Один больной умер от тромбоэмболии легочной артерии через 2 недели после начала терапии, 4 – выбыли из-под наблюдения.

Ритуксимаб в качестве терапии первой линии использовали у 11 (30%) больных, 9 (82%) из которых достигли ремиссии заболевания. Один пациент на момент завершения исследования имел кратное снижение титра ингибиторов с высокой перспективой наступления ремиссии, 1 – выбыл из-под наблюдения. Терапию ГКС + ритуксимаб проводили 2 (6%) пациентам с достижением полной элиминации ингибитора.

Комбинированную терапию (ГКС + ритуксимаб) + циклофосфамид назначали 2 (6%) больным, которым требовалось достижение максимально быстрой элиминации ингибиторов в связи с имеющимся коморбидным фоном и необходимостью выполнения оперативных вмешательств по жизненным показаниям. Все пациенты достигли ремиссии заболевания и успешно прошли хирургическое лечение.

Из 4 (11%) больных, которым проводили терапию ГКС + циклофосфамид, только 2 (50%) достигли ремиссии заболевания. Двум пациентам с резистентным течением была назначена терапия второй линии ритуксимабом (в сочетании с ГКС и в монорежиме). В первом случае была констатирована полная ремиссия

заболевания и лишь частичный ответ со снижением титра ингибиторов FVIII в другом.

Таблица 12 – Результаты иммуносупрессивной терапии

Иммуносупрессивная терапия	Терапевтическая ремиссия
Терапия первой линии	n = 36
ГКС, n (%)	7/17 (41%)
Ритуксимаб, n (%)	9/11 (82%)
ГКС + ритуксимаб, n (%)	2/2 (100%)
ГКС + ритуксимаб + циклофосфамид, n (%)	2/2 (100%)
ГКС + циклофосфамид, n (%)	2/4 (50%)
Терапия второй линии	n = 7
Ритуксимаб, n (%)	3/5 (60%)
ГКС + ритуксимаб, n (%)	1/1 (100%)
ГКС + циклофосфамид, n (%)	0/1 (0%)

Таким образом, полной элиминации ингибиторов FVIII достигли 37 (66%) из 56 динамически обследованных пациентов: у 11 (20%) – наступила спонтанная и у 26 (46%) – терапевтическая ремиссии.

Рецидив приобретенной гемофилии был зарегистрирован в 3 (8%) из 37 случаев и был связан с последующей беременностью и родами (время до рецидива – 109 недель), операцией на органах малого таза (время до рецидива – 125 недель) и имел спонтанный характер (время до рецидива – 62 недели). Двум пациентам проводили терапию ГКС + циклофосфамид и нормальным иммуноглобулином человека – без эффекта. Третья больная с рецидивом после родов достигла спонтанной элиминации антител.

Умерло 5 (9%) из 56 пациентов: 4 – от кровотечений и тяжелого коморбидного фона, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии.

3.2 Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с приобретенной гемофилией

С учетом данных гендерно-возрастных отличий, особенностей анамнеза, наличия сопутствующих состояний проведено сравнение пациентов, имеющих различные клинико-лабораторные характеристики в дебюте заболевания. Данные сравнительного анализа пациентов по тяжести кровотечения на момент верификации диагноза представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика пациентов с приобретенной гемофилией в зависимости от тяжести геморрагического синдрома

Признак	Тяжелое кровотечение	Легкое кровотечение	p
	n = 52	n = 24	
Пол:			
мужчины, n (%)	13 (25%)	4 (20%)	0,417
женщины, n (%)	39 (75%)	20 (80%)	
Возраст, лет			
медиана (диапазон)	54 (21-87)	49 (25-80)	0,941
Сопутствующие состояния, n (%)	32 (62%)	16 (67%)	0,794
Антитромботическая терапия, n (%)	11/31 (36%)	2/20 (10%)	0,042
Более двух кровотечений по локализации, n (%)	39 (75%)	5 (21%)	< 0,001
Спонтанные кровотечения, n (%)	46 (88%)	14 (58%)	0,008
Концентрация гемоглобина, г/л			
медиана (диапазон)	89 (45-122)	111,5 (83-145)	< 0,001
vWF:Ag, %			
медиана (диапазон)	195,4 (66-344)	165 (73-367)	0,115
Примечание: vWF:Ag – фактор Виллебранда			

По полу, возрасту и наличию сопутствующих состояний различий в группах сравнения с тяжелым и легким геморрагическим синдромом получено не было ($p > 0,05$).

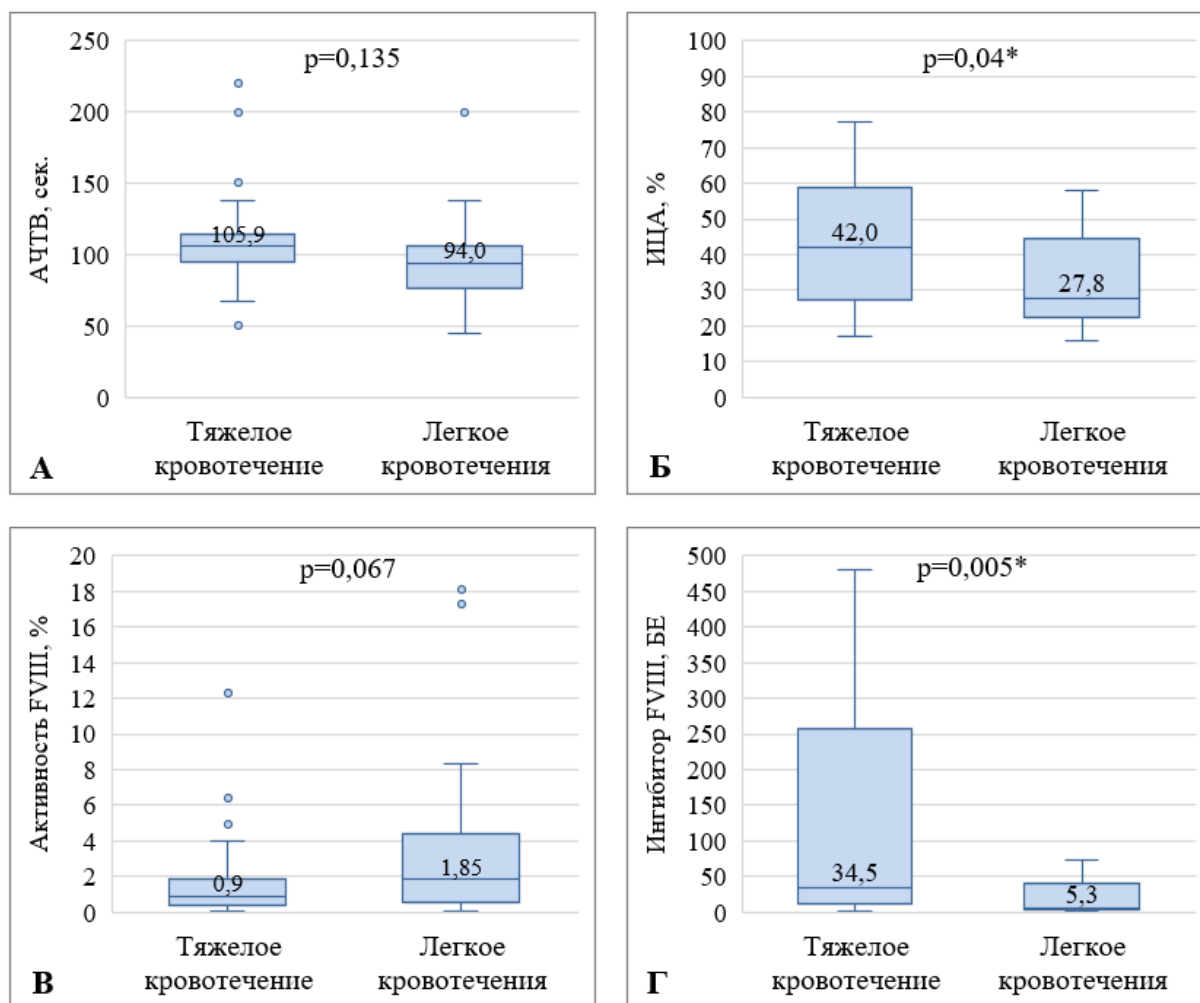
Тяжелое клиническое течение заболевания было связано с возникновением более двух кровотечений различной локализации ($p < 0,001$) спонтанного по происхождению характера ($p = 0,008$).

Отмечалось снижение концентрации критериального показателя тяжести геморрагического синдрома – гемоглобина, медиана которого была значимо ниже в группе больных с более тяжелыми кровотечениями по сравнению с легкими (89 г/л против 111,5 г/л; $p < 0,001$). Также было установлено, что антитромботическая терапия, проводимая на момент манифестации заболевания, была ассоциирована с более тяжелым клиническим течением заболевания ($p = 0,042$).

Концентрации vWF:Ag не показали достоверных отличий в зависимости от тяжести геморрагического синдрома ($p = 0,115$), при этом отмечено, что медианы в обеих группах сравнения были выше референсных значений (165% при легких и 195,4% при тяжелых кровотечениях).

Среди основных коагулологических исследований регистрировали значимо высокую медиану титра ингибиторов FVIII (34,5 БЕ против 5,3 БЕ; $p = 0,005$) и значений ИЦА (42% против 27,8%; $p = 0,04$) среди пациентов с тяжелыми кровотечениями по сравнению с легкими. Несмотря на наличие тенденции к более высоким значениям медиан АЧТВ (105,9 сек. против 94 сек.; $p = 0,135$) и низким – активности FVIII (0,9% против 1,85%; $p = 0,067$) при тяжелых кровотечениях по сравнению с легкими, достоверных различий в группах сравнения получено не было.

Результаты показателей коагулограммы в зависимости от тяжести кровотечения представлены на Рисунке 18.



* статистически значимые различия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта

Рисунок 18 – Сравнение результатов основных показателей коагулограммы в группах пациентов с тяжелыми и легкими кровотечениями:

АЧТВ (А); ИЦА (Б); активность FVIII (В); ингибитор FVIII (Г)

Согласно результатам исследований из разных стран, данным национальных и международных рекомендаций, оптимальные интервальные значения, позволяющие охарактеризовать ассоциации между клинико-лабораторными данными пациентов и другими сопряженными с ними признаками, наиболее часто определяют как $\leq 1\%$ / $> 1\%$ (низкие/высокие) для активности FVIII и > 20 БЕ / ≤ 20 БЕ (высокие/низкие) – для титра ингибиторов FVIII. Результаты характеристик пациентов на момент верификации диагноза, с учетом выше указанных интервалов, представлены в Таблице 14.

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время (норма: 25–36,5 сек.); ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта ($\leq 15\%$ – дефицит факторов внутреннего пути; ИЦА $> 15\%$ – наличие ингибиторов); активность FVIII (норма: 50-150%); активность FIX (норма: 65-150%); активность FXI (норма: 65-150%); активность FXII (50-150%).

По полу, возрасту и наличию сопутствующих состояний различий в группах сравнения с активностью FVIII $\leq 1\%$ / $> 1\%$ и титром ингибиторов FVIII > 20 БЕ / ≤ 20 БЕ получено не было ($p > 0,05$).

Результаты лабораторных исследований продемонстрировали значимо высокие медианы АЧТВ в группах с активностью FVIII $\leq 1\%$ по сравнению с активностью FVIII $> 1\%$ (109,5 сек. против 96 сек.; $p < 0,001$) и с титром ингибиторов FVIII > 20 БЕ по сравнению с титром ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ (110 сек. против 88,7 сек.; $p < 0,001$). Похожие тенденции отмечены и при определении ИЦА. Определяли значимо высокие медианы ИЦА в группах с активностью FVIII $\leq 1\%$ по сравнению с активностью FVIII $> 1\%$ (55% против 27%; $p < 0,001$) и с титром ингибиторов FVIII > 20 БЕ по сравнению с низким титром ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ (53,5% против 27%; $p < 0,001$).

В результате проведения дифференциальной факторной диагностики были получены данные о 52 пациентах, которым на момент установления диагноза определяли активность факторов внутреннего пути (FIX, FXI и FXII). У 10 (19%) из них регистрировали ингибитор-ассоциированное снижение активности АЧТВ-зависимых факторов *in vitro*. Согласно результатам частотного анализа было установлено, что данный «лабораторный феномен» встречали достоверно чаще в группе больных с титром ингибитора FVIII > 20 БЕ ($p = 0,012$).

С целью исключения влияния аутоантител на результат и получения валидных данных применяли метод факторной диагностики с предварительным разведением плазмы пациентов, который позволял достигать референсных значений FIX, FXI, FXII, исключая их истинный дефицит. Активность FVIII при этом значимо не изменялась и сохранялась ниже референсных значений до момента полной элиминации аутоантител.

Выполнение корреляционного анализа продемонстрировало отрицательную (обратную) связь между титром ингибиторов FVIII и активностью FVIII на момент первичного обследования пациентов ($r = -0,74$; $p < 0,001$).

Следующим этапом проведена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия эффекта волчаночного антикоагулянта, который определяли у 12 (17%) пациентов с приобретенной гемофилией (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика пациентов с приобретенной гемофилией в зависимости от наличия / отсутствия волчаночного антикоагулянта

Признак	Волчаночный антикоагулянт		Р
	положительный	отрицательный	
	n = 12	n = 58	
Пол:			
Мужчины, n (%)	2 (17%)	15 (26%)	0,717
Женщины, n (%)	10 (83%)	43 (74%)	
Возраст, лет			
медиана (диапазон)	57 (25-80)	40 (21-87)	0,221
Сопутствующие состояния:			
аутоиммунные заболевания, n (%)	6 (50%)	7 (12%)	0,007
опухолевые заболевания, n (%)	1 (8%)	5 (9%)	0,975
беременность и роды, n (%)	4 (33%)	12 (21%)	0,451
инфекционные заболевания, n (%)	1 (8%)	3 (6%)	0,782
Тяжелое кровотечение, n (%)	9 (75%)	39 (67%)	0,741
АЧТВ, сек.			
медиана (диапазон)	111,6 (66-220)	100,9 (45-200)	0,034
Антифосфолипидные антитела:			
aCL IgM > 20 ед/мл, n (%)	1/9 (11%)	0/25 (0%)	0,264
aCL IgG > 20 ед/мл, n (%)	3/9 (33%)	1/25 (4%)	0,048
aβ2-GP1 IgM > 20 ед/мл, n (%)	1/9 (11%)	0/25 (0%)	0,264
aβ2-GP1 IgG, > 20 ед/мл, n (%)	4/9 (44%)	1/25 (4%)	0,012
Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время (норма: 25–36,5 сек.); aCL – антитела к кардиолипину (норма: 0-20 ед/мл); aβ2-GP1 – антитела к β2-гликопротеину 1 (норма: 0-20 ед/мл).			

При сравнении пациентов по полу и возрасту достоверных различий в группах с положительным и отрицательным волчаночным антикоагулянтом выявлено не было ($p = 0,717$ и $p = 0,221$).

В группе пациентов с положительным волчаночным антикоагулянтом на момент верификации диагноза чаще регистрировали различные аутоиммунные заболевания ($p = 0,007$) как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения, что являлось основанием для направления пациентов в профильные учреждения с целью обследования и коррекции данных нарушений. При этом среди больных с другими сопутствующими состояниями значимых различий в группах сравнения получено не было ($p > 0,05$).

По тяжести геморрагического синдрома не было определено достоверных различий в группах с положительным и отрицательным волчаночным антикоагулянтом ($p = 0,741$).

Согласно результатам скрининговых коагулологических исследований, медиана АЧТВ была достоверно выше у пациентов с положительным волчаночным антикоагулянтом по сравнению с отрицательным (111,6 сек. против 100,9 сек.; $p = 0,034$), что вероятно обусловлено кумулятивным эффектом специфического и неспецифического ингибиторов на каскад коагуляции.

Проведено количественное определение антифосфолипидных антител к кардиолипину IgM/IgG и бета-2-гликопротеину-I IgM/IgG у 34 первично обследованных пациентов. Антитела к кардиолипину IgM выше референсных значений определяли в 1 (3%) случае из 34, к кардиолипину IgG – в 4 (12%), к бета-2-гликопротеину-I IgM – в 1 (3%), к бета-2-гликопротеину-I IgG – в 5 (15%). Было установлено, что антифосфолипидные антитела к кардиолипину IgG и бета-2-гликопротеину-I IgG достоверно чаще регистрировали у больных в группе с положительным волчаночным антикоагулянтом ($p = 0,048$ и $p = 0,012$).

3.3 Анализ факторов, влияющих на достижение ремиссии заболевания

Оценка факторов, влияющих на достижение ремиссии, была выполнена у 56 больных с приобретенной гемофилией, из которых 37 (66%) достигли полной элиминации ингибиторов FVIII в процессе динамического мониторинга. Общая вероятность достижения ремиссии в течение первого года наблюдения составила 51%, второго - 62%, третьего – 80% (Рисунок 19).

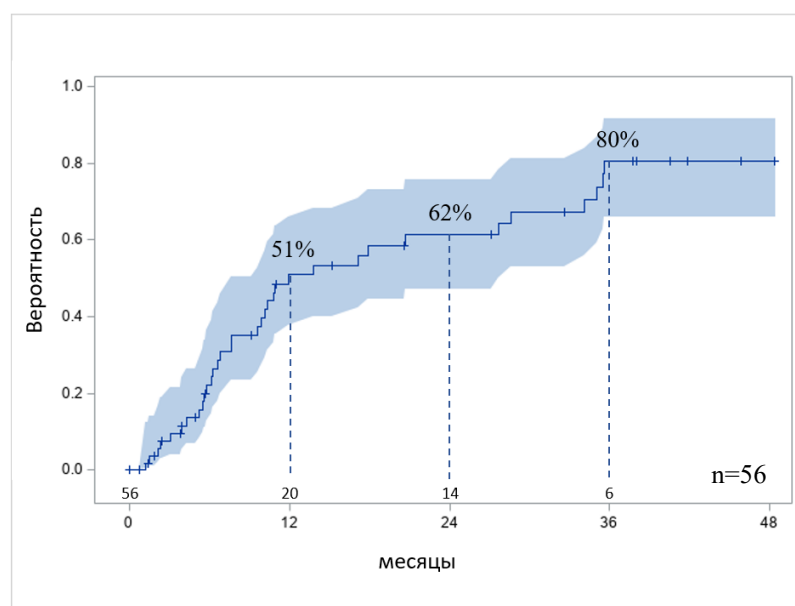
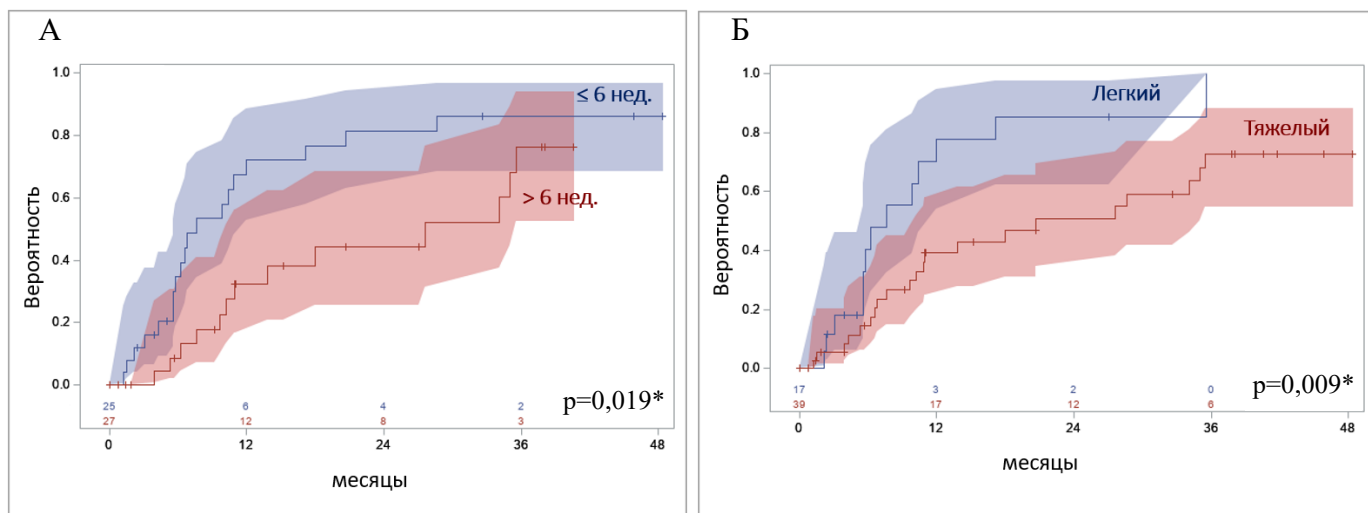


Рисунок 19 – Общая вероятность достижения ремиссии приобретенной гемофилии

На основании оценки анамнестических данных было установлено, что вероятность достижения ремиссии заболевания была достоверно выше у пациентов, которым диагноз верифицирован в период ≤ 6 недель с момента возникновения первых клинических проявлений по сравнению с периодом > 6 недель ($p = 0,019$): к 12 месяцам наблюдения – 71% против 32%, к 24 месяцам наблюдения – 81% против 44%, к 36 месяцам наблюдения – 86% против 67% (Рисунок 20-А).

Аналогичная тенденция отмечена при оценке тяжести геморрагического синдрома. Легкие геморрагические проявления были ассоциированы с большей

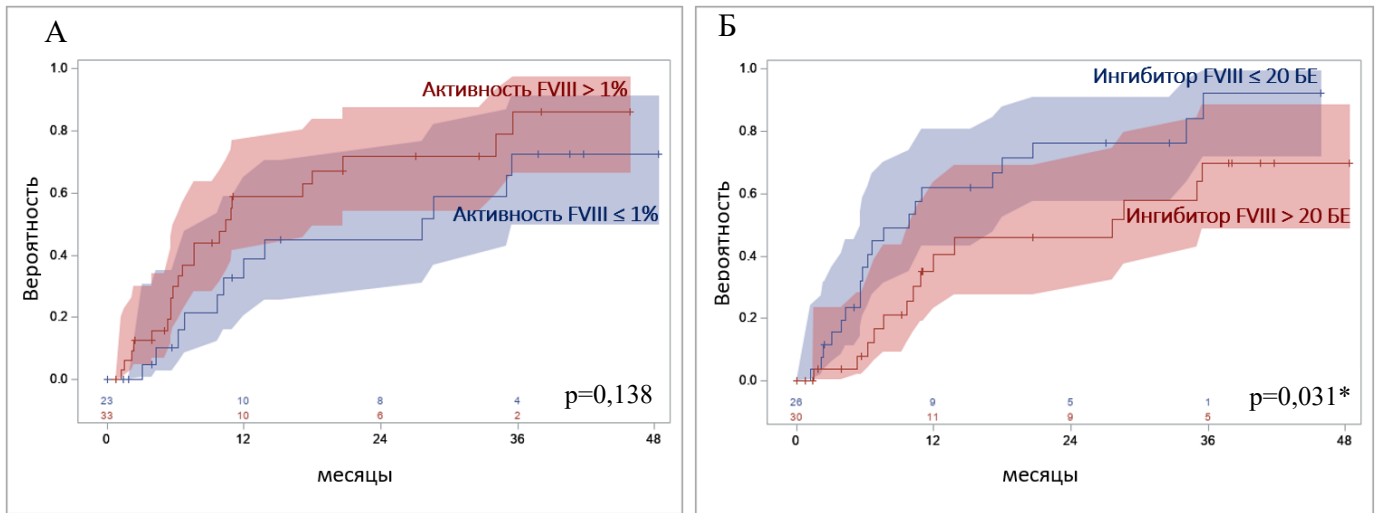
вероятностью достижения ремиссии заболевания по сравнению с тяжелыми ($p = 0,009$): к 12 месяцам наблюдения – 77% против 39%, к 24 месяцам наблюдения – 85% против 51%, к 36 месяцам наблюдения – 100% против 72% (Рисунок 20-Б).



* статистически значимые различия

Рисунок 20 – Вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от времени до верификации диагноза (А) и тяжести геморрагического синдрома (Б)

Ключевым лабораторным исследованием, статистически значимо определяющими вероятность наступления ремиссии заболевания стал титр ингибиторов FVIII ($p = 0,031$). Наибольшая вероятность была обнаружена у пациентов с титром ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ по сравнению с титром ингибиторов FVIII > 20 БЕ: к 12 месяцам наблюдения – 62% против 40%, к 24 месяцам наблюдения – 76% против 45%, к 36 месяцам наблюдения – 92% против 69% (Рисунок 21-А). При этом активность FVIII, несмотря на схожие с титром ингибиторов FVIII тенденции, не продемонстрировала значимого влияния на достижение ремиссии в группах с высокими $> 1\%$ и низкими $\leq 1\%$ значениями ($p = 0,138$): к 12 месяцам наблюдения вероятность составила 59% против 39%, к 24 месяцам наблюдения – 72% против 45%, к 36 месяцам наблюдения – 86% против 73% (Рисунок 21-Б).

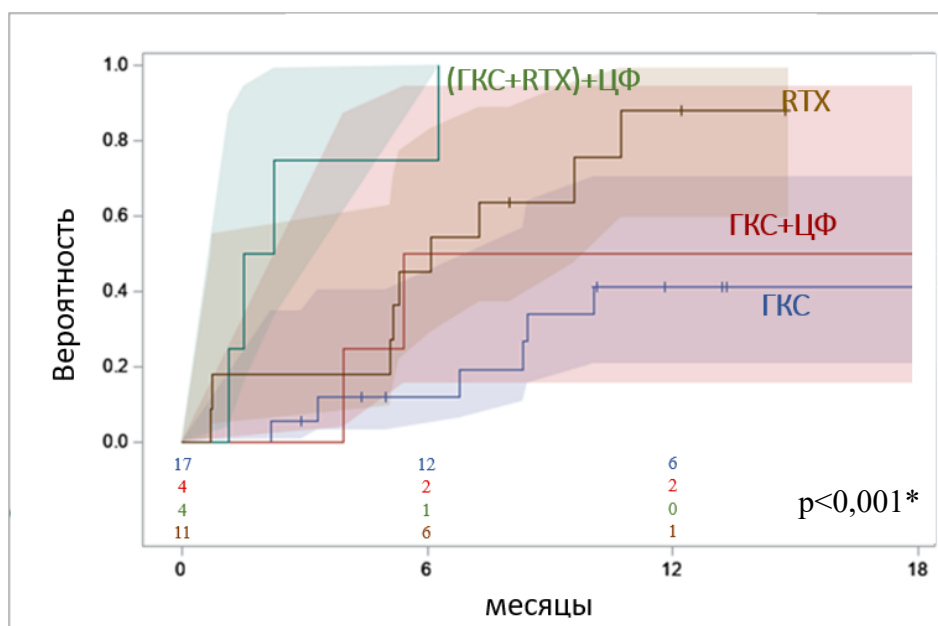


* статистически значимые различия

Рисунок 21 – Вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от активности FVIII (А) и титра ингибиторов FVIII (Б)

Патогенетическую терапию, направленную на элиминацию аутоантител проводили 36 больным, в связи с чем представлялось целесообразным оценить влияние различных терапевтических тактик на вероятность достижения ремиссии (Рисунок 22).

Наибольшая вероятность ремиссии, достигающая 100% в течении 6 месяцев наблюдения (медиана – 6 недель), была зарегистрирована у больных, получающих комбинированные схемы терапии на основе ритуксимаба: (ГКС + ритуксимаб) + циклофосфамид. Следует отметить, что у 2 (50%) из 4 больных были зарегистрированы инфекционные осложнения, требующие эскалации противомикробной терапии. Лечение данной группы больных проводили в условиях круглосуточного стационара и реанимации с возможностью динамического клинико-лабораторного мониторинга.



ГКС – глюкокортикостероиды; RTX – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид

* статистически значимые различия

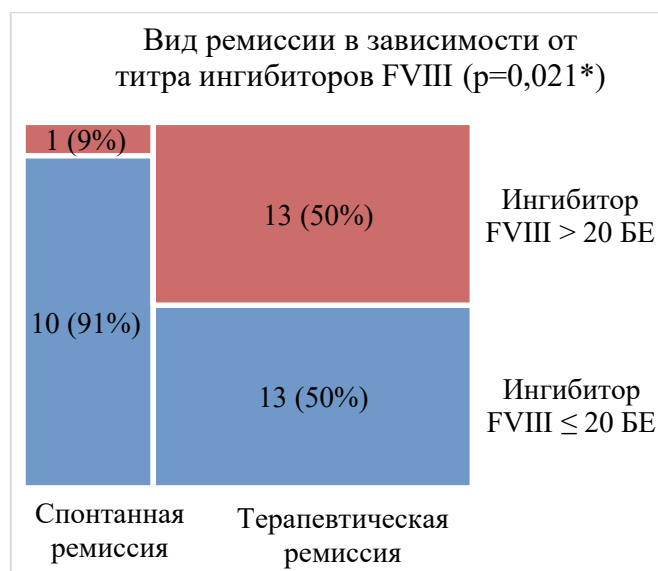
Рисунок 22 – Вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от тактики лечения приобретенной гемофилии

Следующая из рассматриваемых схем – монотерапия ритуксимабом, демонстрирующая 57% вероятность достижения ремиссии к 6 месяцам наблюдения и 88% – к 12 месяцам (медиана – 20 недель). Данные об инфекционных осложнениях были получены у 2 (18%) из 11 больных. Терапия ГКС + циклофосфамид показала меньшую вероятность наступления ремиссии, которая достигла своего максимума к 6 месяцам наблюдения и составила 54% (медиана – 17 недель), ГКС в монорежиме – 41% (медиана – 27 недель), соответственно. Информация об инфекционных осложнениях была доступна об 1 (25%) из 4 больных в группе получавших терапию ГКС + циклофосфамид и 3 (18%) из 17 – ГКС, соответственно.

Следующим этапом проведен сравнительный анализ пациентов в зависимости от вида ремиссии заболевания: спонтанной и терапевтической. Согласно полученным данным, пациенты достигали спонтанной и терапевтической

ремиссии независимо от возраста ($p = 0,087$), пола ($p = 0,445$) и тяжести геморрагического синдрома ($p = 0,118$).

Было отмечено, что более низкий титр ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ встречали достоверно чаще среди больных, достигших спонтанной ремиссии заболевания по сравнению с терапевтической ($p = 0,021$). Единственным сопутствующим состоянием, при котором результаты находились на границе значимости, были беременность и роды ($p = 0,067$), среди остальных – различий в группах сравнения получено не было. Наиболее значимые результаты анализа представлены в виде мозаичной диаграммы (Рисунок 23).

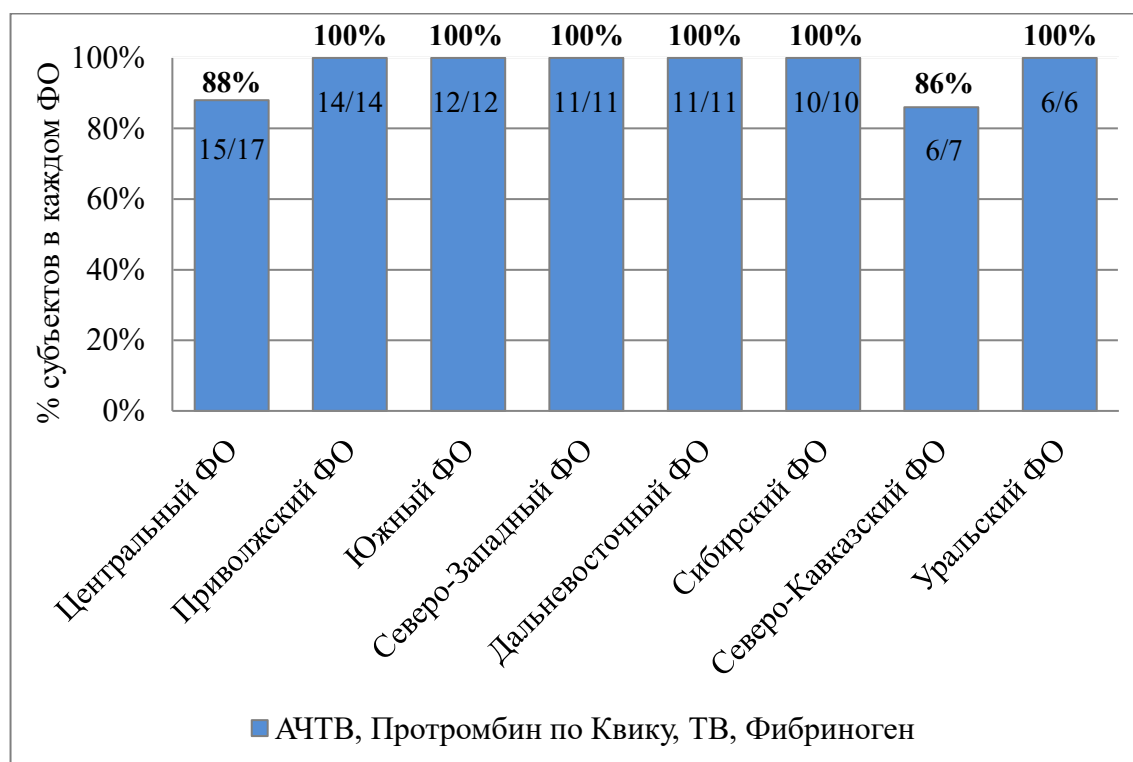


* статистически значимые различия

Рисунок 23 – Сравнение больных, достигших ремиссии заболевания (спонтанной и терапевтической), в группах с высоким (> 20 БЕ) и низким (≤ 20 БЕ) титром ингибиторов FVIII

3.4 Диагностические возможности лабораторий субъектов Российской Федерации по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза и контроля терапии приобретенной гемофилии

В ходе выездных мероприятий в лаборатории «якорных» медицинских организаций субъектов РФ мобильной рабочей группой ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России оценивали выполнение скрининговых (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген), уточняющих (активность FVIII) и специальных (титр ингибиторов FVIII и волчаночный антикоагулянт) коагулологических исследований, позволяющих осуществлять первичную трехэтапную диагностику и контроль терапии приобретенной гемофилии.



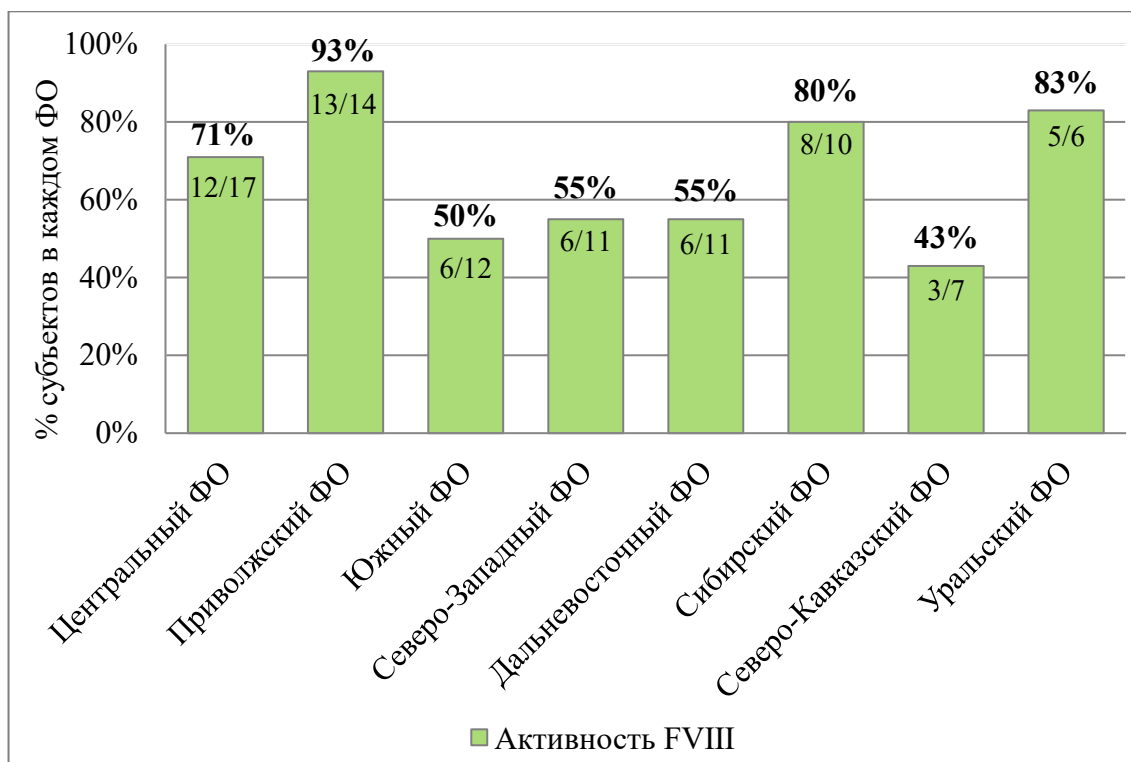
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время,

ТВ – тромбиновое время, ФО – федеральный округ

Рисунок 24 – Скрининговые тесты оценки плазменного гемостаза

Скрининговые тесты плазменного звена системы гемостаза выполняли в лабораториях всех ФО (Рисунок 24). Однако в 2 (12%) из 17 субъектов

Центрального и 1 (14%) из 7 субъектов Северо-Кавказского округов исследования выполняли не в полном объеме, что обусловлено временной неисправностью оборудования и отсутствием необходимых реагентов на момент визита сотрудников мобильной рабочей группы.

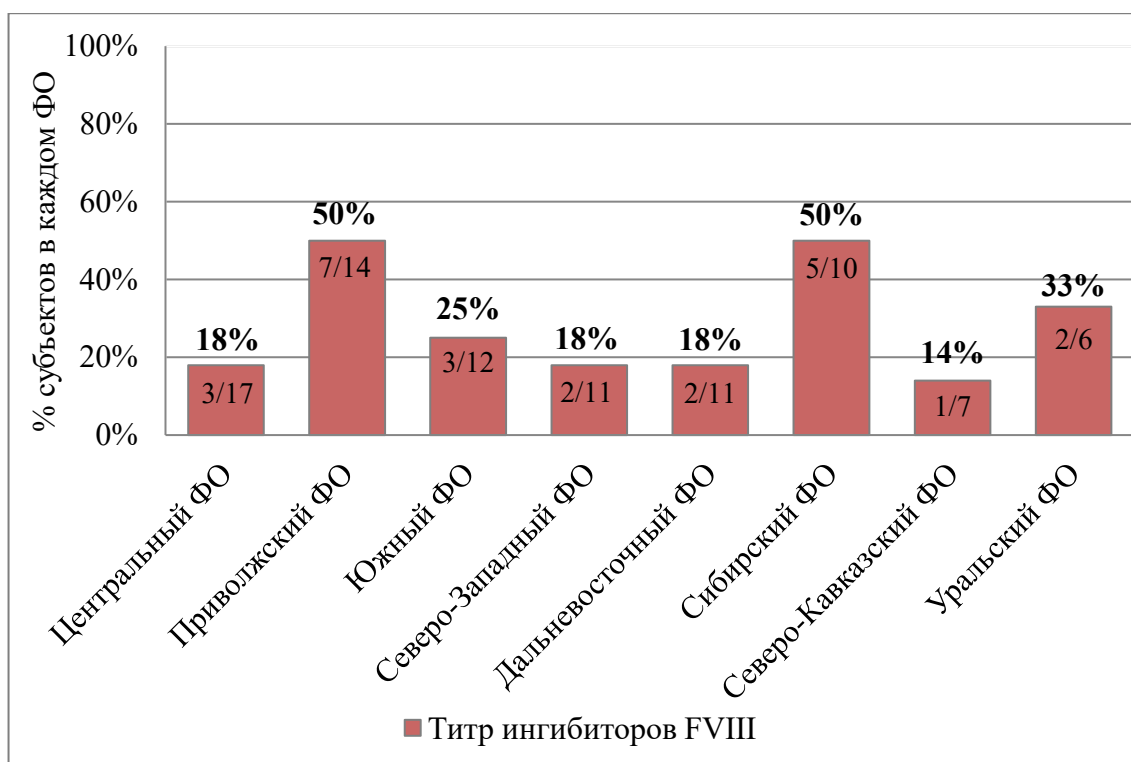


FVIII – фактор свертывания крови VIII, ФО – федеральный округ

Рисунок 25 – Определение активности FVIII

Определение активности FVIII выполняли в 59 (67%) из 88 субъектов (Рисунок 25). Лидирующими в рейтинге округов стали Приволжский ФО, где активность фактора определяли в 13 (93%) из 14 субъектов, Уральский ФО – 5 (83%) из 6 субъектов и Сибирский ФО – 8 (80%) из 10 субъектов.

В 12 (71%) из 17 субъектов Центрального ФО и только примерно в половине субъектов Северо-Западного ФО – 6 (55%) из 11 субъектов, Дальневосточного ФО – 6 (55%) из 11 субъектов, Южного ФО – 6 (50%) из 12 субъектов, Северо-Кавказского ФО – 3 (43%) из 7 субъектов была реализована факторная диагностика с определением активности FVIII.



FVIII – фактор свертывания крови VIII, ФО – федеральный округ

Рисунок 26 – Определение титра ингибиторов FVIII

Определение титра ингибиторов FVIII выполняли в 25 (28%) из 88 субъектов (Рисунок 26). По совокупной оценке всех субъектов каждого из ФО, определение титра ингибиторов FVIII не превышало 50%.

В Приволжском ФО титр ингибиторов определяли в 7 (50%) из 14 субъектов, в Сибирском ФО – 5 (50%) из 10 субъектов, в Уральском ФО – 2 (33%) из 6 субъектов, в Южном ФО – 3 (25%) из 12 субъектов, в Центральном ФО – 3 (18%) из 17 субъектов, в Северо-Западном ФО – 2 (18%) из 11 субъектов, в Дальневосточном ФО – 2 (18%) из 11 субъектов, а в Северо-Кавказском ФО данное исследование было доступно только в 1 (14%) из 7 субъектов.

Также в ходе выездных мероприятий оценивали определение волчаночного антикоагулянта, который заявлен в перечне исследований в лабораториях 48 (55%) из 88 субъектов (Рисунок 27).

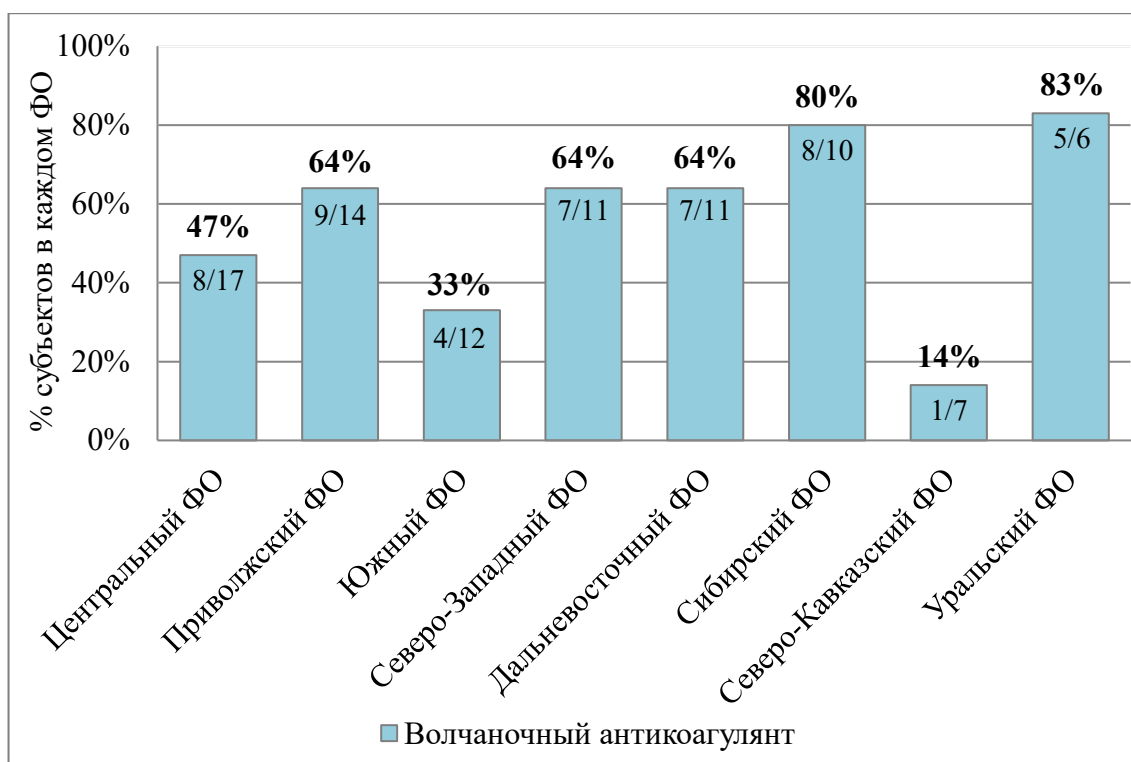


Рисунок 27 – Определение волчаночного антикоагулянта

В Уральском ФО исследование волчаночного антикоагулянта было доступно в 5 (83%) из 6 субъектов, в Сибирском ФО в 8 (80%) из 10 субъектов, в Приволжском ФО – 9 (64%) из 14 субъектов, в Дальневосточном ФО – 7 (64%) из 11 субъектов, в Северо-Западном ФО – 7 (64%) из 11 субъектов, в Центральном ФО – 8 (47%) из 17 субъектов, в Южном ФО – 4 (33%) из 12 субъектов и в Северо-Кавказском ФО – 1 (14%) из 7 субъектов.

Представленные данные демонстрируют низкие диагностические возможности лабораторий регионов по выполнению коагулологической диагностики приобретенной гемофилии. Более 70% субъектов РФ не осуществляют диагностику заболевания в полном объеме, что способствует несвоевременной верификации диагноза, отсроченному началу лечения и риску возникновения опасных для жизни пациента кровотечений.

Для решения данной проблемы был предложен скрининговый алгоритм (Раздел 3.5), позволяющий с учетом диагностических возможностей лабораторий регионов осуществлять первичную дифференциальную диагностику приобретенной гемофилии.

3.5 Применение коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии

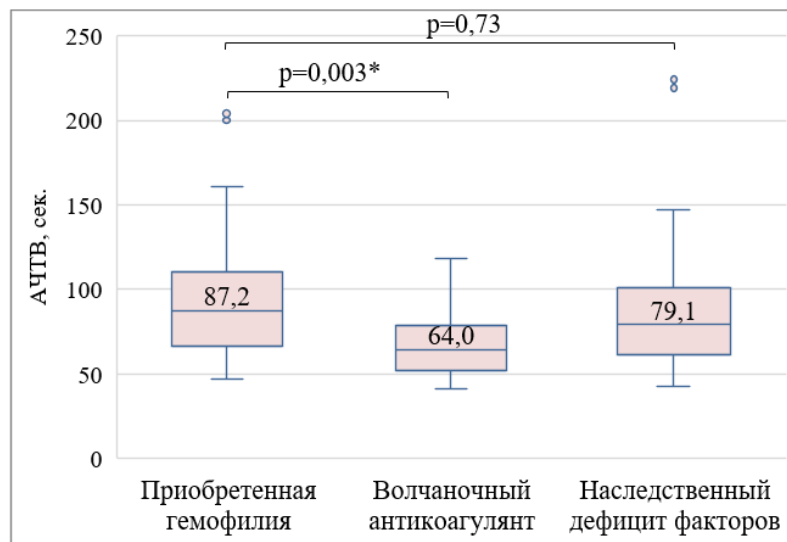
Изолированное удлинение АЧТВ в скрининговой коагулограмме является лабораторным критерием приобретенной гемофилии. Также клинически значимое удлинение АЧТВ наблюдается при наличии волчаночного антикоагулянта и наследственном дефиците факторов свертывания крови. Все эти состояния необходимо быстро дифференцировать, что в условиях ограниченных диагностических возможностей лабораторий не всегда представляется возможным.

Для решения данной проблемы был проведен сравнительный анализ образцов плазмы 72 обследованных пациентов, разделенных на 3 группы сравнения. 1-я группа – 25 больных с приобретенной гемофилией (диапазон титра ингибиторов FVIII от 1,8 БЕ до 2050 БЕ, медиана – 6,5 БЕ; диапазон активности FVIII от 0,1 % до 23%, медиана – 2,6 %). 2-я группа – 23 больных с положительным волчаночным антикоагулянтом (пациенты с различными сопутствующими состояниями, в том числе с АФС). 3-я группа – 24 больных с наследственным дефицитом факторов: 10 – с дефицитом FVIII (диапазон активности FVIII от 0,1% до 10,9%, медиана – 5,5%), 4 – с дефицитом FIX (диапазон активности FIX от 2,5% до 13,3%, медиана – 3,1%), 3 – с дефицитом FXI (диапазон активности FXI от 0,3% до 3,7%, медиана – 1,9%), 4 – с дефицитом FXII (диапазон активности FXII от 0,1% до 5,2%, медиана – 2,5%) и 3 – с дефицитом FVIII + vWF (диапазон активности FVIII от 6,3% до 19,5%, медиана – 9,7%; концентрация vWF от 4,9% до 29,6%, медиана – 14,2%). В образцах плазмы у всех пациентов определяли АЧТВ и ИЦА до и после 2-х часовой инкубации.

Определение АЧТВ в группах сравнения

У пациентов с приобретенной гемофилией АЧТВ выявляли в диапазоне от 47,3 до 204 сек. (медиана – 87,2 сек.), положительным волчаночным антикоагулянтом – от 41 до 118,2 сек. (медиана – 64 сек.) и наследственным дефицитом факторов – от 42,5 до 224 сек. (медиана – 79,1 сек.). АЧТВ некоторых пациентов с приобретенной гемофилией и дефицитом FXII были значительно

выше, чем у других обследованных, достигая 200 сек. и более. Несмотря на это, на основании значений АЧТВ дифференцировать больных на группы не представлялось возможным (Рисунок 28).



* статистически значимые различия

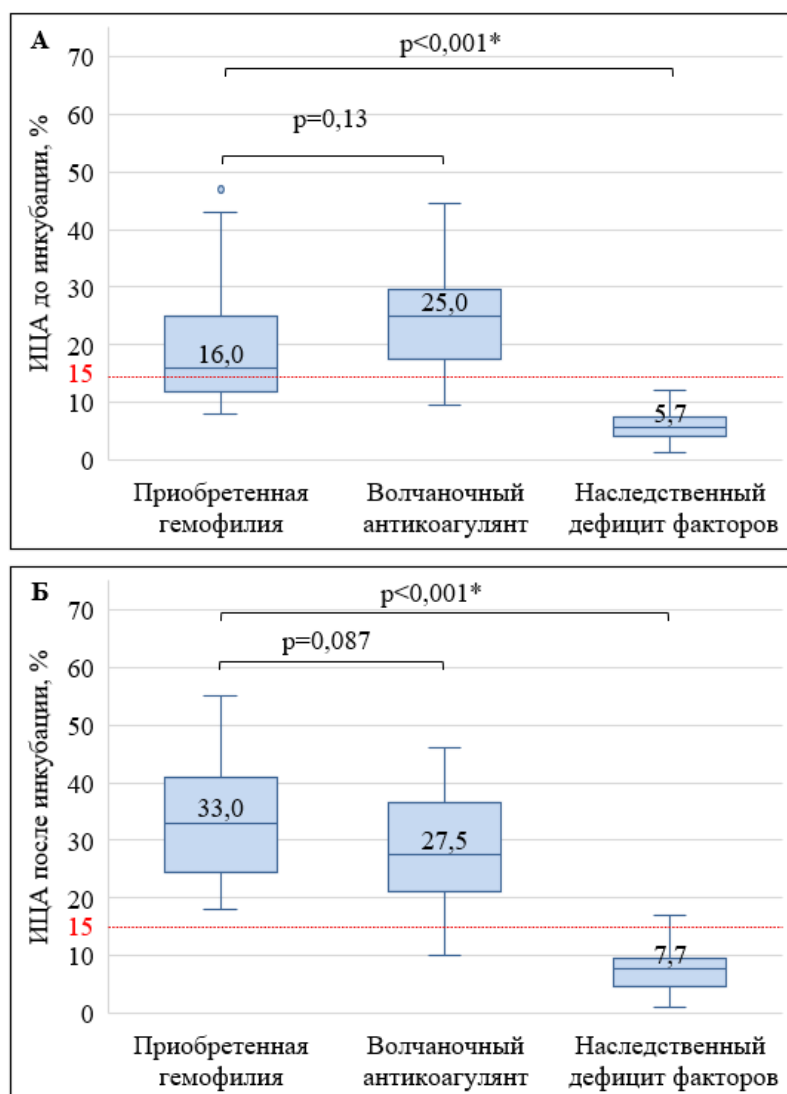
Рисунок 28 – Сравнение АЧТВ в группах пациентов с приобретенной гемофилией, волчаночным антикоагулянт и наследственным дефицитом факторов свертывания крови

Определение ИЦА до и после инкубации в группах сравнения

Следующим этапом определяли ИЦА в группах сравнения (в двух контрольных точках): до инкубации и после инкубации. Медианы ИЦА до инкубации в группах пациентов с приобретенной гемофилией, волчаночным антикоагулянт и наследственным дефицитом факторов составили 16%, 25% и 5,7%, после инкубации – 33%, 27,5%, 7,7%, соответственно.

ИЦА до инкубации у пациентов с приобретенной гемофилией был достоверно выше, чем с наследственным дефицитом факторов ($p < 0,001$), но при этом не отличался от группы с волчаночным антикоагулянт ($p = 0,13$) (Рисунок 29-А). Аналогично и после инкубации ИЦА у пациентов с приобретенной гемофилией был выше, чем в группе с наследственным дефицитом факторов

($p < 0,001$), но при этом не отличался от группы с волчаночным антикоагулянтом ($p = 0,087$) (Рисунок 29-Б). Также было отмечено, что стандартное пороговое значение для ИЦА после инкубации (15% – индекс Рознера) позволяло достоверно дифференцировать приобретенную гемофилию и действие волчаночного антикоагулянта от наследственного дефицита факторов ($p < 0,001$) [60, 91].



* статистически значимые различия

ИЦА $\leq 15\%$ – наследственный дефицит факторов внутреннего пути;

ИЦА $> 15\%$ – наличие ингибиторов (приобретенная гемофилия, волчаночный антикоагулянт).

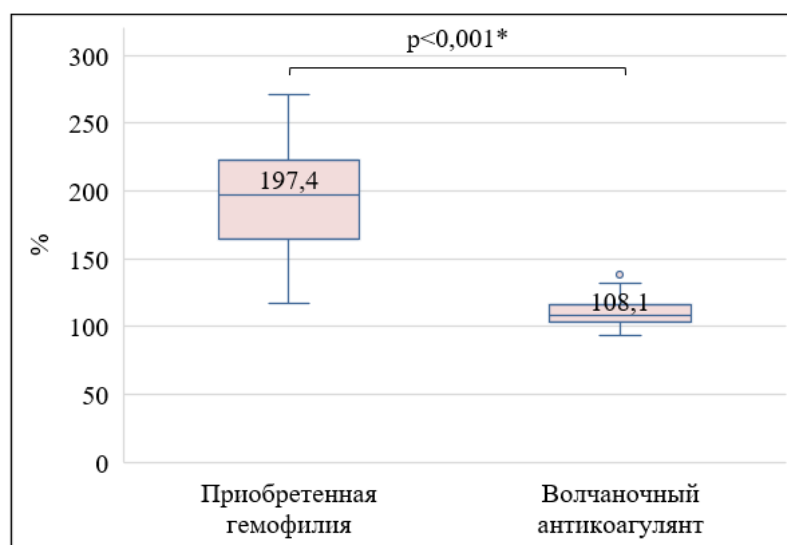
Рисунок 29 – Сравнение ИЦА до инкубации (А) и после инкубации (Б) в группах пациентов с приобретенной гемофилией, волчаночным антикоагулянтом и наследственным дефицитом факторов свертывания крови

Таким образом, полученные результаты позволили достоверно отличить только пациентов с наследственным дефицитом факторов. При этом обращало на себя внимание то, что медианы ИЦА до и после инкубации в группе с волчаночным антикоагулянтом существенно не изменились (до инкубации – 25%; после инкубации – 27,5%), в отличие от приобретенной гемофилии, где регистрировали кратное увеличение медиан ИЦА (до инкубации – 16%; после инкубации – 33%).

Представленные изменения обусловлены особенностью кинетического действия специфических (антитела к FVIII) и неспецифических (антитела волчаночного типа) ингибиторов на каскад коагуляции *in vitro* [83, 90]. Учитывая биологические особенности аутоантител и данные, полученные в результате сравнительного анализа, было выполнено сопоставление значений ИЦА в группах сравнения для разработки дифференциального алгоритма.

Сопоставление ИЦА до и после инкубации

Медианы результатов сопоставления ИЦА (процентное отношение значений ИЦА после инкубации к значениям ИЦА до инкубации) для пациентов с приобретенной гемофилией и волчаночным антикоагулянтом составили 197,4% и 108,1% (Рисунок 30).



* статистически значимые различия

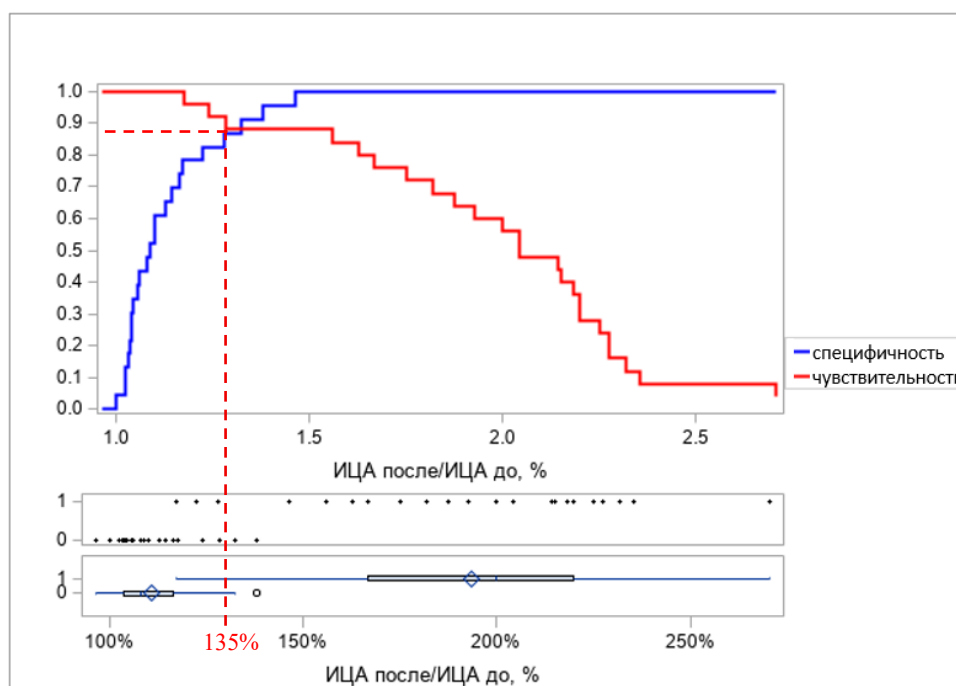
Рисунок 30 – Сравнение ИЦА после инкубации / до инкубации в группах пациентов с приобретенной гемофилией и волчаночным антикоагулянтом

Значение ИЦА после инкубации / до инкубации пациентов с приобретенной гемофилией было значимо выше, чем с волчаночным антикоагулянтом, что позволило их достоверно дифференцировать между собой ($p < 0,001$).

Небольшая корреляция значений ИЦА после инкубации / до инкубации пациентов в сторону увеличения отмечали в группе пациентов с волчаночным антикоагулянтом, что обусловлено разрушением белков плазмы в результате действия временных и температурных факторов при инкубации образцов, сохранением остаточной активности неспецифических ингибиторов, а также погрешностью измерения анализатора.

Определение порогового значения

Для оценки диагностической способности сопоставления ИЦА после инкубации / до инкубации различать наличие волчаночного антикоагулянта и приобретенной гемофилии был выполнен ROC-анализ (Рисунок 31).



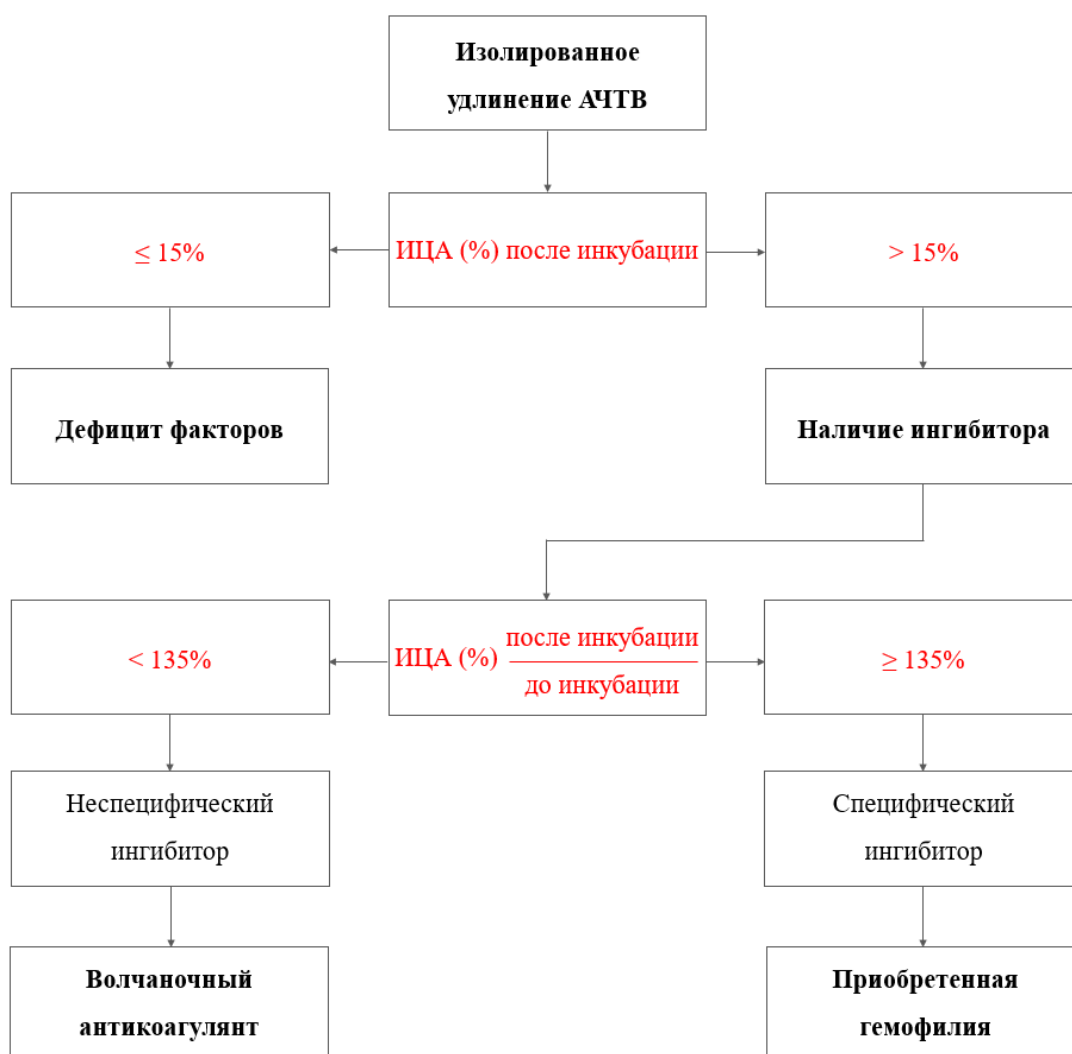
ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта

Рисунок 31 – Определение порогового значения (ROC-анализ)

Оптимальное пороговое значение определено на уровне 135%. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении

составила 87%, площадь под кривой (AUC) – 95%. Полученные результаты демонстрировали высокую точность предлагаемого дифференциального алгоритма. Таким образом, значение процентного отношения ИЦА после инкубации / ИЦА до инкубации $< 135\%$ свидетельствовало о наличии эффекта волчаночного антикоагулянта, $\geq 135\%$ – о приобретенной гемофилии.

Учитывая данные о возможности применения ИЦА с инкубацией (диагностический диапазон $\leq 15\%$ / $>15\%$ – индекс Рознера) для определения причин изолированного удлинения АЧТВ и результаты сопоставления ИЦА после и до инкубации (диагностический диапазон $< 135\%$ / $\geq 135\%$) для определения специфических и неспецифических ингибиторов коагуляции, был разработан скрининговый алгоритм диагностики приобретенной гемофилии (Рисунок 32).



ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта

Рисунок 32 – Скрининговый алгоритм диагностики приобретенной гемофилии

Таким образом, определение ИЦА после и до инкубации позволяет проводить первичную дифференциальную диагностику наиболее распространенных причин изолированного удлинения АЧТВ, а с учетом клинических проявлений и анамнеза – устанавливать предварительный диагноз и выбирать верную, а самое главное своевременную диагностическую тактику дальнейшего обследования пациентов. ИЦА основан на определении АЧТВ, поэтому его преимуществом является высокая доступность в медицинских организациях любого уровня.

3.6 Клинические случаи

Представлены два уникальных клинических случая, демонстрирующие пациентов, которым проводили диагностику и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Клинический случай №1

Пациент П., женщина, 25 лет. В декабре 2011 года, через 8 месяцев после первых естественных неосложненных родов, возник спонтанный геморрагический синдром в виде гематом мягких тканей нижних конечностей. Анамнез по кровоточивости был не осложнен. Больная проходила обследование по месту жительства, где отмечали выраженную гипокоагуляцию по АЧТВ, анемию средней степени тяжести, реактивный тромбоцитоз. С целью купирования геморрагического синдрома выполняли терапию СЗП с кратковременным положительным эффектом.

В связи с прогрессированием геморрагического синдрома пациентку направили на консультацию в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. На момент визита обращали на себя внимание обширные гематомы по всему телу. В результатах лабораторных исследований отмечена выраженная гипокоагуляция по АЧТВ со значительным дефицитом FVIII, ингибитор определяли в высоких титрах,

волчаночный антикоагулянт был отрицательный (Таблица 16). Пациентке установлен диагноз: послеродовая приобретенная гемофилия. Учитывая то, что для послеродовой приобретенной гемофилии возможна спонтанная элиминация аутоантител, была выбрана тактика динамического наблюдения с проведением гемостатической терапии по требованию (rFVIIa в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа до остановки кровотечения).

Таблица 16 – Результаты лабораторного обследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России

Лабораторный показатель	Результат от 04.2012	Референсные значения
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	115↑	25–36,5
Активность FVIII, %	0,5↓	50–150
Титр ингибиторов FVIII, БЕ	170 ↑	0–0,6
Волчаночный антикоагулянт	отрицательный	отрицательный

Амбулаторное наблюдение в течение 12 месяцев продемонстрировало тенденцию к росту титра ингибиторов FVIII с 170 БЕ до 325 БЕ, геморрагический синдром рецидивировал 2-3 раза в месяц и успешно купировался медикаментозно. При этом на очередном визите в мае 2013 г. у пациентки была констатирована 7 неделя беременности. Проведен консилиум с участием акушеров-гинекологов и принято решение о сохранении второй беременности. Пациентка была проинформирована о всех потенциальных рисках, ожидаемых в период беременности и родов.

Течение беременности сопровождалось умеренным геморрагическим синдромом, возникающим 3-4 раза в месяц в виде экхимозов, петехий и гематом мягких тканей различной локализации, при этом титр ингибиторов FVIII продолжал повышаться и за 3 недели до родов достиг 464 БЕ. В январе 2014 года вторые естественные роды в срок, без серьезных геморрагических осложнений на фоне терапии rFVIIa.

Несмотря на благоприятное родоразрешение, на 3 сутки после родов у новорожденного возник спонтанный геморрагический синдром в виде экхимозов по всему телу. Обследование проводили в профильном медицинском учреждении под контролем неонатолога и детского гематолога. Результаты коагулограммы продемонстрировали гипокоагуляцию по АЧТВ и снижение активности FVIII до 8,5% при титре ингибиторов FVIII 4 БЕ (Таблица 17). Был установлен диагноз: приобретенная гемофилия новорожденного. Проводили терапию rFVIIa и внутривенным человеческим иммуноглобулином, отмечался полный регресс всех клинических проявлений и через 4 недели зарегистрирована полная элиминация ингибиторов.

Таблица 17 – Результаты лабораторного обследования новорожденного

Лабораторный показатель	Результат от 01.2014	Результат от 02.2014	Референсные значения
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	56↑	30	25–36,5
Активность FVIII, %	8,5↓	61	50–150
Титр ингибиторов FVIII, БЕ	4↑	0	0–0,6

В сентябре 2014 года в связи с сохраняющимся геморрагическим синдромом и высоким титром ингибиторов FVIII пациентке проводили эрадикационную терапию (ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю – 4 введения). Больной выполняли динамический лабораторный мониторинг параметров системы гемостаза. На фоне специфической терапии зарегистрирована тенденция к возрастанию активности FVIII, кратному снижению титра ингибиторов FVIII и регрессу геморрагических проявлений. Через 5 месяцев после завершения терапии ритуксимабом была констатирована полная ремиссия заболевания (Рисунок 33).

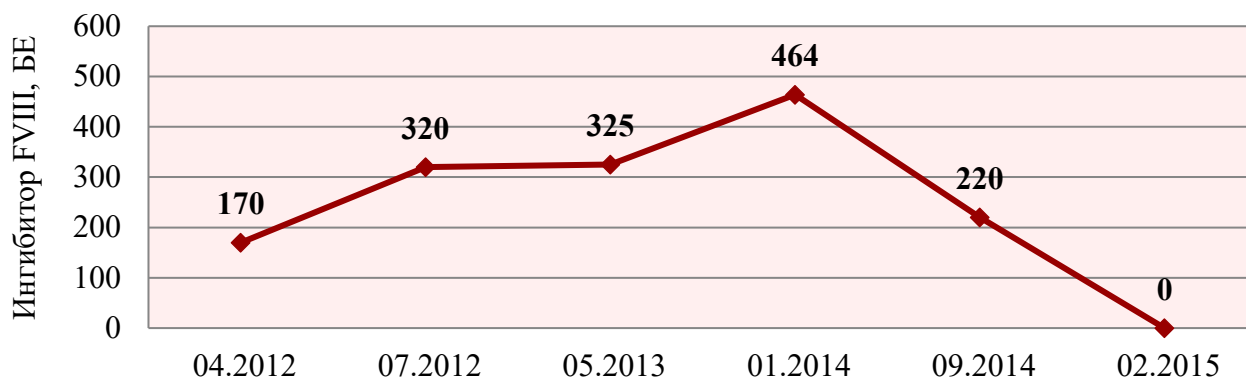


Рисунок 33 – Результаты динамического определения титра ингибиторов FVIII

Клинический случай №2

Пациент П., мужчина, 60 лет, в феврале 2016 года в связи с длительно нарастающим болевым синдромом и отеком в области коленных, лучезапястных, а также мелких суставов кистей и стоп, скованностью в движении консультирован ревматологом. По результатам обследования установлен диагноз: серопозитивный ревматоидный артрит, развернутая стадия, умеренная активность, рентгенологическая стадия II. Проводили комбинированную терапию метотрексатом 10 мг/нед. и преднизолоном 30 мг/сут.

В декабре 2017 года в областной клинической больнице по месту жительства выполнено эндопротезирование левого коленного сустава. На 2-й день после операции пациент стал предъявлять жалобы на сильную головную боль и выпадение полей зрения (гемианопсию), консультирован офтальмологом. Экстренно выполнена компьютерная томография головного мозга, которая с учетом клинических данных позволила установить острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии. Пациента перевели в неврологическое отделение, где проводили антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином – надропарин кальция 5700 МЕ в течение 14 дней. После выписки продолжена антикоагулянтная терапия и, в связи с впервые обнаруженными изменениями в коагулограмме (удлинение АЧТВ, и увеличение D-димера), была рекомендована консультация гематолога.

В апреле 2018 года пациент консультирован гематологом в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При оценке клинических (ОНМК по ишемическому типу) и лабораторных данных (тромбоцитопения, гипокоагуляция по АЧТВ, положительный волчаночный антикоагулянт, двукратно с интервалом в 12 недель обнаруженные антифосфолипидные антитела) (Таблица 18, 19) был установлен диагноз: вторичный АФС, тромбоцитопения. Назначена анти тромботическая терапия (дабигатран 150 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки).

Таблица 18 – Результаты лабораторного обследования при первичном амбулаторном обращении

Лабораторный показатель	Результат от 04.2018	Референсные значения
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	57↑	25–37
Протромбин по Квику, %	95	70–130
Фибриноген, г/л	3,9	2,0–3,9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	94↓	180–360

Таблица 19 – Результаты развернутой лабораторной диагностики антифосфолипидного синдрома

Лабораторный показатель	Результат от 04.2018	Результат от 07.2018	Референсные значения
Волчаночный антикоагулянт	положительный	положительный	отрицательный
aCL IgM, Ед/мл	33↑	46↑	0–20
aCL IgG, Ед/мл	422↑	513↑	0–20
a β_2 -GP1 IgM, Ед/мл	48↑	53↑	0–20
a β_2 -GP1 IgG, Ед/мл	570↑	652↑	0–20
Примечание: aCL – антитела к кардиолипину; a β_2 -GP1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; Ig – иммуноглобулин.			

С февраля 2019 года на фоне проводимой антикоагулянтной терапии пациент отмечал спонтанное возникновение петехий и экхимозов по всему телу. Данные симптомы он связывал с длительным проведением антитромботического лечения, за медицинской помощью не обращался. В июле 2019 года пациента госпитализируют в ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ с жалобами на острую боль и тяжесть по всей поверхности правого бедра. По данным УЗИ мягких тканей: признаки межмышечной гематомы правого бедра. Антитромботическая терапия была отменена. По данным лабораторных исследований: тяжелая анемия, умеренный тромбоцитоз, выраженная гипокоагуляция по АЧТВ (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты лабораторного обследования пациента при госпитализации в ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ

Лабораторный показатель	Результат от 07.2019	Референсные значения
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	200↑	25–36,5
Протромбин по Квику, %	81	70–130
Фибриноген, г/л	3,9	2,0–3,9
Гемоглобин, г/л	58↓	120–160
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	2,8↓	4,0–5,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	420↑	180–360

В течение 5 дней госпитализации осуществлялась заместительная трансфузионная терапия компонентами донорской крови в суммарном объеме: СЗП – 1765 мл, эритроцитная взвесь – 1130 мл, криопреципитат – 4 дозы. На фоне проводимой терапии сохранялась отрицательная лабораторная и клиническая динамика. В местах внутривенных инъекций появились обширные гематомы предплечий.

В связи с ухудшением состояния и некупируемым геморрагическим синдромом на 6-й день пациента госпитализировали в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении обращали на себя внимание обширные гематомы как верхних, так и нижних конечностей. В результатах лабораторных исследований отмечалась выраженная гипокоагуляция по АЧТВ со значительным дефицитом FVIII, ИЦА свидетельствовал о наличии ингибитора, который количественно определялся в высоких титрах. Также регистрировался положительный волчаночный антикоагулянт (Таблица 21). Пациенту был установлен диагноз: приобретенная гемофилия, вторичный АФС.

Таблица 21 – Результаты лабораторного обследования пациента при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Лабораторный показатель	Результат от 07.2019	Референсные значения
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	200↑	25–36,5
Активность FVIII, %	0,4↓	50–150
ИЦА, %	48	≤15% – дефицит фактора > 15% – ингибитор
Титр ингибиторов FVIII, БЕ	428 ↑	0–0,6
Волчаночный антикоагулянт	положительный	отрицательный
Примечание: ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта, FVIII – фактор свертывания крови VIII		

Учитывая низкую активность FVIII (0,4%) и высокий титр ингибиторов FVIII (428 БЕ), прогрессирование геморрагического синдрома, пациенту была назначена терапия, направленная на устранение аутоантител (преднизолон 60 мг/сут, ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю – 4 введения) и купирование геморрагического синдрома (АИКК в дозе 50 Ед/кг каждые 12 часов).

Параметр (норма)	Стационарное лечение							Амбулаторное лечение		
	1-й день	5-й день	10-й день	15-й день	20-й день	25-й день	30-й день	2-й месяц	4-й месяц	6-й месяц
AЧТВ (25–36,5 сек.)	122	120	118	115	101	92	90	87	65	36
FVIII (50–150%)	0,4	0,4	0,5	0,9	2,6	3,6	4,0	4,5	15	55
Ингибитор FVIII (0–0,6 БЕ)	428	256	120	80	57	47	25	8,5	1,1	0
Примечание: AЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта; FVIII – фактор свертывания крови VIII										

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Материалы диссертационного исследования представляют собой характеристику 76 пациентов с редкой коагулопатией – приобретенной гемофилией, которые проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Опубликованные по материалам работы данные могут быть полезны для разработки рекомендаций и практических руководств по диагностике и лечению приобретенной гемофилии в РФ.

Аналогично результатам, представленным исследователями из разных стран, в когорте пациентов данной диссертационной работы отмечалось бимодальное распределение больных с пиками в двух возрастных группах: от 21 до 40 лет и от 61 до 80 лет [59, 24]. При этом женщины регистрировались в 3,5 раза чаще, чем мужчины, преобладавая практически во всех возрастных категориях (Рисунок 34).

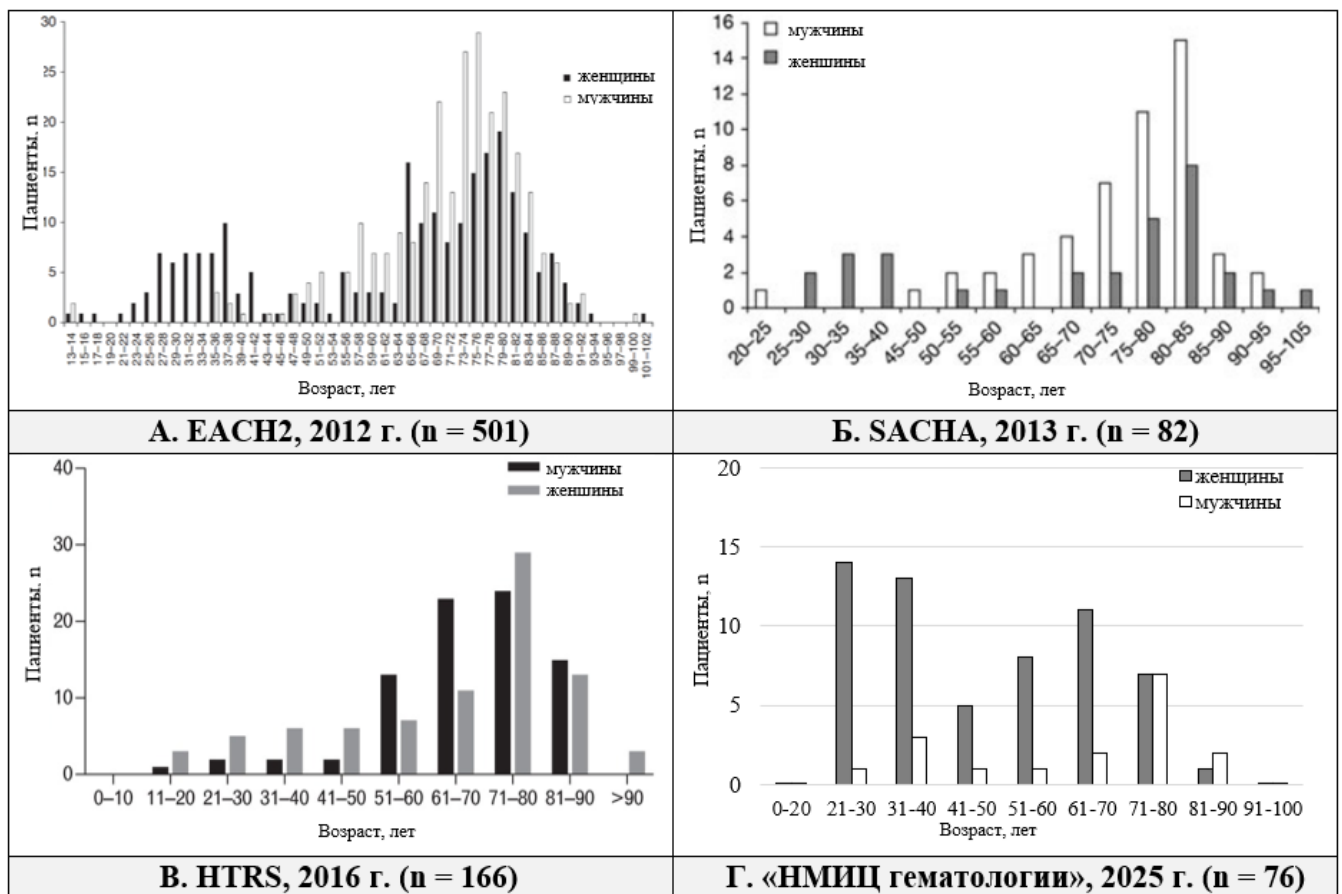


Рисунок 34 – Сравнение пациентов с приобретенной гемофилией по полу и возрасту

Средний возраст пациентов на момент верификации диагноза составил 53 года, что ниже, чем сообщалось в предыдущих исследованиях из США и Европы, где он определялся в диапазоне от 64 до 78 лет [59, 24, 129]. Такое смещение границ среднего возраста обусловлено преобладанием молодых пациентов в общей когорте обследованных, в особенности женщин с послеродовым вариантом заболевания. Представленные гендерно-возрастные характеристики вероятно связаны с тем, что по сравнению с пожилыми пациентами, молодые больные обладают большей социально-экономической активностью и мобильностью, что повышает возможность получения медицинской помощи в профильных лечебно-профилактических учреждениях, нередко удаленных от основного места проживания. Следует отметить женщин, которые при планировании беременности и в послеродовом периоде находятся под динамическим наблюдением врачей, сдают контрольные анализы и проходят плановые обследования, имеют высокую настороженность в отношении своего здоровья, что в совокупности способствует ранней верификации диагноза. Похожие тенденции, с преобладанием молодых пациентов, были описаны в исследованиях некоторых азиатских стран (Китая, Таиланда) [157, 30].

В сравнении с крупными мировыми регистрами, где сопутствующие состояния, ассоциированные с приобретенной гемофилией, встречались в 48,1% случаев и реже, в когорте пациентов из ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России они регистрировались с большей частотой – в 63% случаев. Беременность и роды были наиболее частым фактором, предрасполагающим к развитию приобретенной гемофилии, наряду с которым также регистрировали аутоиммунные, опухолевые и инфекционные заболевания (Таблица 23). Сопоставление материалов текущего исследования с результатами, представленными авторами из других стран, продемонстрировало общие тенденции по частоте встречаемости и распространенности основных сопутствующих состояний.

Важно отметить, что объяснить патогенетические механизмы идиопатических случаев приобретенной гемофилии на сегодняшний день не

представляется возможным, что является актуальным направлением для дальнейших исследований во всем мире.

Таблица 23 – Сопутствующие состояния, ассоциированные с приобретенной гемофилией

Состояния / регистры	ЕАСН2, 2012 г. (n = 501) [59]	Dandan Y. et al. 2023 г. (n = 165) [30]	Nummi V. et al. 2024 г. (n = 55) [13]	«НМИЦ гематологии» 2025 г. (n = 76)
Идиопатический характер	51,9%	76,4%	62%	37%
Сопутствующие состояния	48,1%	23,6%	38%	63%
Аутоиммунные заболевания	13,4%	7,3%	25%	18%
Опухолевых заболевания	11,8%	4,8%	7%	11%
Инфекционные заболевания	3,8%	9,7%	2%	8%
Беременность и роды	8,4%	1,8%	4%	26%
Другие заболевания	10,7%	—	—	—

Относительно большое количество больных с послеродовой приобретенной гемофилией (26% от общей когорты) позволило определить важные характеристики для данной группы. В 90% случаев заболевание регистрировали в течение первых 4 месяцев после родов: у 65% больных после первых, у 25% – после вторых и у 10% – после третьих. Беременность на фоне приобретенной гемофилии с высоким титром ингибиторов FVIII была ассоциирована с трансплацентарной передачей аутоантител, что продемонстрировано в разделе 3.6 на примере клинического случая №1.

Отдельное внимание следует уделить лекарственной терапии, которую проводили некоторым пациентам на момент возникновения первых клинико-лабораторных проявлений заболевания. 13 (20%) больных в текущем исследовании получали антикоагулянтную и антиагрегантную терапию. Анализ 185 случаев

заболевания из базы данных ВОЗ по фармаконадзору выявил, что наиболее частым препаратом, ассоциированным с развитием лекарственно-индуцированной приобретенной гемофилии, был клопидогрел – селективный ингибитор связывания аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов [63]. Опубликованы данные о возникновении заболевания при терапии антикоагулянтными препаратами прямого (низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, ривароксабан, дабигатран) и непрямого действия (варфарин) [51, 112]. В ходе диссертационного исследования было отмечено, что пациенты из данной группы имели более тяжелый клинический фенотип на момент верификации диагноза. Прямой лекарственно-индуцированный механизм развития аутоагрессии в отношении FVIII на сегодняшний день остается дискуссионным. Также обращал на себя внимание интересный факт: 6 (9%) пациентов на момент верификации диагноза получали терапию L-тироксином по поводу гипотиреоза, который может быть связан с гипокоагуляционными нарушениями свертывания крови [117].

В отличие от наследственной гемофилии, клинический фенотип кровотечений при приобретенной гемофилии не всегда напрямую связан со степенью изменения результатов коагулологических исследований, что обусловлено особенностью кинетического взаимодействия аутоантител с FVIII [139]. Поэтому некоторые показатели коагулограммы в настоящем исследовании (АЧТВ, активность FVIII) не зависели от тяжести геморрагического синдрома и не являлись факторами прогноза заболевания. Гематомный тип кровоточивости выступал в качестве ведущего клинического проявления заболевания. Несмотря на это, кровоизлияния в полости суставов, свойственные для наследственной гемофилии, встречались не часто – только у 11% больных. Согласно нашим наблюдениям, гемартрозы обычно возникали при длительном течении приобретенной гемофилии и/или отсутствии своевременной и адекватной гемостатической терапии.

Тяжесть кровотечения и причины их происхождения были сопоставимы с данными регистров из разных стран, где преобладали тяжелые кровотечения спонтанного характера (Рисунок 35) [59, 118, 13]. Следует отметить, что тяжелый

геморрагический синдром на момент установления диагноза был ассоциирован с меньшей вероятностью успешного достижения ремиссии.

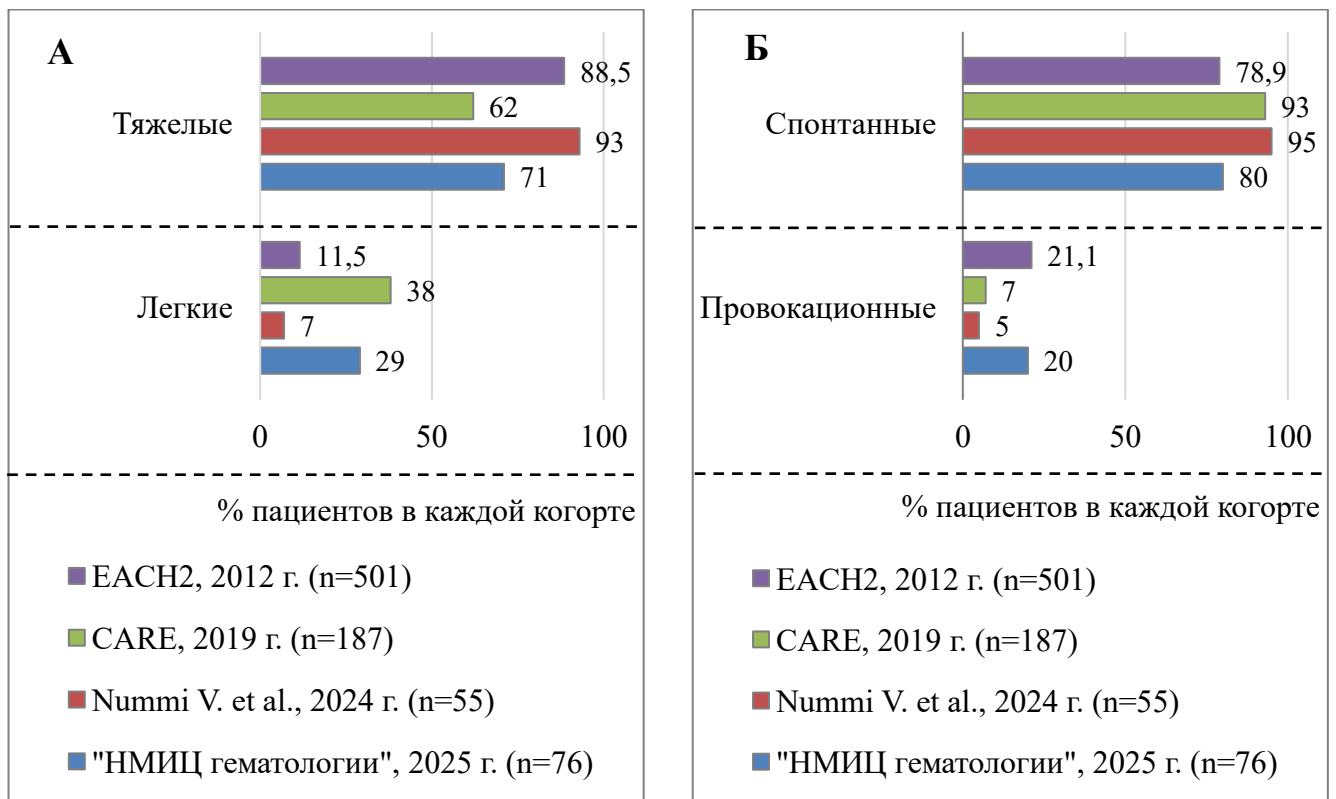


Рисунок 35 – Сравнительная характеристика геморрагического синдрома: по тяжести (А) и по происхождению кровотечений (Б)

Волчаночный антикоагулянт выступает в роли важного диагностического показателя, обнаружение которого не исключает наличие приобретенной гемофилии. В представленной когорте у 17% больных был обнаружен положительный волчаночный антикоагулянт. В качестве диагностического критерия учитывали результат теста с разбавленным ядом гадюки Рассела, который, согласно данным литературных источников, обладает большей информативностью [92, 139]. Было отмечено, что волчаночный антикоагулянт наиболее часто регистрировали у больных с подтвержденными аутоиммунными заболеваниями в анамнезе. Наряду с волчаночным антикоагулянтом, у некоторых пациентов также определяли антифосфолипидные антитела, что предполагало проведение дополнительных обследований для исключения антифосфолипидного

синдрома, который, являясь аутоиммунным состоянием, может сочетаться с приобретенной гемофилией [139, 2]. В разделе 3.6 представлен клинический случай №2, наглядно демонстрирующий сочетание приобретенной гемофилии и антифосфолипидного синдрома.

У 19% больных отмечено снижение активности других факторов внутреннего пути (FIX, FXI, FXII), что обусловлено действием *in vitro* специфических ингибиторов FVIII в высоких титрах (>20 БЕ) [92, 139]. Результаты динамического обследования показали, что снижение титра ингибиторов FVIII при специфической терапии приводило к восстановлению активности факторов до референсных значений, при этом активность FVIII сохранялась низкой до момента полной элиминации антител. Согласно данным международных рекомендаций, дефицит АЧТВ-зависимых факторов в клоттинговых тестах у пациентов с приобретенной гемофилией обусловлен ингибитор-ассоциированным истощением FVIII в дефицитной плазме *in vitro* и является «ложным» результатом, который не требует терапевтической коррекции и не влияет на выбор тактики ведения пациента, однако выступает в роли фактора, затрудняющего своевременную верификацию диагноза [92, 97].

Лечение приобретенной гемофилии заключается в выборе двух параллельных тактик ведения больных. Первая – это гемостатическая терапия, где на сегодняшний день предпочтение отдается препаратам с «шунтирующим» механизмом действия (АИКК и rFVIIa) [31, 6], эффективность которых в представленном исследовании достигала 85-88%. Выбор режима дозирования подбирался индивидуально и зависел от локализации, интенсивности и частоты возникновения кровотечений. Альтернативные варианты гемостатической терапии, проводимые в большинстве случаев по месту жительства пациентов, демонстрировали низкую клиническую эффективность.

Эмицизумаб назначали 5 больным по жизненным показаниям и продемонстрировал хороший клинический ответ. Результаты исследований из Японии, Германии и Австрии демонстрируют высокую эффективность эмицизумаба для лечения приобретенной гемофилии как в монорежиме, так и в

комбинации с иммуносупрессивной терапией [75, 69]. По факту завершения 3 фазы клинических исследований АGENA «Оценка эффективности, безопасности и фармакокинетики эмицизумаба у больных с приобретенной гемофилией» в Японии, эмицизумаб был рекомендован в качестве препарата для гемостатической терапии [75, 1]. В 2023 году завершилась 2 фаза клинических исследований (GTH-ANA-EMI) в Германии и Австрии, на основании которых были разработаны рекомендации «Руководство для врачей по использованию эмицизумаба при приобретенной гемофилии» [70, 69].

Спонтанная ремиссия на фоне только гемостатической терапии была констатирована у 20% пациентов. Отличительной особенностью представленной группы больных был низкий титр ингибиторов FVIII < 20 БЕ (медиана – 12 БЕ) на момент верификации диагноза. В процессе динамического наблюдения отмечена тенденция к изменению показателей коагулограммы в сторону снижения ингибирующего потенциала аутоантител в течение 12 недель в виде укорочения АЧТВ, увеличения активности FVIII и снижения титра ингибиторов FVIII. Также показано, что наиболее часто спонтанную элиминацию антител регистрировали при послеродовом варианте заболевания. Несмотря на это, согласно данным международных рекомендаций, длительное сохранение ингибиторов коагуляции даже в невысоких титрах ассоциировано с рисками тяжелых кровотечений, поэтому раннее начало гемостатической и иммуносупрессивной терапии является предпочтительной стратегией ведения пациентов с приобретенной гемофилией [92].

Вторая тактика ведения больных – эрадикационная терапия, направленная на элиминацию ингибиторов FVIII, в результате проведения которой 26 (72%) больных достигли терапевтической ремиссии заболевания. На основании полученных данных было отмечено, что ритуксимаб способствовал более эффективной элиминации ингибитора. В особенности следует отметить комбинированные схемы лечения, которые наряду с хорошим ответом на терапию демонстрировали более быстрое достижение ремиссии. Несмотря на это, результаты данной диссертационной работы и данные когортных исследований из

разных стран показали, что более агрессивная иммуносупрессивная терапия нередко ассоциирована с рисками инфекционных осложнений, что требует индивидуального подхода при выборе тактики лечения [64, 81].

Пути оптимизации диагностики заболевания

Отсроченная диагностика заболевания выступала в качестве неблагоприятного прогностического фактора для достижения ремиссии заболевания. Некоторые больные проходили множественные обследования по месту жительства, получали некорректную и необоснованную терапию, что нередко усугубляло течение заболевания. Диагноз верифицировали 79% больным только после обращения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, причем в наиболее тяжелых случаях требовалась госпитализация в отделение реанимации. Все это послужило поводом для оценки диагностических возможностей лабораторий субъектов РФ по выполнению исследований необходимых для установления диагноза. Согласно полученным данным, более 70% лабораторий «якорных» медицинских организаций субъектов РФ не осуществляли трехэтапную диагностику заболевания в полном объеме.

Исследования из Китая, США и Европы также подчеркивали, что проблема с диагностикой приобретенной гемофилии является основной преградой на пути к правильному диагнозу [30, 17, 59, 142]. Авторы отмечали и ошибочные диагнозы, которые в отсутствии дифференциальной диагностики приводили к неверному и отсроченному лечению.

Одномоментно дооснастить все лаборатории, внедрить новые методики, провести обучение персонала – практически невозможно и, учитывая редкость и специфику заболевания, с практической и экономической точек зрения нецелесообразно. Поэтому был разработан скрининговый алгоритм на основе определения ИЦА, который позволяет на базе практически любой лаборатории заподозрить приобретенную гемофилию, а врачам клинического звена, предпринять адекватные меры по выбору дальнейшей тактики ведения пациента.

В исследовании авторов из Японии представлены успешные попытки внедрения ИЦА в качестве метода, позволяющего различать образцы плазмы с удлинением АЧТВ, связанным с действием специфических и неспецифических ингибиторов [115, 153]. Также рассматривалось применение данной методики у пациентов при терапии антикоагулянтами, способствующими удлинению АЧТВ в скрининговой коагулограмме [153, 37]. Преимуществом нашего исследования явилось то, что в основную группу были включены уникальные пациенты с широким диапазоном титров ингибиторов FVIII, а в две группы сравнения – больные с редкими наследственными дефицитами факторов и положительным волчаночным антикоагулянтом, ассоциированным с различными состояниями. Исследование выполнено в профильной лаборатории на автоматизированном оборудовании и оригинальных реагентах. Все это позволило получить более точное пороговое значение сопоставления ИЦА после инкубации / до инкубации и продемонстрировать все диагностические возможности данной методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние годы отмечается значительный прогресс в понимании естественного течения приобретенной гемофилии, наряду с этим стремительно увеличивается количество новых случаев заболевания, возрастает число осложнений и летальных исходов. Поэтому разработка практических руководств и стандартизированных протоколов диагностики и лечения имеет решающее значение для оказания квалифицированной помощи пациентам.

По причине редкости приобретенной гемофилии крупномасштабные рандомизированные исследования по-прежнему остаются сложной задачей, определяя необходимость дальнейшего изучения заболевания и объединения полученных данных в национальных регистрах. Сохраняется актуальным вопрос об участии патогенетических (молекулярно-генетических и иммунных) механизмов в развитии аутоиммунного процесса, ответ на который позволит разрабатывать новые диагностические и терапевтические алгоритмы. Важной задачей выступает разработка стратегий ранней верификации диагноза, которые достижимы только при организации комплексного мультидисциплинарного подхода с участием в диагностическом и терапевтическом процессе не только врачей гематологов, но и специалистов других смежных специальностей, регулярно повышающих свою квалификацию в области редких коагулопатий. Также перспективным направлением для улучшения диагностики и снижения рисков фатальных кровотечений является внедрение лабораторного скрининга в группах риска по развитию заболевания, что позволит в кратчайшие сроки направлять пациента в специализированное учреждение для прохождения дальнейшего обследования и разработки эффективной тактики лечения.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в 48 (63%) случаях приобретенная гемофилия ассоциирована с различными сопутствующими состояниями: беременностью и родами – 20 (26%), аутоиммунными – 14 (18%), опухолевыми – 8 (11%) и инфекционными – 6 (8%) заболеваниями. В остальных – 28 (37%) случаях носит идиопатический характер.

2. Обнаружено, что клиническая картина приобретенной гемофилии представлена преимущественно тяжелым (52/76; 68%) спонтанным (60/76; 79%) геморрагическим синдромом, ассоциированным с более высокой медианой титра ингибиторов FVIII на момент установления диагноза (34,5 БЕ при тяжелом геморрагическом синдроме против 5,3 БЕ – при легком; $p = 0,005$).

3. Показано, что наиболее благоприятными прогностическими факторами, влияющими на вероятность достижения ремиссии заболевания, являются: верификация диагноза в период ≤ 6 недель после возникновения первых клинических проявлений ($p = 0,019$; HR = 2,4), титр ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ ($p = 0,031$; HR = 2,2) и легкий геморрагический синдром ($p = 0,009$; HR = 2,6).

4. Выявлено, что только в 25 (28%) клинико-диагностических лабораториях «якорных» медицинских организаций субъектов РФ реализована трехэтапная диагностика приобретенной гемофилии с возможностью определения АЧТВ, активности FVIII и титра ингибиторов FVIII.

5. Разработан алгоритм лабораторной диагностики приобретенной гемофилии, который заключается в сопоставлении значений ИЦА в двух контрольных точках (до и после инкубации). Преимуществом алгоритма является его высокая доступность практически в любой клинико-диагностической лаборатории РФ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изолированное удлинение АЧТВ, сопровождающееся впервые возникшим геморрагическим синдромом, является показанием для обследования на приобретенную гемофилию.

2. Для верификации диагноза необходимо определить активность FVIII (<50%) и титр ингибиторов FVIII по Бетесда (> 0,6 БЕ), а также исключить дефициты других факторов свертывания крови (FIX, FXI, FXII, vWF) и наличие волчаночного антикоагулянта.

3. При отсутствии возможности определить титр ингибиторов FVIII целесообразно использовать ИЦА.

1-й этап. ИЦА (%) после инкубации:

≤ 15% – дефицит факторов свертывания крови

> 15% – наличие ингибиторов

2-й этап. ИЦА (%) после инкубации / до инкубации:

< 135% – волчаночный антикоагулянт

≥ 135% – приобретенная гемофилия

4. Учитывая высокий риск возникновения жизнеугрожающих кровотечений, целесообразно проведение гемостатической терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия:

– АИКК (купирование кровотечений: 30–100 Ед/кг каждые 8–12 часов; профилактика кровотечений: 20–50 Ед/кг 2–3 раза в нед.)

– rFVIIa (купирование кровотечений: 90–120 мкг/кг каждые 2–3 часа; профилактика кровотечений: 90 мкг/кг 1 раз в день)

5. Для проведения эрадикационной терапии ингибиторов FVIII следует отдавать предпочтение схемам с применением ритуксимаба:

– ритуксимаб (375 мг/м² в/в 1 раз в нед. – 4 введения)

– ритуксимаб (375 мг/м² в/в 1 раз в нед. – 4 введения) + ГКС (1 мг/кг/сут. – 5 нед.)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ВМК – высокомолекулярный кининоген

ГКС – глюкокортикостероиды

ИИТ – индукция иммунной толерантности

ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта

ЛИС – лабораторная информационная система

МИС – медицинская информационная система

МНО – международное нормализованное отношение

НДФ – наследственный дефицит факторов свертывания крови

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

ОА – остаточная активность фактора

ОКМ – одностадийный клоттинговый метод

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПВ – протромбиновое время

ПГ – приобретенная гемофилия

ПК – прекалликреин

РФ – Российская Федерация

СЗП – свежезамороженная плазма

ТВ – тромбиновое время

ФЛ – фосфолипиды

ФО – федеральный округ

ХМ – хромогенный метод

ЦФ – циклофосфамид

$\alpha\beta_2$ -GP1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1

aCL – антитела к кардиолипину

F – фактор свертывания крови

FII – фактор свертывания крови II

FV – фактор свертывания крови V

FVII – фактор свертывания крови VII

FVIII – фактор свертывания крови VIII

FIX – фактор свертывания крови IX

FX – фактор свертывания крови X

FXI – фактор свертывания крови XI

FXII – фактор свертывания крови XII

ISTH – международное общество по тромбозу и гемостазу

Me – медиана

pNA – паранитроанилин

RTX – ритуксимаб

rFVIIa – рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII

vWF – фактором фон Виллебранда

vWF:Ag – антиген фактора Виллебранда

vWF:RCo – ристоцетин кофакторная активность фактора Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, Т. В. Вавилова, П. В. Свирина. – М. – Тверь: «Триада» – 2019. – 400 с.
2. Клинический случай приобретенной гемофилии в сочетании с антифосфолипидным синдромом / А.А. Суренков, Е.Б. Орел, В.Н. Двирнык [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – №4. – С.81–86.
3. Методическое литературное издание «Дифференциальная диагностика нарушений системы гемостаза с использованием анализаторов и реагентных систем Instrumentation Laboratory». IL Werfen. – 2015. – 65 с.
4. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии — приобретенной гемофилии / А. А. Суренков, Е. Б. Орел, Н. И. Зозуля [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т.67. – №4. – С.535-550. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550.
5. Полетаев, А.В. Современные аспекты диагностики гемофилии А / А. В. Полетаев, Е. А. Серегина, П. А. Жарков // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т.23. – №1. – С.200-210.
6. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора / Г. М. Галстян, С. А. Налбандян, К. Р. Сабилов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т.67. – №2. – С.282-294. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
7. Флоринский, Д. Б. Редкие коагулопатии / Д. Б. Флоринский, П. А. Жарков // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020. – Т.7. – №3. – С.54-63. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63
8. Яковлева, Е. В. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII / Е. В. Яковлева, Н. И. Зозуля // Гематология и

трансфузиология. – 2022. – Т.67. – №4. – С.570-578. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578

9. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A / M. Shima, K. Amano, Y. Ogawa [et al.] // J Thromb Haemost. – 2023. – Vol.21. – №3. – P.534-545. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.10.004.

10. Above the Threshold Time of Coagulation: Delayed Diagnosis of Acquired Hemophilia A / M. Kikuchi, Y. Harada, A. Hamai [et al.] // Am J Med. – 2023. – Vol.136. – №6. – P.555-557. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.01.044.

11. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic untreated hepatitis C / A. Shredi, B. W. Elberson, S. El Nawaa [et al.] // The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles. – 2018. – Vol.6. – №23. – P.17-21. DOI: 10.12746/swrccc.v6i23.465.

12. Acquired haemophilia A associated to autoimmune thyroiditis and pangastritis. / J Marques Dias, M. A. Ferreira MA, A. Grilo [et al.] // BMJ Case Rep. – 2022. – Vol.15. – №4. – P.248701. DOI: 10.1136/bcr-2021-248701

13. Acquired haemophilia A in Finland: A nationwide study of incidence, treatment and outcomes / V. Nummi, L. Hiltunen, T. Szanto [et al.] // Haemophilia. – 2024. – Vol.30. – №5. – P.1130-1137. DOI: 10.1111/hae.15037

14. Acquired haemophilia A in paediatric patients: A retrospective French cohort of eight cases / P. Mouthon, A. Guy, R. d'Oiron [et al.] // Br J Haematol. – 2024. – Vol.204. – №2. – P.606-611. DOI:10.1111/bjh.19285.

15. Acquired haemophilia A in the postpartum and risk of relapse in subsequent pregnancies: A systematic literature review / N. Dewarrat, M. Gavillet, A. Angelillo-Scherrer [et al.] // Haemophilia. – 2021. – Vol.27. – №2. – P.199-210. DOI: 10.1111/hae.14233.

16. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know / M. E. Mingot-Castellano, F. J. Rodríguez-Martorell, R. J. Nuñez-Vázquez [et al.] // *J Blood Med.* – 2022. – Vol.23. – №13. – P.691-710. DOI: 10.2147/JBM.S342077.
17. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding / A. Coppola, M. Franchini, A. Tripodi [et al.] // *Blood Transfus.* – 2022. – Vol.20. – №3. – P.245-262. DOI: 10.2450/2022.0238-21.
18. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review / M. Napolitano, S. Siragusa, S. Mancuso [et al.] // *Haemophilia.* – 2018. – Vol.24. – №1. – P.43-56. DOI: 10.1111/hae.13355.
19. Acquired haemophilia in patients with malignant disease: A case report. / V. Krašek, A. Kotnik, H. Zavrtanik [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2021. – Vol.9. – №10. – P.2409-2418. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i10.2409.
20. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors / J. Delgado, V. Jimenez-Yuste, F. Hernandez-Navarro [et al.] // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol.121. – №1. – P.21-35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
21. Acquired hemophilia A as a disease of the elderly: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, and novel therapy / A. Lehoczki, M. Fekete, G. Mikala [et al.] // *Geroscience.* – 2025. – Vol.47. – №1. – P.503-514. DOI: 10.1007/s11357-024-01317-7.
22. Acquired hemophilia A following allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia / K. Uminski, R. Khalife, N. Kekre [et al.] // *Ann Hematol.* – 2022. – Vol.101. – №8. – P.1861-1863. DOI: 10.1007/s00277-022-04819-6.
23. Acquired hemophilia A in prepartum: case report and literature review / M. Chaari, M. Sassi, V. Galea [et al.] // *Rev Med Interne.* – 2012. – Vol.33. – №7. – P.401-404. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.04.018.
24. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation / P. W. Collins,

S. Hirsch, T. P. Baglin [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol.109. – №5. – P.1870-1877. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029850.

25. Acquired Hemophilia A Masquerading as Bleeding on Anticoagulation: A Case Report Including Key Laboratory Considerations / M. MacNeill, E. M. Mansory, A. Lazo-Langner [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol.15. – №6. – e41029. DOI: 10.7759/cureus.41029.

26. Acquired Hemophilia A, Hemolytic Anemia, Type 1 Diabetes Mellitus, and Autoimmune Hypothyroidism in a Systemic Lupus Erythematosus Patient [et al.] / S. Ganhaio, S. Garcia, B. M. Fernandes // *J Clin Rheumatol*. – 2021. – Vol.27. – №8. – P.416. DOI:10.1097/RHU.0000000000001383

27. Acquired Hemophilia A: A Permanent Challenge for All Physicians / K. M. Nowak, A. Carpinteiro, C. Szalai [et al.] // *Medicines (Basel)*. – 2022. – Vol.9. – №3. – P.21. DOI: 10.3390/medicines9030021.

28. Acquired Hemophilia A: A Rare, Acquired Coagulopathy in the Postpartum Setting / A. Oberlin, N. M. Krenitsky, C. Gandhi [et al.] // *AJP Rep*. – 2023. – Vol.13. – №4. – P.85-88. DOI: 10.1055/a-2198-7888.

29. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options / M. Franchini, S. Vaglio, G. Marano [et al.] // *Hematology*. – 2017. – Vol.22. – №9. – P.514-520. DOI: 10.1080/10245332.2017.1319115.

30. Acquired hemophilia A: a single-center study of 165 patients / D. Yu, F. Xue, X. Liu [et al.] // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2024. – Vol.8. – №1. – 102318. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102318.

31. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance / R. Kruse-Jarres, C. L. Kempton, F. Baudo [et al.] // *Am J Hematol*. – 2017. – Vol.92. – №7. – P.695-705. DOI: 10.1002/ajh.24777.

32. Acquired hemophilia A: When an overlooked autoimmune disorder causes significant bleeding / L. Al Mahmasani, A. Finianos, R. Bou-fakhredin [et al.] // *Expert*

Opin Orphan Drugs. – 2020. – Vol.8. – №2-3. – P.79-89. DOI: 10.1080/21678707.2020.1740682.

33. Acquired hemophilia with inhibitors presenting as an emergency: misinterpretation of clotting results during direct oral anticoagulation / A. Sümnig, A. Grotevendt, A. Westphal [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2014. – Vol.111. – №19. – P.345-348. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0345.

34. Acquired Hemophilia-A Case Series and Review / L. Waldman Radinsky, M. Sivan, A. Lubetsky [et al.] // J Clin Med. – 2025. – Vol.14. – №5. – P.1597. DOI: 10.3390/jcm14051597.

35. Activated prothrombin complex concentrate to treat bleeding events in acquired hemophilia A: BAHAS study / M. E. Mingot-Castellano, F. García-Candel, O. Benítez-Hidalgo [et al.] // Eur J Haematol. – 2022. – Vol.109. – №6. – P.686-695. DOI: 10.1111/ejh.13853.

36. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients / Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE [et al.] // Blood Adv. – 2018. – Vol.2. – №22. – P.3198-3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489.

37. Applying index of circulating anticoagulant to mixing tests with lupus anticoagulant screen and confirm reagents can distinguish with high specificity between lupus anticoagulants and direct factor Xa inhibitors / O. Kumano, J. Amiral, C. Dunois [et al.] // Int J Lab Hematol. – 2021. – Vol.43. – №4. – P.771-778. DOI: 10.1111/ijlh.13571.

38. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry / C. M. Kessler, A. D. Ma, H. A. Al-Mondhiry [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2016. – Vol.27. – №7. – P.761-769. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000582.

39. Baig, M.A. Comparative analysis of chromogenic vs clot. based one stage APTT assay for determination of factor VIII level / M. A. Baig, K. B. Swamy // Indian J

Pathol Microbiol. – 2021. – Vol.64. – №1. – P.123-127. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_900_19.

40. Barg, A. A. An extra X does not prevent acquired hemophilia - Pregnancy-associated acquired hemophilia A / A. A. Barg, T. Livnat, G. Kenet // *Thromb Res.* – 2017. – Vol.151. – №1. – P.82-85. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30074-9.

41. Baudo, F. Italian Association of Haemophilia Centres: Register of acquired factor VIII inhibitors. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice / F. Baudo, F. de Cataldo // *BJOG.* – 2003. – Vol.110. – №3. – P.311-314. DOI: 10.1016/s1470-0328(03)01935-9.

42. Belhadj, M. Difficulties in laboratory diagnosis of coexistent lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors: case report and review of literature / M. Belhadj, M. Cheikhrouhou, S. Guermazi // *Ann Biol Clin (Paris).* – 2023. – Vol.81. – №4. – P.417-423. DOI: 10.1684/abc.2023.1825. PMID: 37791505.

43. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study / K. Holstein, X. Liu, A. Smith [et al.] // *Blood.* 2020. – Vol.136. – №3. – P.279-287. DOI: 10.1182/blood.2019003639

44. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia A / H. Nguyen, T. Van Phu, T. N. Binh [et al.] // *Clin Dermatol.* – 2023. – Vol.41. – №3. – P.427-429. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2023.06.002.

45. Cabra Rodríguez, R. Anticoagulation as a confounding factor in the diagnosis of acquired hemophilia. / R. Cabra Rodríguez, M. J. Ruíz Márquez // *Med Clin (Barc).* – 2022. – Vol.158. – №1 – P.44-45. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.03.019.

46. Cameron, H. Recognition of the unique bleeding pattern and laboratory findings in acquired haemophilia A facilitates prompt treatment of a life-threatening disorder / H. Cameron, J. Perez Botero // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol.14. – №8. – e244238. DOI: 10.1136/bcr-2021-244238.

47. Case of acquired hemophilia with factor VIII inhibitor in a mother and newborn / Y. Kotani, M. Shiota, M. Umemoto [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2011. – Vol.37. – №8. – P.1102-1105. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01462.x.
48. Characteristics and outcome of a territory-wide cohort study of patients with acquired hemophilia A in Hong Kong / C. F. Sin, T. H. S. Li, K. P. Wong [et al.] // Thromb Res. – 2024. – Vol.233. – P.138-144. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.11.025.
49. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A / J. Oh, Y. Lim, M. J. Jang [et al.] // Blood Res. – 2013. – Vol.48 – №1 – P.58-62. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.58.
50. Charlebois, J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence / J. Charlebois, G. E. Rivard, J. St-Louis // Transfus Apher Sci. – 2018. – Vol.57. – №6. – P.717-720. DOI: 10.1016/j.transci.2018.10.011.
51. Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan / Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H [et al.] // Int J Hematol. – 2017. – Vol.106. – №1. – P.82–99. DOI: 10.1007/s12185-017-2210-8.
52. Clinical characteristics and prognostic factors of acquired haemophilia A in Korea / S. Y. Hyun, H. J. Shin, S. S. Yoon [et al.] // Haemophilia. – 2021. – Vol.27. – №5. – P.609-616. DOI:10.1111/hae.14370.
53. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement / A. Tiede, P. Giangrande, J. Teitel [et al.] // Haemophilia. – 2019. – Vol.25. – №6. – P.969-978. DOI: 10.1111/hae.13844.
54. Compartment syndrome of the forearm with life-threatening bleeding after fasciotomy as the presenting sign of postpartum acquired hemophilia A: a case report / M. Van Laer, A. Penalzoza, W. Stockman [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2019. – Vol.30. – №3. – P.120-126. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000799.

55. Concomitant factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant in an asymptomatic patient / J. W. Jacobs, S. D. Gisriel, K. Iyer [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2022. – Vol.53. – №4. – P.945-949. DOI: 10.1007/s11239-021-02591-4.
56. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A / P. Collins, F. Baudo, A. Huth-Kühne [et al.] // BMC Res Notes. – 2010. – Vol.3. – P.161. DOI: 10.1186/1756-0500-3-161
57. Contemporary management of major haemorrhage in critical care / C.L. Maier, K. Brohi, N. Curry [et al.] // Intensive Care Med. – 2024. – Vol.50. – №3. – P.319-331. DOI: 10.1007/s00134-023-07303-5.
58. Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study / H. Türkantoz, C. Königs, P. Knöbl [et al.] // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol.18. – №1. – P.36-43. DOI: 10.1111/jth.14618.
59. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) / P. Knoebl, P. Marco, F. Baudo [et al.] // J Thromb Haemost. – 2012. – Vol.10. – №4. – P.622-631. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
60. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity / E. Rosner, R. Pauzner, A. Lusky [et al.] // Thromb Haemost. – 1987. – Vol.57. – №2. – P.144-147.
61. Development of Acquired Hemophilia A After Treatment of Bronchial Asthma with Benralizumab / H. Kitamura, Y. Kubota, R. Tomimasu [et al.] // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2021. – Vol.37. – №3. – P.509-510. DOI: 10.1007/s12288-020-01371-z.
62. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients / M. T. Reding, S. Lei, H. Lei [et al.] // Thromb Haemost. – 2002. – Vol.88. – №4. – P.568-575.

63. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database / K. Konstantinov, C. Dolladille, B. Gillet [et al.] // *Haemophilia*. – 2023. – Vol.29. – №1. – P.186-192. DOI: 10.1111/hae.14692.
64. Dutch Society of Haemophilia Treaters, The Netherlands. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study / S.J. Schep, W.E. van Dijk, E.A. Beckers [et al.] // *Am J Hematol*. – 2021. – Vol.96. – №1. – P.51-59. DOI: 10.1002/ajh.26009.
65. EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) / Collins P, Baudo F, Knoebl P [et al.] // *Blood*. – 2012. – Vol.120. – №1. – P.47-55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
66. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A / R. Kruse-Jarres, J. St-Louis, A. Greist, [et al.] // *Haemophilia*. – 2015. – Vol.21. – №2. – P.162-170. DOI: 10.1111/hae.12627.
67. El Demerdash, D.M. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition / D.M. El Demerdash, A. Ayad, N. Tawfik // *Egypt J Intern Med*. – 2022. – Vol.34. – №1. – P.12. DOI:10.1186/s43162-021-00074-9.
68. Emicizumab for acquired hemophilia A: Report of two cases and dosing strategies / H. Türkantoz, C. Königs, P. Knöbl [et al.] // *EJHaem*. – 2024. – Vol.5. – №2. – 387-391. DOI: 10.1002/jha2.878.
69. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group / C. Pfrepper, R. Klamroth, J. Oldenburg [et al.] // *Hamostaseologie*. – 2024. – Vol.44. – №6. – P.466-471. DOI: 10.1055/a-2197-9738.
70. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study / A. Tiede, C. Hart, P. Knöbl

[et al.] // *Lancet Haematol.* – 2023. – Vol.10. – №11. – P.913-921. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00280-6.

71. Emicizumab: a novel drug in hemophilia A prophylaxis - a narrative review / L. Mazurkiewicz, K. Czernikiewicz, J. Rupa-Matysek [et al.] // *Expert Rev Hematol.* – 2022. – Vol.15. – №10. – P.933-942. DOI: 10.1080/17474086.2022.2131526.

72. Evaluation of an automated chromogenic assay for Factor VIII clotting activity measurement in the patients affected by hemophilia A / C. Novembrino, M. B. Anzoletti, M. E. Mancuso [et al.] // *Haemophilia.* – 2019. – Vol.25. – №3. – P.521-526. DOI: 10.1111/hae.13746.

73. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens / Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol.117. – №7. – P.1348–1357. DOI: 10.1160/TH17-01-0030.

74. Fan, Z. Acquired haemophilia A after allogeneic stem cell transplant for acute myeloid leukemia: occurred during cyclosporin a used for chronic graft versus host disease and tolerance induction with rituximab / Z. Fan, Q. Liu, J. Sun // *Blood.* – 2014. – Vol.124. – №21. – P.5069-5069. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5069.5069.

75. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy / M. Shima, N. Suzuki, H. Nishikii [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2025. – Vol.125. – №5. – P.449-459. DOI: 10.1055/a-2384-3585.

76. First-line immunosuppressive therapies for acquired hemophilia A: A 25-year cohort experience and network meta-analysis / T. Rungjirajittranon, B. Suwanawiboon, Y. Nakkinkun [et al.] // *Thromb Res.* – 2024. – Vol.20. – №241. – 109067. DOI: 10.1016/j.thromres.2024.109067.

77. Four cases of acquired hemophilia A following immunization with mRNA BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine / M. C. Leone, S. Canovi, A. Pilia [et al.] // *Thromb Res.* – 2022. – Vol.211. – P.60-62. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.01.017

78. Franchini, M. Association between SARS-CoV-2 infection or vaccination and acquired hemophilia A: A case report and literature update / M. Franchini, D. Focosi // *Thromb Res.* – 2023. – Vol.222. – P.7-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.12.010.
79. Franchini, M. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice / M. Franchini, P.M. Mannucci // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol.72. – №4. – P.553-562. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03899.x.
80. Franchini, M. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review / M. Franchini, G. Lippi // *Blood Transfus.* – 2011. – Vol.9. – №4. – P.377-382. DOI: 10.2450/2011.0113-10.
81. Franchini, M. Inhibitor eradication and treatment for acquired hemophilia A / M. Franchini, D. Focosi // *Expert Rev Hematol.* – 2024. – Vol.17. – №6 – P.233-240. DOI: 10.1080/17474086.2024.2352505.
82. Genes of the Immune System and Predisposition to Acquired Hemophilia A: Evidence from a Spanish Cohort of 49 Patients Using Next-Generation Sequencing / J. Pardos-Gea, L. Martin-Fernandez, L. Closa [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. Vol.24. – №22. – P.16372. DOI: 10.3390/ijms242216372.
83. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation / K.M.J. Devreese, P.G. de Groot, B. de Laat [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. – №11. – P:2828-2839. DOI: 10.1111/jth.15047. PMID: 33462974.
84. Hashizume, H. Acquired hemophilia eclipsed by psoriatic arthralgia / H. Hashizume, T. Umayahara, M. Hata // *J Dermatol.* – 2013. – Vol.40. – №12. – P.1070-1071. DOI: 10.1111/1346-8138.12324
85. Hemophilie acquise: quoi de neuf en 2024? Acquired haemophilia: Update in 2024 / H. Levesque, B. Guillet, R. d'Oiron [et al.] // *Rev Med Interne.* – 2024. – Vol.45. – №11. – P:710-725. DOI: 10.1016/j.revmed.2024.06.005.

86. Higasa, S. Novel treatment strategies for acquired hemophilia A / S. Higasa // The Japanese journal of clinical hematology. – 2024. – Vol.65. – №6. – P.560-566. DOI: 10.11406/rinketsu.65.560.

87. HIV-associated and idiopathic-acquired haemophilia A: A single-centre case series from Cape Town, South Africa / R. Shein, J. du Toit, M. Goeijenbier [et al.] // Neth J Med. – 2020. – Vol.78. – №4. – P.196-201.

88. Holmström, M. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience / M. Holmström, H. T. Tran, P. A. Holme // Haemophilia. – 2012. – Vol.18. – №4. – P.544-549. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02748.x.

89. Immunoabsorption for the Treatment of Acquired Hemophilia: New Observational Data, Systematic Review, and Meta-Analysis / M. Esteves Pereira, C. Bocksrucker, J. A. Kremer Hovinga [et al.] // Transfus Med Rev. – 2021. – Vol.35. – №2. – P.125-134. DOI: 10.1016/j.tmr.2021.01.001.

90. Impact of different factor VIII inhibitor kinetic profiles on the inhibitor titer quantification using the modified Nijmegen-Bethesda assay / C. Ketteler, I. Hoffmann, S. Davidson [et al.] // Res Pract Thromb Haemost. – 2022. – Vol.6. – №8. – e12799. DOI: 10.1002/rth2.12799.

91. Index of circulating anticoagulant cut-off value establishment in activated partial thromboplastin time mixing test for lupus anticoagulant diagnosis. / O. Kumano, M. Ieko, S. Naito [et al.] // J Thromb Haemost. – 2013. – Vol.11. – №10. – P.1919-1922. DOI: 10.1111/jth.12345

92. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A / A. Tiede, P. Collins, P. Knoebl [et al.] // Haematologica. – 2020. – Vol.105. – №7. – P.1791-1801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.

93. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A / A. Huth-Kühne, F. Baudo, P. Collins [et al.] // *Haematologica*. – 2009. – Vol.94. – №4. – P.566-575. DOI: 10.3324/haematol.2008.001743.
94. Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! / R. C. Santoro, A. C. Molinari, M. Leotta [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol.59. – №6. – P.1169. DOI: 10.3390/medicina59061169.
95. Jena, S. Unforeseen encounter of acquired hemophilia A in a preoperative case of periampullary carcinoma: A case report / S. S. Jena, D. Meher, N. Dhankar // *Int J Surg Case Rep*. – 2021. – Vol.79. – P.46-149. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.01.038.
96. Joules, H. Pseudo- hemophilia in a woman / H. Joules, M. B. Lond // *The Lancet*. – 1938 – Vol.231. – №5978. – P.715-718. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)93819-4.
97. Kershaw, G. Laboratory identification of factor inhibitors: the perspective of a large tertiary hemophilia center / G. Kershaw, D. Jayakodi, S. Dunkley // *Semin Thromb Hemost*. – 2009. – Vol.35. – №8. – P.760-8. DOI: 10.1055/s-0029-1245108.
98. Kershaw, G. Mixing tests: diagnostic aides in the investigation of prolonged prothrombin times and activated partial thromboplastin times / G. Kershaw, D. Orellana // *Semin Thromb Hemost*. – 2013. – Vol.39. – №3. – P.283-290. DOI: 10.1055/s-0033-1336832
99. Khodamoradi, Z. Acquired Hemophilia as Initial Presentation in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus / Z. Khodamoradi, M. A. Nazarinia, S. Bazdar // *Curr Rheumatol Rev*. – 2017. – Vol. 13. – №3. – P.236-238. DOI: 10.2174/1573397113666170519121952.
100. Latef, T. J. Refractory acquired haemophilia A in a patient with HIV treated with Emicizumab / T. J. Latef, P. Bhardwaj, M. Bilal // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2022. – Vol.33. – №2. – P.138-140. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001118.

101. Level of Awareness of Acquired Hemophilia A Among Physicians in Türkiye: A Survey Study / A. M. Demir, M. C. Ar, F. Şahin [et al.] // Turk J Haematol. – 2023. – Vol.40. – №3. – P.197-201. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2023.2023.0236

102. Levesque, H. Acquired hemophilia and pregnancy: A necessarily multidisciplinary approach / H. Levesque, B. Guillet, Y. Benhamou // Rev Med Interne. – 2022. – Vol.43. – №8. – P.494-497. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.04.012.

103. Major bleeding with old and novel oral anticoagulants: How to manage it. Focus on general measures / S. A. Di Fusco, F. Luca, M. Benvenuto [et al.] // Int J Cardiol. – 2018. – Vol.268. – P.80-84. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.061.

104. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry / M. E. Mingot-Castellano, J. Pardos-Gea, S. Haya [et al.] // Blood Adv. – 2021. – Vol.5. – №19. – P.3821-3829. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004626.

105. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry / F. Baudo, P. Collins, A. Huth-Kühne [et al.] // Blood. – 2012. – Vol.120. – №1. – P.39-46. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408930.

106. Marino, R. Acquired Hemophilia A: Bleeding Pattern and Hemostatic Therapeutic Strategies / R. Marino // Medicina (Kaunas). – 2023. – Vol.28. – №59. (10):1739. DOI: 10.3390/medicina59101739.

107. Masure, R. Acquired female pseudohemophilia due to the presence of an antihemophilic factor A inhibitor / R. Masure // Rev Belg Pathol Med Exp. – 1955. – Vol.24. – №1. – P.23-37.

108. Mathews, N. Rare inherited coagulation and fibrinolytic defects that challenge diagnostic laboratories / N. Mathews, S. Tasneem, C. P. M. Hayward // Int J Lab Hematol. – 2023. – Vol.45. – №2. – P.30-43. DOI: 10.1111/ijlh.14084.

109. Mechanism, Functions, and Diagnostic Relevance of FXII Activation by Foreign Surfaces / S. Konrath, R. K. Mailer, T. Renné [et al.] // Hamostaseologie. – 2021. – Vol.41. – №6. – P.489-501. DOI: 10.1055/a-1528-0499.

110. Miller, C. H. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review / C. H. Miller // *Haemophilia*. – 2018. – Vol.24. – №2. – P.186-197. DOI: 10.1111/hae.13424

111. Mixing studies in patients with prolonged activated partial thromboplastin time or prothrombin time / H. T. Benzon, M. Park, R. J. McCarthy [et al.] // *Anesth Analg* – 2019. – Vol.128. – №6. – P.1089-1096. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003457.

112. Mor, L. T. A Case Report of Anticoagulation Management in Acquired Hemophilia Associated With Levofloxacin / L. T. Mor, K. Holley // *J Pharm Pract.* – 2020. – Vol.33. – №3. – P.378-381. DOI: 10.1177/0897190018799186

113. Mulliez, S. M. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature / S. M. Mulliez, A. Vantilborgh, K. M. Devreese // *Int J Lab Hematol.* – 2014. – Vol.36. – №3. – P.398-407. DOI: 10.1111/ijlh.12210.

114. Nardi, M. A. Emicizumab and the Clinical Coagulation Laboratory / M. A. Nardi // *American Society for Clinical Laboratory Science.* – 2020. – Vol.33. – №3 – P.37-47; DOI: <https://doi.org/10.29074/ascls.2019002204>.

115. New formulas for mixing test to discriminate between lupus anticoagulant and acquired hemophilia A / O. Kumano, M. Ieko, S. Naito [et al.] // *Thromb Res.* – 2016. – Vol.143. – P.53-57. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.004.

116. Oldenburg, J. Genetic markers in acquired haemophilia / J. Oldenburg, H. Zeitler, A. Pavlova // *Haemophilia*. – 2010. – Vol.16. – №3. – P.41-45. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02259.x.

117. Ordookhani, A. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders / A. Ordookhani, K.D. Burman // *Int J Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol.15. – №2. – e42649. DOI: 10.5812/ijem.42649.

118. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China / B. Sun, F. Xue, Y. Feng [et al.] // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol.187. – №5. – P.653-665. DOI: 10.1111/bjh.16128.

119. Peyvandi, F. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity / F. Peyvandi, J. Oldenburg, K. D. Friedman // *J Thromb Haemost.* 2016 – Vol.14. – №2. – P.248–261. DOI: 10.1111/jth.13215.

120. Pishko, A. M. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice / A. M. Pishko, B. S. Doshi // *J Blood Med.* – 2022. – Vol.11. – №13. – P.255-265. DOI: 10.2147/JBM.S284804.

121. Poston, J. The role of emicizumab in acquired hemophilia A / J. Poston, R. Kruse-Jarres // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2023. – Vol.1. – P.24-30. DOI: 10.1182/hematology.2023000462.

122. Postpartum-acquired hemophilia A: case report / C. H. Contreras-Pizarro, G. Chumpitaz-Anchiraico, R. Ticona Sanjinez [et al.] // *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* – 2023. – Vol.40. – №2. – P.242-246. DOI: 10.17843/rpmesp. 2023.402.12593.

123. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry / L. Tengborn, F. Baudo, A. Huth-Kühne [et al.] // *BJOG.* – 2012. – Vol.119. – №12. – P.1529-3157. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x.

124. Proficiency Testing Committee. Laboratory assessment of factor VIII inhibitor titer: the North American Specialized Coagulation Laboratory Association experience / E. I. Peerschke, D. D. Castellone, M. Ledford-Kraemer [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2009. – Vol.131. – №4. – 552-558. DOI: 10.1309/AJCPMKP94CODILWS.

125. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study / A. Tiede, R. Klamroth, R. E. Scharf [et al.] // *Blood.* – 2015. Vol. – 125. – №7. – P.1091-1097. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089

126. Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time: Difficulties in Discriminating Coexistent Factor VIII Inhibitor and Lupus Anticoagulant / P. R. Ames, M. Graf, J. Archer [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2015 – Vol.21. №2. – P.49-54. DOI: 10.1177/1076029614541516.

127. Refinement of the cutoff values of the HemosIL AcuStar assay for the detection of anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein-1 antibodies / P. Fontana, A. Poncet, E. Lindhoff-Last [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol.12. – №12. – P.2034-2037. DOI: 10.1111/jth.12732.

128. Retrospective review of Acquired Haemophilia A from the largest Canadian Haemophilia treatment centre / J. P. Jayakar, N. O'Neill, M. Yan [et al.] // *Haemophilia.* – 2018. – Vol. 24. – №5. – P.383-387. DOI: 10.1111/hae.13598.

129. SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA registry / J. Y. Borg, B. Guillet, V. Le Cam-Duchez [et al.] // *Haemophilia.* – 2013. – Vol.19. – №4. – P.564-570. DOI: 10.1111/hae.12138.

130. Schulman, S. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon // *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol.3. – №4. – P.692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.

131. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A / A. E. Bowyer, J. J. Van Veen, A. C. Goodeve [et al.] // *Haematologica.* – 2013. – Vol.98. – №12. – P.1980–1987. DOI: 10.3324/haematol.2013.088088.

132. Successful management of acquired hemophilia A onset during pregnancy: A case report / A. Nishi, A. Muramatsu, E. Maeda [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2021. – Vol.47. – №11. – P.4060-4066. DOI: 10.1111/jog.14938.

133. Successful management of massive postpartum haemorrhage in a woman with acquired haemophilia A / S. W. C. Lim, M. Li, H. J. Ng [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2024. – Vol.17. – №1 – e255073. DOI: 10.1136/bcr-2023-255073.

134. Tang, Q. Acquired Hemophilia Associated with Rheumatic Diseases: A Case-Based Systematic Review / Q. Tang, J. Liao, X. Xie // *J Inflamm Res.* – 2022. – Vol.15. – P.4385-4393. DOI: 10.2147/JIR.S369288.

135. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria / M. Barbhaiya, S. Zuily, R. Naden [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2023. – Vol.75. – №10. – P.1687-1702. DOI:10.1002/art.42624.

136. The factor VIII:C/VWF:Ag ratio as a useful tool to predict relapse in patients with acquired haemophilia A: A retrospective cohort study / M. Trossaert, J. Graveleau, M. F. Thiercelin-Legrand [et al.] // *Haemophilia.* – 2019. – Vol.25. – №3. – P.527-534. DOI: 10.1111/hae.13752.

137. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding / M. R. Fasulo, E. Biguzzi, M. Abbattista [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Vol.16. – №1. – P.125-130. DOI: 10.1111/jth.13883.

138. The Nijmegen ultra-sensitive Bethesda Assay detects very low-titer factor VIII inhibitors in patients with congenital and acquired hemophilia A / LLFG. Valke, MJA. Verhagen, BTPM. Mulders [et al.] // *Thromb Res.* – 2023 – Vol.231. – P.112-120. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.10.007

139. Tiede, A. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges / A. Tiede, S. Werwitzke, R. E. Scharf // *Semin Thromb Hemost.* – 2014. – Vol.40. – №7 – P.803-811. DOI: 10.1055/s-0034-1390004.

140. Tiede, A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia / A. Tiede, A. Worster // *Ann Hematol.* – 2018. – Vol.97. – №10. – P.1889-1901. DOI: 10.1007/s00277-018-3372-z.

141. Tiede, A. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany / A. Tiede, S. Wahler // *Haemophilia.* – 2021. – Vol.27. – №4. – P.466-468. DOI: 10.1111/hae.14149

142. Time is Blood: The Impact of Diagnostic Delays on Acquired Hemophilia A / M. Fragner, B. Imbo, J. Hobson [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol.14. – №2. – e22048. DOI: 10.7759/cureus.22048.

143. Toschi, V. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A / V. Toschi, F. Baudo // Intern Emerg Med. – 2010. – Vol.5. – №4. – P.325-333. DOI: 10.1007/s11739-010-0380-y.

144. Transplacental hemophilia A and prophylactic treatment with intravenous immunoglobulin and recombinant factor VIIa in the newborn period: a case report / I. E. Gunel Karaburun, G. Kayki, S. S. Aytac [et al.] // Blood Coagul fibrinolysis. – 2021. – Vol.32. – №2. – P.151-154. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000978.

145. Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII / R. R. Lulla, G. A. Allen, A. Zakarija [et al.] // Haemophilia. – 2010. – Vol.16. – №1. – P.14-17. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02049.x.

146. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study / S. J. Schep, W.E.M. van Dijk, E. A. M. Beckers [et al.] // Am J Hematol. – 2021. – Vol.96. – №1. – P.51-59. DOI: 10.1002/ajh.26009

147. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept / H. Zeitler, G. Ulrich-Merzenich, L. Hess [et al.] // Blood. – 2005. – Vol.105. – №6. – P.2287-2293. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1811.

148. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data / K. Amano, I. Seita, S. Higasa [et al.] // Haemophilia. – 2017. – Vol.23. – №1. – P.50-58. DOI: 10.1111/hae.13033.

149. Two-center validation of assays for the detection of binding and neutralizing anti-factor VIII antibodies / J. Müller, S. Neimanis, J. Kahle [et al.] // Haemophilia. – 2024. – Vol.30. – №1. – P.224-231. DOI: 10.1111/hae.14885.

150. Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review / K. L. Rasmussen, M. Philips, A. Tripodi [et al.] // Eur J Haematol. – 2020. – Vol.104. – №6. – P.519-525. DOI: 10.1111/ejh.13394.

151. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B / C. Constantinescu, C. Jitaru, S. Pasca [et al.] // *Blood Rev.* – 2022. – Vol.53. – 100907. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100907.

152. Verbruggen, B. Diagnosis and quantification of factor VIII inhibitors / B. Verbruggen // *Haemophilia.* – 2010. – Vol.16. – №102. – P.20-24. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01924.x.

153. Verification of the guidelines for lupus anticoagulant detection: usefulness of index for circulating anticoagulant in APTT mixing test / O. Kumano, M. Ieko, S. Naito [et al.] // *Thromb Res.* – 2014. – Vol.134. – №2. – P.503-9. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.030.

154. Seki, Y. Awareness of Acquired Hemophilia A among Physicians in Japan: A Web-based Survey / Y. Seki, M. Go, M. Ieko // *JMA J.* – 2025. – Vol.8. – №4. – P.1320-1330. DOI: 10.31662/jmaj.2025-0149.

155. Witmer, C. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence / C. Witmer, G. Young // *Ther Adv Hematol.* – 2013. – Vol.4. – №1. – P.59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509.

156. Yada, K. Spotlight on emicizumab in the management of hemophilia A: patient selection and special considerations / K. Yada, K. Nogami // *J Blood Med.* – 2019. – Vol.10. – P.171-181. DOI: 10.2147/JBM.S175952.

157. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review / C. Chai-Adisaksopha, E. Rattarittamrong, L. Norasetthada [et al.] // *Haemophilia.* – 2014. – Vol.20. – №3. – P.205–210. DOI: 10.1111/hae.12383.

158. Zanon, E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment / E. Zanon // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol.13. – №3. – P.420. DOI: 10.3390/diagnostics13030420.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Чек-лист «Лабораторно-диагностическая служба медицинской организации субъекта Российской Федерации»

Раздел 5. ПАТОЛОГИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

1. Наличие данного раздела в лабораторно-диагностической службе медицинской организации: да / нет

2. Руководитель данного раздела или ответственный исполнитель:

ФИО _____

Телефон _____

Электронная почта _____

Специальность по диплому _____

Специальность по сертификату _____

ВУЗ _____

Год окончания ВУЗа _____

Стаж работы в данном разделе _____

3. Участие раздела в системе внешней оценки качества лабораторных исследований?

Да / Нет

Если да, то указать название системы _____

4. Если раздел отсутствует, выполняются ли исследования в других учреждениях: да / нет

5. Если выполняются в других учреждениях, то указать медицинские организации, в которых выполняются исследования, вид исследования и объем выполнения исследования.

№ пп	Медицинская организация	Вид исследования	Объем исследования (полный объем/ неполный объем)

Исследования выполняются:

на основании договора медицинской организации / в частном порядке.

6. Персонал в данном разделе

Указать количество врачей, занятых в данном разделе.

	Штатные должности	Занятые должности
Врачи КЛД		
Биологи		
Другие специальности		

- 7. Есть ли занятость специалистов с высшим образованием в других разделах:** да / нет
Если есть, то указать количество врачей, дополнительно или параллельно занятых в других разделах

	Количество врачей, занятых в других разделах	Основной раздел работы	Дополнительный/ые раздел/ы работы
Врачи клинической лабораторной диагностики			
Биологи			
Другие специальности <i>указать специальность</i>			

- 8. Наличие доступа у врачей к медицинской информационной системе (МИС)** да / нет

9. Оборудование

№ п/п	Наименование прибора	Наличие оборудования да / нет
1	Коагулометр полуавтоматический___канальный <i>Указать модель и производителя:</i> _____ <i>Указать используемые реагенты:</i> _____	
2	Коагулометр автоматический <i>Указать модель и производителя</i> _____ <i>Указать используемые реагенты:</i> _____	
3	Агрегометр <i>Указать модель и производителя</i> _____ <i>Указать используемые реагенты:</i> _____	
	Другие анализаторы, используемые для оценки системы гемостаза <i>Указать модель и производителя</i> _____ <i>Указать используемые реагенты:</i> _____	
4	Водяной термостат	

10. Объем и спектр исследований

№ п/п	Наименование исследования	Проводятся исследования да / нет	Количество исследований в год
1	Скрининговая коагулограмма (АЧТВ, протромбин по Квику (МНО), ТВ, фибриноген)		
2	Коррекционные пробы (микс-тест, ИЦА)		
3	Факторная диагностика:		
3.1	Активность фактора II		
3.2	Активность фактора V		
3.3	Активность фактора VII		
3.4	Активность фактора VIII		
3.5	Активность фактора IX		
3.6	Активность фактора X		
3.7	Активность фактора XI		
3.8	Активность фактора XII		
3.9	Концентрация / активность фактора XIII		
4	Определение ингибиторов факторов:		
4.1	Ингибитор фактора VIII		
4.2	Ингибитор фактора IX		
5	Фактор Виллебранда:		
5.1	Концентрация vWF		
5.2	Активность (ристоцетин-кофакторная) vWF		
6	Анти-Ха активность		
7	Диагностика ГИТ		
8	Волчаночный антикоагулянт:		
9	Количественное определение антифосфолипидных антител		
10	Антитромбин		
11	Протеин С		
12	Протеин S		
13	Гомоцистеин		
12	Д-димер		
13	Плазминоген		
14	XIIa-зависимый фибринолиз		
15	Исследование агрегации тромбоцитов:		
15.1	Аденозиндифосфат (АДФ)		
15.2	Ристомицин		
15.3	Адреналин		
15.4	Арахидоновая кислота		
15.5	Коллаген		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Референсные значения результатов лабораторных исследований

Показатели	Норма	Примечание
Активированное частичное тромбопластиновое время (сек.)	25 – 36,5	
Протромбин по Квику (%)	70 – 132	
Тромбиновое время (сек.)	12 – 19	
Фибриноген (г/л)	2 – 4	
Фактор VIII (%)	50 – 150	
Фактор IX (%)	65 – 150	
Фактор XI (%)	65 – 150	
Фактор XII (%)	50 – 150	
Ингибитор фактора VIII (БЕ)	0 – 0,6	
ИЦА (%)	$\leq 15\%$ – истинный дефицит фактора $>15\%$ – действие ингибитора	
Фактор Виллебранда (ристоцетин-кофакторная активность) (%)	48,2 – 239,8	О(І) группа крови: 48,2-201,9% А(ІІ), В(ІІІ), АВ(ІV) группы крови: 60,8-239,8%
Фактор Виллебранда (концентрация) (%)	42,0 – 176,3	О(І) группа крови: 42,0-140,8% А(ІІ), В(ІІІ), АВ(ІV) группы крови: 66,1-176,3%
Волчаночный антикоагулянт	отрицательный	НО < 1,2
Анти β_2 - гликопротеин IgG (Ед/мл)	0 – 20	
Анти β_2 - гликопротеин IgM (Ед/мл)	0 – 20	
Антикардиолипин IgG (Ед/мл)	0 – 20	
Антикардиолипин IgM (Ед/мл)	0 – 20	