

Медицинские науки

УДК 616. 097

Шевченко Наталия Игоревна

студентка

Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина

Кучеренко Виктория Александровна

студентка

Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ КАК РЕДКОЙ АУТОИМУННОЙ ПАТОЛОГИИ

Аннотация. *Представлен краткий обзор литературы, посвященный этиологии, патогенезу, клинической симптоматике, диагностическому алгоритму и лечению приобретенной гемофилии.*

Ключевые слова: *приобретенная гемофилия А, ингибиторная коагулопатия, обзор литературы.*

Приобретенная гемофилия А – редкое аутоиммунное заболевание, вызванное образованием аутоантител к VIII фактору свертывания крови и вызывающее расстройством системы коагуляции с геморрагическим синдромом различной степени тяжести. Данный приобретенный геморрагический синдром встречается значительно реже, чем генетически обусловленная гемофилия (около 2 случаев на 1 млн населения) [1].

Образование аутоантител, влияющих на активность факторов свертывания, наиболее часто наблюдается у пациентов со злокачественными или аутоиммунными заболеваниями. В литературных источниках описаны

случаи обнаружения ингибиторов к различным факторам свертывания [2], однако наиболее часто выявляются ингибиторы факторов VIII и фактора Фон Вилленбранда, что приводит к развитию приобретенной гемофилии А и приобретенному синдрому Фон Вилленбранда как у детей, так и у взрослых [3].

Согласно литературным данным [4-5], частота возникновения приобретенной гемофилии А составляет в среднем 1,38-1,48 случаев на миллион населения в год, у детей до 16 лет 0,045 случаев на миллион в год, у взрослых старше 70 лет 14,7 случаев на миллион населения в год. Частота возникновения ассоциированной с беременностью гемофилии А составляет от 2 до 15% случаев в структуре данной патологии. Сроки развития гемморагического синдрома составляют 3-150 дней после родов, иногда он может развиваться во время родов, приводя к жизнеугрожающим кровотечениям [5-6].

Патогенез развития ингибиторной приобретенной гемофилии А состоит в выработке антител к фактору свертывания VIII: сочетание поликлональных иммуноглобулинов классов 01 и 04, блокирующих участки А2, А3 и С2 доменов фактора VIII. Нарушается взаимодействие VIII фактора с IXa фактором, фосфолипидами, фактором фон Виллебранда и X фактором, что в конечном итоге приводит к нарушению превращения протромбина в тромбин. Учеными выдвинуто предположение, что в развитии послеродовой гемофилии А играет роль сенсibilизация матери фетальным фактором VIII. Кровотечения обычно бывают тяжелыми и часто требуют немедленного лечения [7].

В отличие от ингибиторов, синтезирующихся у больных с наследственной формой гемофилии А преимущественно в детском возрасте, аутоантитела чаще отмечаются у людей зрелого возраста.

Течение заболевания включает начальную (быстро-обратимую) фазу, фазу развернутых клинических проявлений и фазу осложнений. Клинические проявления приобретенной гемофилии А, как правило, внезапны и проявляются в виде петехиальных кровоизлияний на коже, обширных гематом мягких тканей, реже – геморрагического инсульта, гемоперикарда, гемоперитонеума, гемоторакса, гематурии, желудочно-кишечного или аномального маточного кровотечения. Отличительной чертой приобретенной коагулопатии является отсутствие гемартрозов и кровоизлияний в мышцы, которые характерны для врожденной гемофилии. Кроме того, часто наблюдаются персистирующие некупирующиеся кровотечения после хирургических вмешательств, травм, сопровождающиеся увеличением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [8-9].

Первичная диагностика ингибиторных коагулопатий основывается на изолированном увеличении АЧТВ, показанием к исследованию которого является подозрение на наличие нарушения коагуляционного звена гемостаза [5; 8; 10]. Окончательным подтверждением диагноза является определение наличия и уровня ингибитора в единицах Бетезда (BU) в ходе проведения тестов смешивания (плазма пациента смешивается с нормальной контрольной плазмой в соотношении 1:1). Единицей Бетезда (Bethesda) обозначают сумму ингибитора, который на 50% снижает активности единицы фактора VIII [1; 8]. В соответствии с общепринятой классификацией выделяют 2 группы пациентов с приобретенной ингибиторной гемофилией: с низким (10 BE) и высоким (более 10 BE) титром ингибитора [11].

Лечение направлено на прекращение острого кровотечения, и устранение ингибирующих антител. Для лечения кровотечений применяются активаторы протромбинового комплекса, например, FEIBA, который содержит активированные факторы VII, IX и X, или рекомбинантный активированный

фактор VII (Ново-Сэвен) [11-12]. Согласно ретроспективному исследованию, которое охватывало 34 пациента с приобретенной коагулопатией [13], в среднем для купирования тяжелого кровотечения необходимо 10 доз. При умеренном кровотечении достаточно 6 доз.

Исследование, освещающее тему использования рекомбинантного активированного фактора VII в качестве первой линии у 139 пациентов с приобретенной гемофилией, указывает на сложности лабораторного мониторинга при лечении как FEIBA, так и фактором VII, и рекомендует оценивать ответ на лечение по клиническому эффекту [14].

Также назначается иммуно-супрессивная терапия сразу после установления диагноза приобретенной коагулопатии [1; 11]. Наболее часто отдают предпочтение введению преднизолона в дозе 1 мг/кг в сочетании с циклофосфамидом в дозе 50—100 мг/сутки перорально. В качестве альтернативного препарата применяют имуран. Лечение должно проводиться под контролем уровня АЧТВ [11].

Существуют данные об эффективности препарата ретуксимаб для лечения приобретенной гемофилии [15]. Схема лечения включает 4 внутривенных введения (в дозе 375 мг/м² каждое) с интервалом 7 дней. Назначается данная терапия пациентам, не восприимчивым к препаратам первой линии и также больным с противопоказаниями к назначению стероидных препаратов и цитостатиков, а также в случаях, когда обнаруживается высокий титр ингибитора в дебюте заболевания [11].

Титр антител более 10 ВЕ является показанием к назначению плазмафереза или иммуносорбции с последующим введением концентрата фактора VIII. После исчезновения ингибитора у больных приобретенной гемофилией А рекомендуется проведение профилактики тромбозов, особенно при значительном повышении уровня фактора VIII [11].

Исходом послеродовой ингибиторной коагулопатии в 97% наблюдений является полное выздоровление, в то время как послеоперационные кровотечения на фоне приобретенной гемофилии А приводят в 22% наблюдаемых случаев к летальному исходу [8]. Ограниченные данные наблюдений указывают на возможное развитие рецидива ингибиторной формы гемофилии во время последующих беременностей. Международное исследование [16], охватывающее 11 беременностей, отмечает отсутствие рецидивов. Данные итальянского реестра приобретенных коагулопатий указывают аналогичные результаты [17].

Литература

1. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T., Dolan G., Hanley J. et al. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007; 109(5): 1870-7.
2. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В. Рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII в лечении массивных акушерских кровотечений (обзор литературы). *Медицинский совет* 2014;9:32-38.
3. Franchini M., Castaman G., Coppola A., Santoro C., Zanon E., Di Minno G., et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015;3:498-513.
4. Ершов В.И., Буданова Д.А., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Антюфеева О.Н., и соавт. Описание клинического наблюдения редкого случая ингибиторной коагулопатии — приобретенной гемофилии А. *Клиническая медицина* 2016;94:775-779.
5. Franchini M., Manucci P. M. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thrombosis and Haemostasis* 2013;110:1114-20.

6. Tengborn L., Baudo F., Huth-Kühne A., Knoebl P., Lévesque H., Marco P., et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *British J. Obstetric and Gynecology* 2012;119:1529-37.
7. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. L. Tengborn, F. Baudo, A. Huth-Kühne, P. Knoebl, H. Levesque, P. Marco, F. Pellegrini, L. Nemes, P. Collins. Ebehalf of the on EACH2 registry contributors/ Accept 4 July 2012/ Published Online 20 August 2012.
8. Paudel R., Dominguez L.W., Dogra P., Suman S., Badin S., Wasserman C. A Hematological Menace: Multiple Venous Thrombosis Complicated by Acquired Factor VIII Deficiency. *Am J Case Rep* 2016;17:214-218.
9. Janbain M., Leissinger C.A., Kruse-Jarres R. Acquired hemophilia A: emerging treatment options. *Journal of Blood Medicine* 2015;6:143–150.
10. Петч Б., Мадленер К., Сушко Е. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия. Киев: Здоров'я; 2006. с. 288.
11. Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P., Ingerslev J., Kessler C. et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia. *Haematologica*. 2009; 94(4): 566—75.
12. Collins A. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res. Notes*. 2010; 3: 161. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/37161>.
13. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004; 10(2): 169—73.
14. Sumner M.J., Geldziler B.D., Pedersen M., Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007; 13: 451-6-1.

15. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired haemophilia A: a systematic review. *Clin. Rev. Oncol/Hematol.* 2007; 63(1): 47—52.
16. Collier B.S., Hultin M.B., Hoyer L.W., Miller F., Dobbs J.V., Dosik M.H., Berger E.R. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood.* 1981; 58(3): 619—24.
17. Baudo F., de Cataldo F. for the Italian Association of Haemophilia Centres (AICE). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* 2003; 110(3): 311—4.