

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Зозуля Надежда Ивановна
Двирнык Валентина Николаевна

Официальные оппоненты:

Петров Виктор Юрьевич – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории гематологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Ройтман Евгений Витальевич – доктор биологических наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов ___ минут на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России и на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (M. Franchini et al., 2017). 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 (A. Lehoczki et al., 2025).

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 (Y. Seki et al., 2025; A. Coppola et al., 2022).

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 (A. Tiede et al., 2014). 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 (M. Franchini et al., 2024). 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 (A. Tiede et al., 2015). 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 (N. Dewarrat et al., 2021).

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) риски рецидива заболевания и летального исхода.

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 А 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 А. 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 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 исследований 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. Установление диагноза в период ≤ 6 недель после возникновения первых клинических проявлений, титр ингибиторов FVIII ≤ 20 БЕ и легкий геморрагический синдром ассоциированы с большей вероятностью достижения ремиссии заболевания.
3. Лаборатории «якорных» медицинских организаций по профилю «гематология» в субъектах РФ не в полном объеме проводят исследования, необходимые для верификации приобретенной гемофилии, 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. Международная конференция «Диагностика, лечение гемофилии и других редких коагулопатий» (г. Душанбе, 8-9 ноября 2022 г.);
2. Научно-практическая конференция «Гемостазиология: актуальные вопросы» (г. Москва, 13 декабря 2023 г.);
3. VII Конгресс гематологов России и IV Конгресс трансфузиологов России» (г. Москва, 11-13 апреля 2024 г.);
4. Научно-образовательный форуме «Современная лабораторная медицина: эффективность, доступность, качество» (г. Казань, 26 апреля 2024 г.).
5. XI Российский конгресс лабораторной медицины (г. Москва, 1-3 октября 2025 г.).
6. III научно-практическая 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», «Приложение А» и «Приложение Б». Работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 23 таблицы. Список литературы включает 158 литературных источников: 8 отечественных и 150 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основные положения и характеристика пациентов

Научная работа выполнена 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.

В ходе написания 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.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; наличие признаков впервые возникшего геморрагического синдрома; изолированное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в скрининговой коагулограмме; активность FVIII <50%, ингибитор FVIII > 0,6 БЕ; согласие на обработку персональных данных.

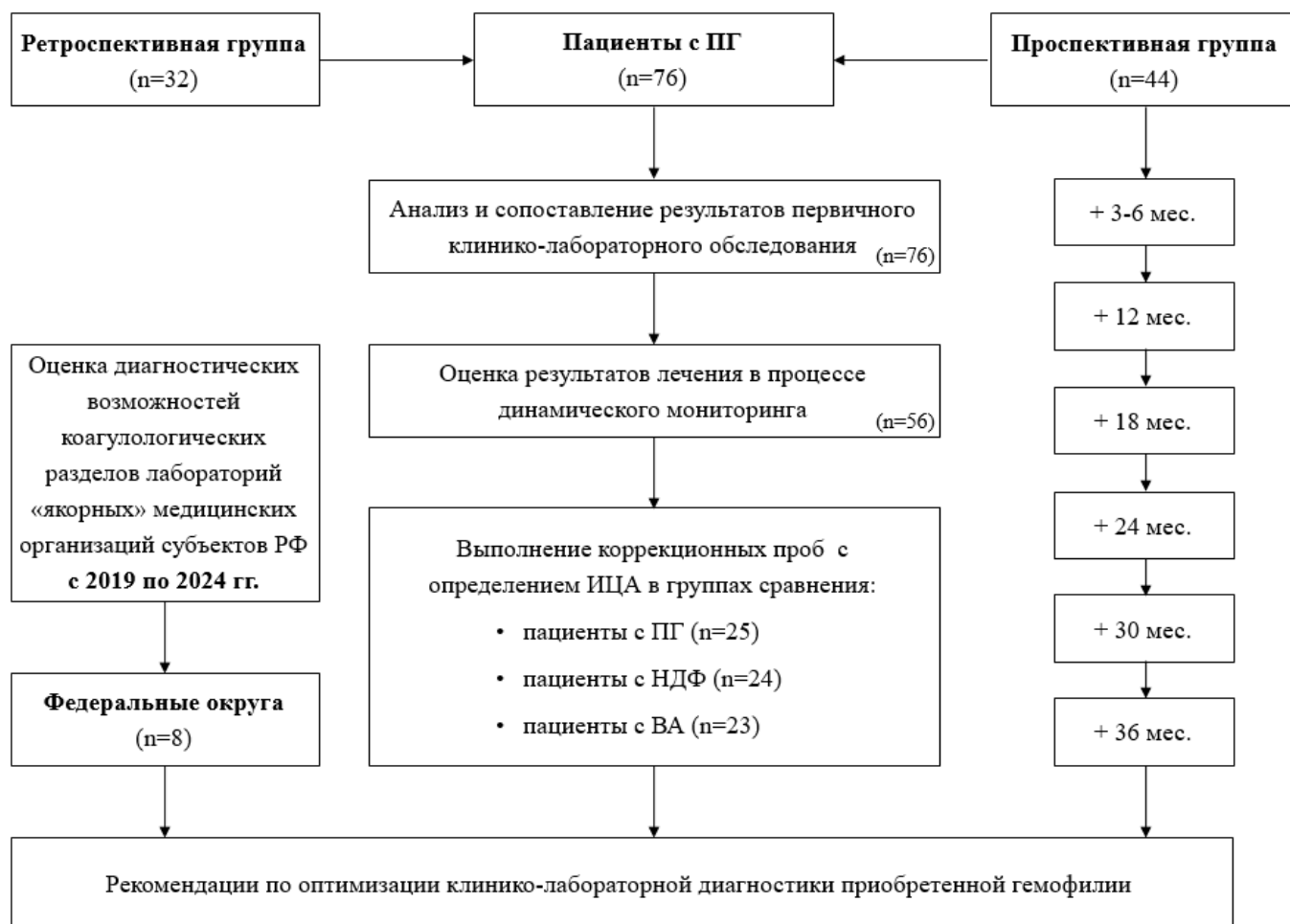
Критерии невключения пациентов в исследование: наличие убедительных клинико-лабораторных и анамнестических данных за наследственный генез коагулопатии; другие приобретенные дефициты факторов свертывания крови различного происхождения, не связанные с приобретенной гемофилией.

Поиск 32 больных, включенных в ретроспективное исследование, 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 44 пациентов, обратившихся амбулаторно / госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 01.10.2018 по 30.09.2024 год, которым проводили специфическую терапию и лабораторный мониторинг показателей коагулограммы каждые 3-6 месяцев (рисунок 1).

Для оценки эффективности коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии, наличия волчаночного антикоагулянта и наследственного дефицита факторов свертывания крови 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.

Анализ диагностических возможностей лабораторий субъектов РФ по выполнению исследований, необходимых для верификации диагноза приобретенной гемофилии, осуществлялся с 2019 по 2024 год сотрудниками мобильной рабочей группы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России совместно с управлением регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология». Оценку данных проводили по 8 федеральным округам (ФО), включая

88 субъектов РФ (за исключением города Москвы, который не участвует в реализации федеральной программы).



ПГ – приобретенная гемофилия;

НДФ – наследственный дефицит факторов свертывания крови;

ВА – волчаночный антикоагулянт;

ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клинико-лабораторное обследование пациентов

В *персональном анамнезе* уделяли внимание характеру геморрагического синдрома, его происхождению, локализации, интенсивности, продолжительности и периодичности возникновения. Отдельно уточняли данные о возникновении аномальных кровотечений при инвазивных процедурах: экстракции зубов, косметологических и оперативных вмешательствах. Оценивали интервал времени с момента возникновения первых клинических проявлений до 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* пациенток, у которых развитие заболевания было ассоциировано с беременностью и родами. Проводили сбор *семейного анамнеза* о наличии геморрагического синдрома у членов семьи.

Собирали данные о *сопутствующих состояниях, приеме лекарственных препаратов*, которые могли быть факторами, ассоциированными с развитием заболевания. С целью выявления скрытых патологий назначали консультации узкопрофильных специалистов.

При *физикальном обследовании* оценивали выраженность геморрагического синдрома. При этом учитывали состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, мышц, суставов, наличие признаков кровотечений из внутренних органов.

Выполняли лабораторные исследования: развернутый клинический анализ крови; расширенная коагулограмма: АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген; активность FVIII (клоттинговый и хромогенный методы), факторов свертывания крови IX, XI, XII (FIX, FXI, FXII) (клоттинговый метод); титр ингибиторов FVIII (клоттинговый и хромогенный методы) по Бетесда; концентрация и активность фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF); волчаночный антикоагулянт; антифосфолипидные антитела к кардиолипину (IgG, IgM) и бета-2-гликопротеину 1 (IgG, IgM).

Определяли ИЦА (индекс Рознера) – расчетный лабораторный показатель, который используют для выявления наличия / отсутствия ингибирующих антител в плазме крови. ИЦА определяли в двух контрольных точках: до и после 2-х часовой инкубации нормальной (контрольной) плазмы и плазмы пациента (АЧТВ микс) (E. Rosner et al., 1987).

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

Значение ИЦА $\leq 15\%$ свидетельствует о коррекции и истинном дефиците факторов внутреннего пути; ИЦА $> 15\%$ – об отсутствии коррекции и наличии ингибирующих антител.

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 и корреляционного анализов. 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 осуществляли 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 выполняли 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения

В период с октября 2008 года по октябрь 2024 года 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.

Анализ демографических данных демонстрировал бимодальное гендерно-возрастное распределение больных с пиками в двух группах (Рисунок 2). 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 регистрировалось до 70 лет чаще у женщин, а до 80 лет – одинаково как у мужчин, так и у женщин.

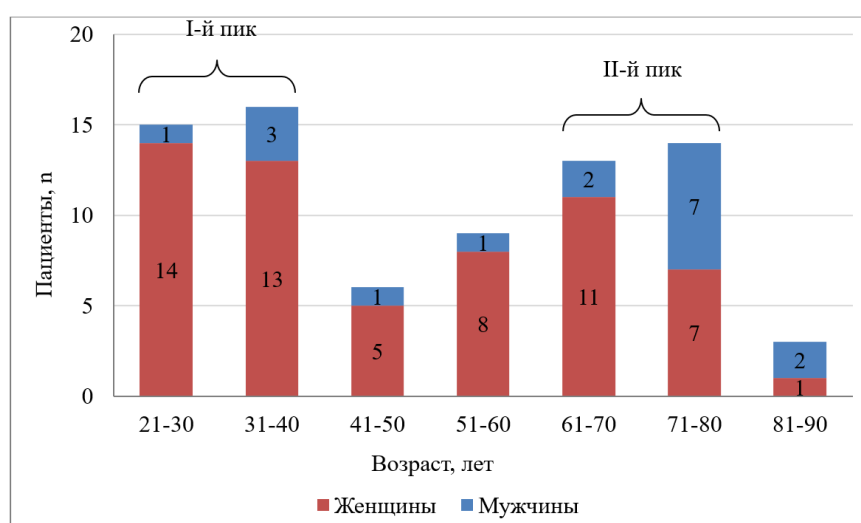


Рисунок 2 – Распределение пациентов с приобретенной гемофилией по полу и возрасту

У 48 (63%) из 76 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 3).

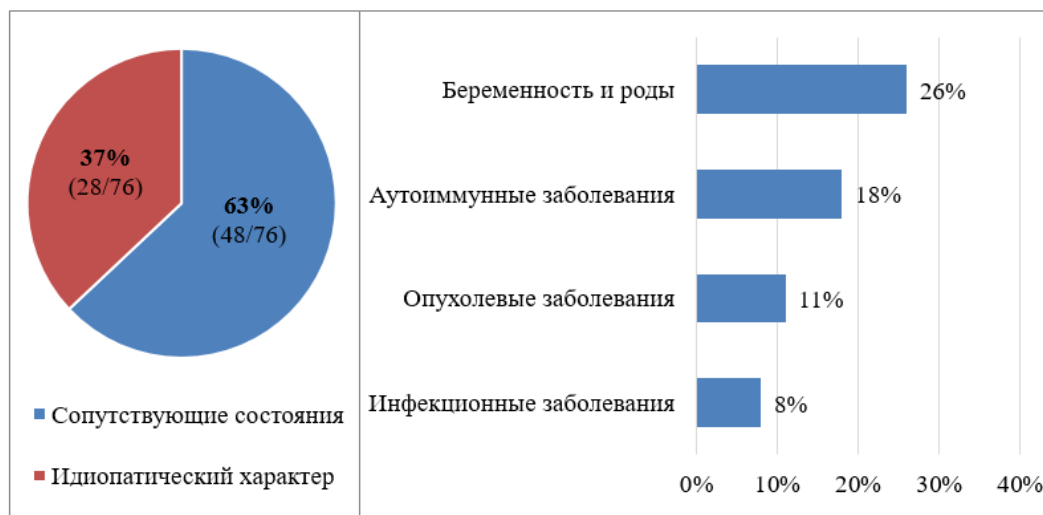


Рисунок 3 – Сопутствующие состояния у пациентов с приобретенной гемофилией

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%).

На момент установления диагноза клиническая картина заболевания характеризовалась тяжелыми кровотечениями у 52 (68%) из 76 обследованных пациентов и легкими – у 24 (32%), соответственно. У 60 (79%) больных кровотечения не имели никаких предпосылок и появлялись спонтанно, у 16 (21%) – были провокационными: возникали в результате травм, инвазивных медицинских и косметологических вмешательств.

Геморрагический синдром у 68 (89%) 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%), абдоминальные гематомы – у 5 (7%) пациентов. Одновременное сочетание более двух геморрагических проявлений разной локализации имел 41 (54%) пациент (Рисунок 4).

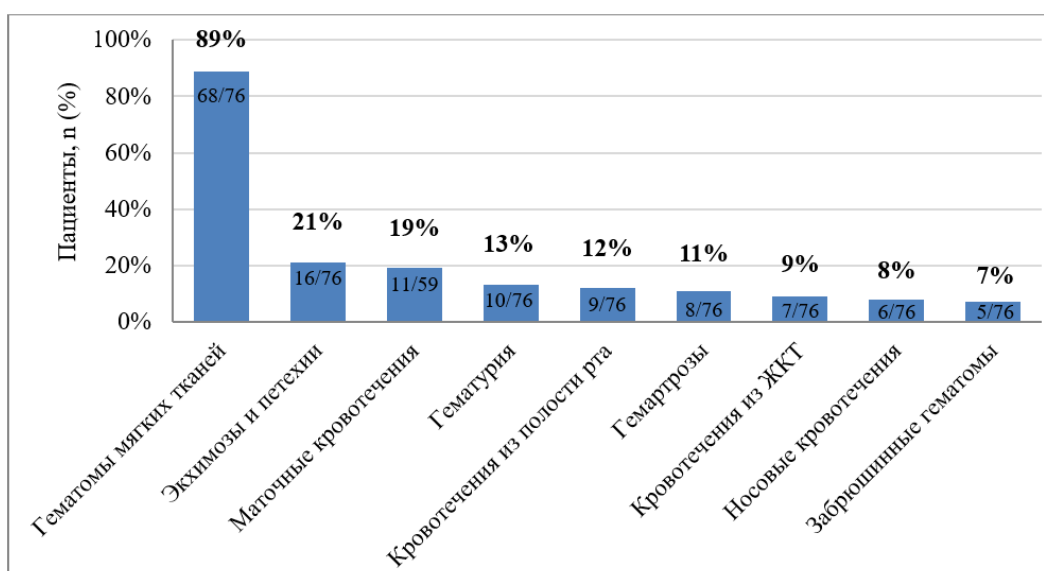


Рисунок 4 – Клиническая картина заболевания

Согласно результатам лабораторного обследования, анемию легкой степени тяжести регистрировали в 38 (50%) наблюдениях (медиана гемоглобина – 101 г/л), в 16 (21%) – средней (медиана гемоглобина – 80 г/л), в 12 (16%) – тяжелой (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%) 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 выявляли у 12 (17%) из 70 обследованных. Отмечали увеличение концентрации vWF у 40 (69%) из 58 пациентов (медиана – 177%).

Гемостатическую терапию в дебюте заболевания назначали 68 (89%) пациентам. В большинстве случаев лечение проводилось в медицинских учреждениях по месту жительства различными препаратами, часто несколькими, с вариабельной эффективностью. Наилучший клинический результат продемонстрировали рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa) в 85% случаев и антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в 87%. Спонтанная элиминация антител на фоне только гемостатической терапии была констатирована у 11 (20%) из 56 динамически обследованных больных.

Эрадикационное лечение проводили 36 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 (Таблица 1). Терапевтической ремиссии достигли 26 (72%) больных: 22 (61%) – после первого курса иммуносупрессивной терапии и 4 (11%) – после второго.

Таблица 1 – 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%)
Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды	

Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов

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 2.

Таблица 2 – 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
АЧТВ, сек.			
медиана (диапазон)	105,9 (50-220)	94 (45-200)	0,135

Продолжение таблицы 2

Признак	Тяжелое кровотечение	Легкое кровотечение	p
	n = 52	n = 24	
Активность FVIII, % медиана (диапазон)	0,9 (0,1-12,3)	1,85 (0,1-18,1)	0,067
Титр ингибиторов FVIII, БЕ медиана (диапазон)	34,5 (1-5240)	5,3 (0,9-315)	0,005
ИЦА, % медиана (диапазон)	42 (17-77)	27,8 (16-58)	0,04
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время (норма 25–36,5 сек.); ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта ($\leq 15\%$ – дефицит факторов; ИЦА $> 15\%$ – наличие ингибиторов), активность FVIII (норма 50-150%), титр ингибиторов FVIII (норма $\leq 0,6$ БЕ)			

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 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 ($p = 0,042$). Среди основных коагулологических исследований регистрировали значимо более 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.

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. Общая вероятность достижения ремиссии в течение первого года наблюдения составила 51%, второго – 62%, третьего – 80%.

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 5-А). Аналогичная тенденция отмечена при оценке тяжести геморрагического синдрома. Легкие геморрагические проявления были ассоциированы с большей вероятностью достижения ремиссии 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 5-Б).

Лабораторным исследованием, статистически значимо определяющим 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 6-А). При этом активность FVIII не продемонстрировала значимого влияния на достижение ремиссии в группах со значениями $> 1\%$ и $\leq 1\%$ ($p = 0,138$): к 12 месяцам наблюдения вероятность составила 59% против 39%, к 24 месяцам наблюдения – 72% против 45%, к 36 месяцам наблюдения – 86% против 73% (Рисунок 6-Б).

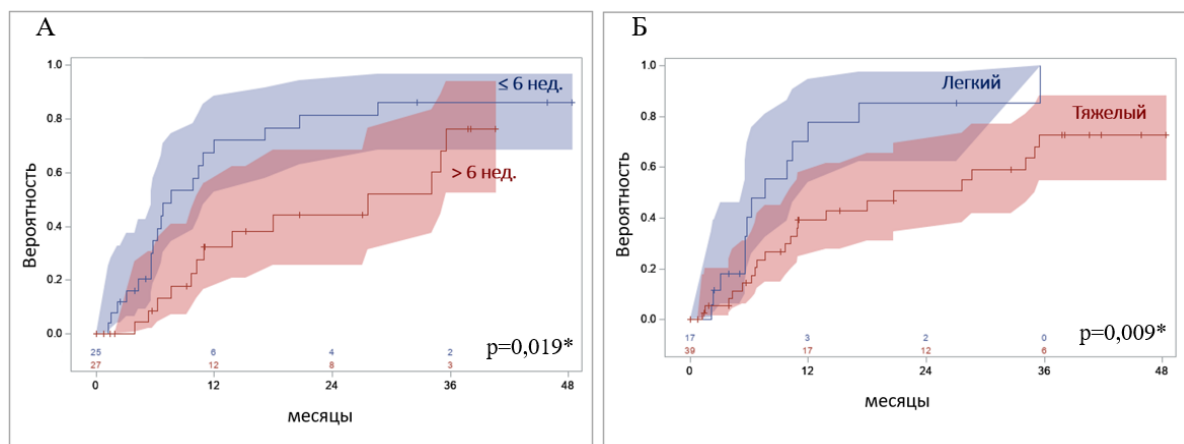


Рисунок 5 – Вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от времени до верификации диагноза (А) и тяжести геморрагического синдрома (Б)

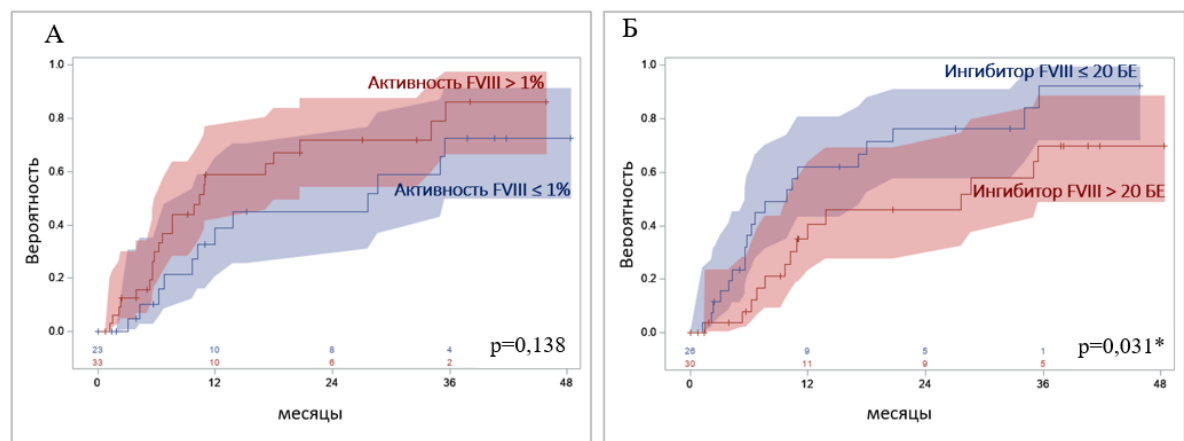
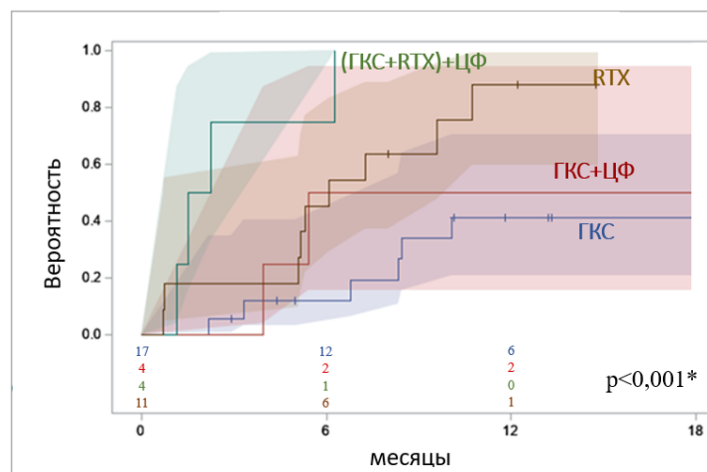


Рисунок 6 – Вероятность наступления ремиссии заболевания в зависимости от активности FVIII (А) и титра ингибиторов FVIII (Б)

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 7).

Наибольшая вероятность ремиссии, достигающая 100% в течение 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.



ГКС – глюкокортикостероиды; RTX – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид

Рисунок 7 – 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.

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

В ходе выездных мероприятий в лаборатории «якорных» медицинских организаций по профилю «гематология» 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.

Скрининговые тесты оценки плазменного звена системы гемостаза выполняли в лабораториях всех ФО (Рисунок 8). 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 неисправностью оборудования или отсутствием необходимых реагентов на момент визита сотрудников мобильной рабочей группы.

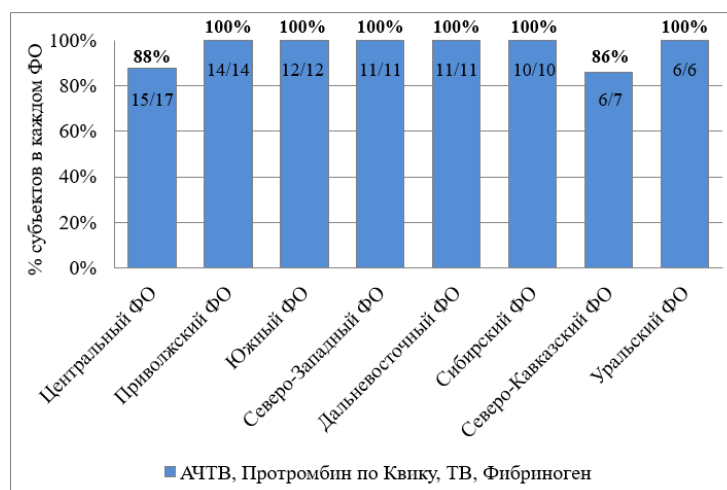


Рисунок 9 – Скрининговые тесты оценки плазменного гемостаза

Определение активности FVIII выполняли в 59 (67%) из 88 субъектов (Рисунок 9). 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.

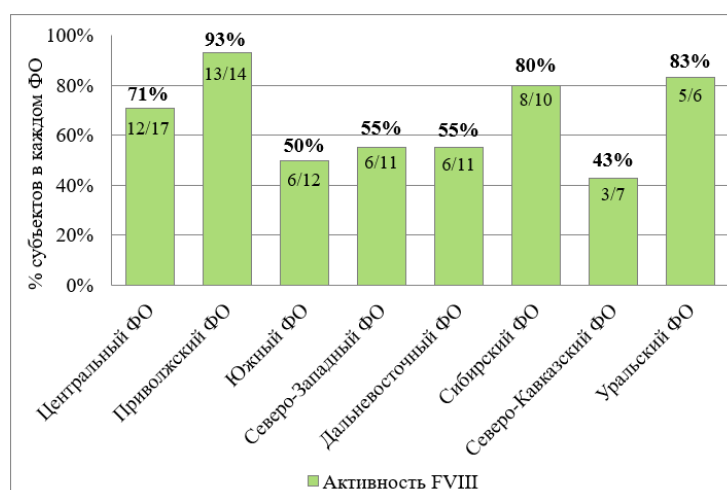


Рисунок 9 – Определение активности FVIII

Определение титра ингибиторов FVIII выполняли в 25 (28%) из 88 субъектов (Рисунок 10).

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.

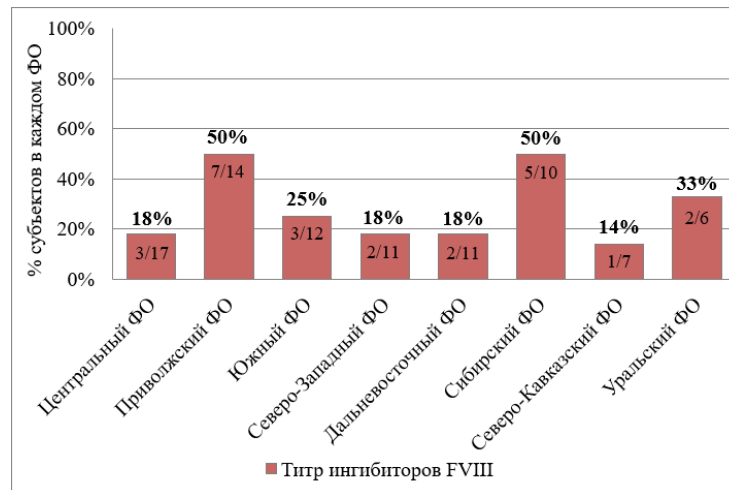


Рисунок 10 – Определение титра ингибиторов FVIII

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 кровотечений.

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 пациентов, разделенных на 3 группы сравнения: 1-я группа – 25 больных с приобретенной гемофилией, 2-я группа – 23 больных с положительным волчаночным антикоагулянтом и 3-я группа – 24 больных с наследственным дефицитом факторов. В образцах плазмы у всех пациентов определяли АЧТВ и рассчитывали ИЦА до и после 2-х часовой инкубации.

У пациентов с приобретенной гемофилией АЧТВ выявляли в диапазоне от 47,3 до 204 сек. (медиана – 87,2 сек.), с положительным волчаночным антикоагулянт – от 41 до 118,2 сек. (медиана – 64 сек.) и с 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, достоверных различий в группах сравнения получено не было ($p > 0,05$).

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, положительным 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 положительным волчаночным антикоагулянт ($p = 0,13$) (Рисунок 11-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 положительным волчаночным антикоагулянт ($p = 0,087$) (Рисунок 11-Б). Также было отмечено, что стандартное пороговое значение для ИЦА после инкубации (15%) позволяло достоверно дифференцировать приобретенную гемофилию и действие волчаночного антикоагулянта от наследственного дефицита факторов ($p < 0,001$).

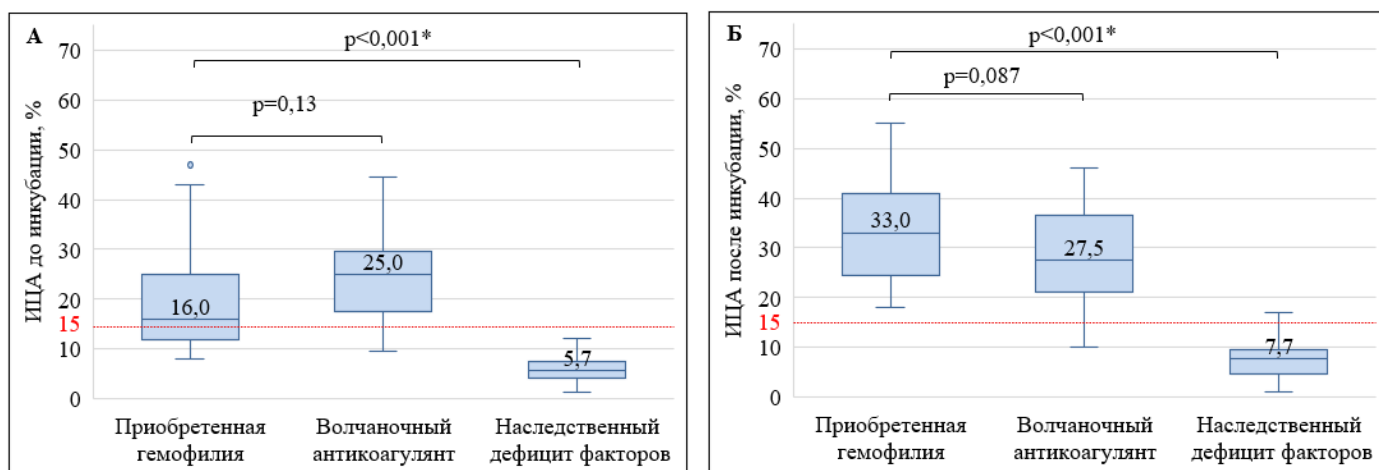


Рисунок 11 – Сравнение ИЦА до инкубации (А) и после инкубации (Б) в группах пациентов с приобретенной гемофилией, волчаночным антикоагулянт и наследственным дефицитом факторов свертывания крови

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 положительным волчаночным антикоагулянт 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* (К.М.Д. Devreese et al., 2020; С. Ketteler et al., 2022). Учитывая биологические особенности аутоантител и данные, полученные в результате сравнительного анализа, было выполнено сопоставление значений ИЦА в группах сравнения для разработки дифференциального алгоритма.

Медианы результатов сопоставления ИЦА (процентное отношение значений ИЦА после инкубации к значениям ИЦА до инкубации) для пациентов с приобретенной гемофилией и положительным волчаночным антикоагулянт составили 197,4% и 108,1% (Рисунок 12).

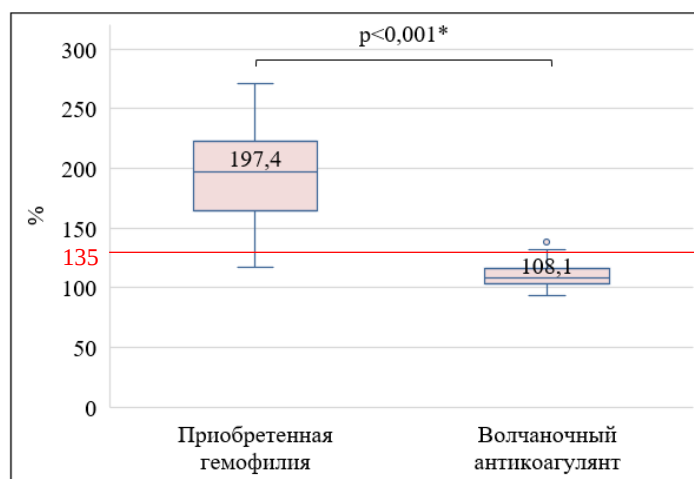


Рисунок 12 – Сравнение отношения ИЦА после инкубации / до инкубации в группах пациентов с приобретенной гемофилией и волчаночным антикоагулянт

Значение отношения ИЦА после инкубации / до инкубации у пациентов с приобретенной гемофилией было значимо выше, чем у пациентов с волчаночным антикоагулянт, что позволило достоверно дифференцировать данные состояния между собой ($p < 0,001$). Для оценки диагностической способности сопоставления ИЦА после инкубации / до инкубации различать наличие волчаночного антикоагулянта и приобретенной гемофилии был выполнен ROC-анализ, и определено оптимальное пороговое значение на уровне 135%. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении составила 87%, площадь под кривой (AUC) – 95%.

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 13).

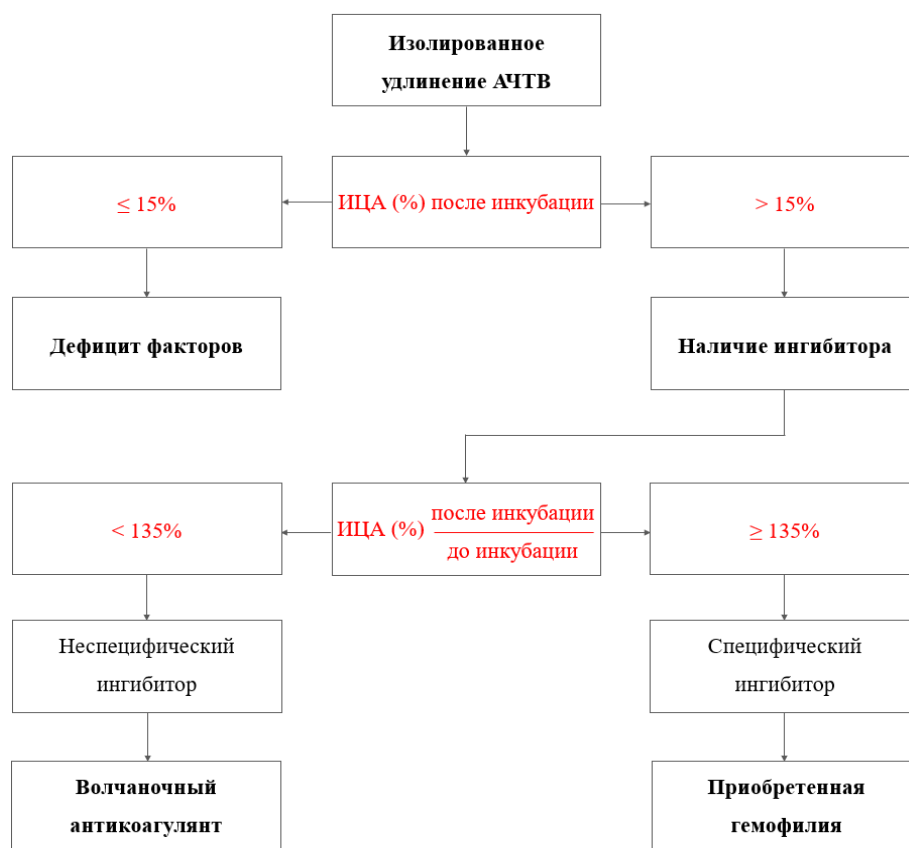


Рисунок 13 – Алгоритм диагностики приобретенной гемофилии

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 по профилю «гематология» 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 в два этапа.

1-й этап. ИЦА (%) после инкубации: $\leq 15\%$ – дефицит факторов; $> 15\%$ – наличие ингибиторов.

2-й этап. ИЦА (%) после инкубации / до инкубации: $< 135\%$ – волчаночный антикоагулянт; $\geq 135\%$ – 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/м^2 в/в 1 раз в нед. – 4 введения); ритуксимаб (375 мг/м^2 в/в 1 раз в нед. – 4 введения) + ГКС (1 мг/кг/сут. – 5 нед.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Приобретенная гемофилия как акушерская и междисциплинарная проблема / **А.А. Суренков**, Е.В. Яковлева, Е.Б. Орел [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2026. – №1. – С.45–55.

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. 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.

4. Анализ возможностей лабораторий субъектов Российской Федерации в диагностике приобретенной гемофилии / **А.А. Суренков**, В.Н. Двирнык, О.В. Лазарева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т.69. – №2 S1 – С.140.

5. Приобретенная гемофилия: редкая причина послеродового кровотечения / **А.А. Суренков**, Е.Б. Орел, В.Н. Двирнык [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т.69. – №2 S1 – С.81.
6. Лабораторные особенности определения волчаночного антикоагулянта у пациентов с приобретенной гемофилией / **А.А. Суренков**, Е.Б. Орел, В.Н. Двирнык [и др.] // Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Научные лабораторные технологии для клинической медицины. Под редакцией В.В. Долгова. Москва, 20–22 марта 2023 года. М.: Блок-Принт. – 2023. – С.185-187.
7. Лабораторная характеристика пациентов с приобретённой гемофилией / **А.А. Суренков**, Е.Б. Орел, Е.В. Яковлева [и др.] // Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Интерпретация результатов лабораторных исследований. Под редакцией В.В. Долгова. Москва, 01–03 апреля 2024 года. М.: Блок-Принт. – 2024. – С.272-273.
8. Применение коррекционных проб в дифференциальной диагностике приобретенной гемофилии / **А.А. Суренков**, Е.Б. Орел, Е.В. Яковлева [и др.] // Материалы XXX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Национальные традиции клинической лабораторной диагностики. Под редакцией В.В. Долгова. Москва, 18–20 марта 2025 года. М.: У Никитских ворот. – 2025. – С.301-303.
9. Zozulia, N.I. Emicizumab in Acquired Hemophilia: Bridge to Remission or Lifelong Control? An Analysis of Three Clinical Scenarios / N.I. Zozulia, **A.A. Surenkov**, V.N. Dvirnyk // Haemophilia. – 2026. – Vol.32. – №S1. – P.86-87.
10. Глава 4. Скрининговые тесты оценки плазменного гемостаза в клинической практике / **А.А. Суренков**, Е.Б. Орел, В.Н. Двирнык // Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под редакцией Паровичниковой Е.Н., Гальцевой И.В. – М.: Практика. 2024; – С.409-419.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс	FVIII – фактор свертывания крови VIII
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	FIX – фактор свертывания крови IX
ВА – волчаночный антикоагулянт	FXI – фактор свертывания крови XI
ГКС – глюкокортикостероиды	FXII – фактор свертывания крови XII
ИЦА – индекс циркулирующего антикоагулянта	ISTH – международное общество по тромбозу и гемостазу
НДФ – наследственный дефицит факторов свертывания крови	rFVIIa – рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII
ПГ – приобретенная гемофилия	RTX – ритуксимаб
РФ – Российская Федерация	vWF – фактором фон Виллебранда
ФО – федеральный округ	
ЦФ – циклофосфамид	