

Приобретенная гемофилия А

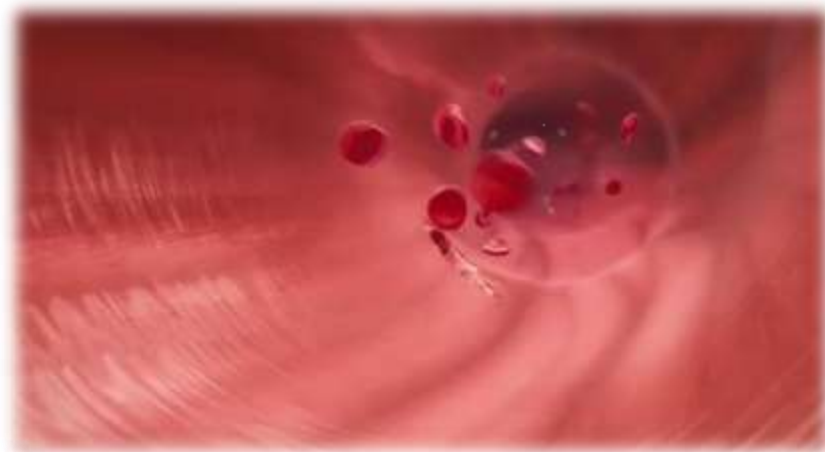
**Д.мед.н, профессор
Зав. кафедрой
внутренних болезней №3
Зав. отделом
кардиохирургии и
неотложной кардиологии
института им.В.К. Гусака
Ватулин Н.Т.**

Донецк 2020

- Известно, что дефицит фактора VIII (ФVIII) свёртывающей системы крови приводит к дисфункции внутреннего механизма свертывания, что значительно снижает генерацию тромбина, а, следовательно, и свертывающий потенциал крови, обуславливая развитие гемофилии А. Наследственный недостаток ФVIII приводит к врожденной гемофилии А (ВГА). В ряде же случаев, дефицит ФVIII может носить приобретенный характер, ассоциированный с аутоиммунным процессом, в результате которого происходит образование аутоантител к этому фактору. Такое состояние носит название приобретенной гемофилии А (ПГА)

- **Эпидемиология.** ПГА встречается намного реже, чем ВГА. Ее распространенность по данным различных авторов составляет от 1,2 до 1,48 случаев на миллион населения в год [2, 3]. Необходимо отметить, что истинная распространенность заболевания может быть выше, т.к. в ряде случаев, в особенности у пожилых пациентов, ПГА часто не диагностируется, ошибочно принимаясь за другие приобретенные нарушения свертывания крови. Заболеваемость ПГА увеличивается с возрастом, её случаи у детей являются казуистическими. Так, согласно последним данным, частота ПГА у детей младше 16 лет составляет 0,025 случаев на миллион населения в год, в сравнении с 14,7 случаями в возрастной категории старше 85 лет [2,3]. Распространенность заболевания не зависит от пола, однако заболеваемость женского населения достигает пика в детородном возрасте. Одной из причин этого является способность беременности и родов провоцировать развитие ПГА. Так, по данным различных авторов, распространенность послеродовой ПГА составляет от 7 до 25% от общего числа случаев заболевания [4]. В целом при ПГА отмечается высокий уровень смертности, приблизительно у 90% заболевших развиваются тяжелые, жизнеугрожающие кровотечения, летальность при которых колеблется в пределах от 8 до 22% [4].

- **Этиология** ПГА на сегодняшний день достоверно неизвестна. Предрасполагающими к её развитию состояниями являются беременность, аутоиммунные заболевания, солидные и гематологические опухоли, вирусные гепатиты и др. В 50% случаев ингибитор ФVIII определяется у пациентов без сопутствующей патологии, в таких случаях ПГА считается идиопатической



Причины развития ПГА

1) Заболевания и состояния, которые могут провоцировать развитие ПГА

2) Беременность

3) Аутоиммунные заболевания

- системная красная волчанка
- ревматоидный артрит
- системная склеродермия
- синдром Шегрена
- аутоиммунная гемолитическая анемия
- синдром Гудпасчера
- миастения
- аутоиммунный гипотиреоз

4) Солидные опухоли

- опухоли
- предстательной железы
- легких
- поджелудочной железы
- желудка
- почек
- меланома



5) Гематологические опухоли

- хронический лимфолейкоз
- неходжкинские лимфомы
- множественная миелома
- макроглобулинемия Вальденстрема
- миелодиспластический синдром
- миелофиброз
- эритромиелоз

6) Воспалительные заболевания кишечника

- неспецифический язвенный колит

7) Дерматологические заболевания

- псориаз,
- пузырчатка

8) Сахарный диабет

9) Инфекции

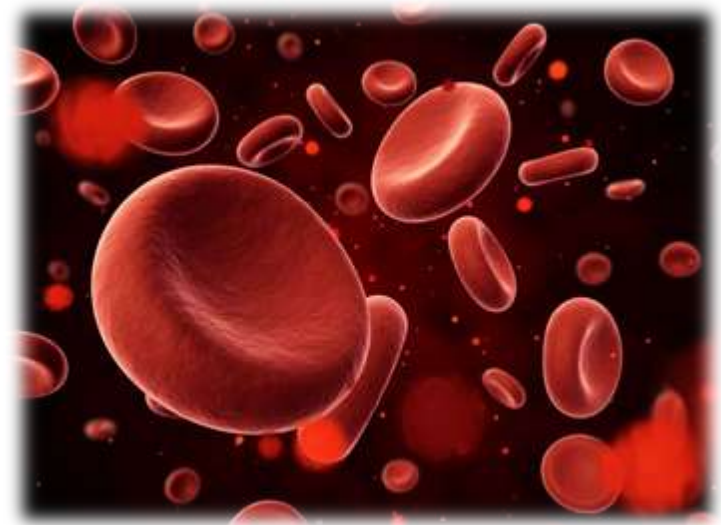
- острые вирусные гепатиты В и С

10) Заболевания бронхо-легочной системы

- бронхиальная астма
- хроническая обструктивная болезнь легких

11) Прием лекарственных препаратов

- пенициллины
- сульфаниламиды
- хлормфеникол
- метилдопа
- флударабин
- клопидогрел
- интерферон-альфа



- **Патогенез** ПГА на сегодняшний день остается до конца неясным [5, 6]. Ключевое звено – образование аутоантител против ФVIII. Этот фактор представляет собой белок с молекулярной массой 265 килодалтон, состоящий из последовательности аминокислот, сгруппированных в домены А1-А2-В (тяжелая цепь) и А3-С1-С2 (легкая цепь). Домены несут в себе связующие участки для взаимодействия ФVIII с другими факторами каскада свертывания (ФIXа, ФX, ФВ, тромбоциты). Домены А2 и А3 служат для присоединения ФIXа и ФX, тогда как домен С2 необходим для связи с ФВ и фосфолипидной мембраной тромбоцитов. Аутоантитела чаще всего направлены против доменов А2, А3, и С2. Ингибитор препятствует активации ФVIII за счет блокирования доменов в зонах воздействия ФIXа, ФX и ФВ, таким образом исключая его из коагуляционного каскада. Аутоантитела к ФVIII являются поликлональными иммуноглобулинами IgG и принадлежат главным образом к подклассам IgG1, IgG2 и IgG4 [4, 5].
- Гуморальная иммунная реакция, направленная против ФVIII представляет собой сложное взаимодействие между CD4+ субпопуляцией Т-лимфоцитов. Т-хелперы 1 подтипа (Th1) стимулируют В-лимфоциты к производству антител подклассов IgG1 и IgG2, а Т-хелперы 2 подтипа (Th2) – подкласса IgG4 [4]. Преобладание аутоантител подтипа Th2 против ФVIII коррелирует с более высоким титром ингибитора, в то время как хороший ответ на иммуносупрессивную терапию наблюдается у пациентов с преобладанием аутоантител подтипа Th1

- В качестве одной из возможных гипотез патогенеза послеродовой ПГА рассматривается сенсibilизация матери фетальным ФVIII во время родов [7].
- Также необходимо отметить, что при ПГА, в отличие от ВГА, нет зависимости между концентрацией ингибитора и степенью подавления активности ФVIII, что обусловлено различными реакциями кинетики взаимодействия между ФVIII и инактивирующими антителами при этих состояниях. При ВГА, осложненной образованием ингибитора, связывание ФVIII с ингибитором происходит посредством реакций кинетики 1-го порядка, т.е. степень ингибирования ФVIII прямопропорционально зависит от концентрации ингибитора [8].
- При ПГА наблюдаются кинетические реакции антиген-антитело 2-го порядка, т.е. большинство аутоантител имеют высокую начальную скорость инактивации с последующей медленной фазой, при которой остаточная активность ФVIII может определяться даже при высоких концентрациях ингибитора в плазме [9]. Крайне интересным и не имеющим на сегодняшний день объяснений является факт того, что при сопоставимой активности ФVIII у больных с ПГА степень тяжести кровотечений может быть значительно выше, чем у больных с ВГА

- **Клинические проявления.** Для лиц с ПГА характерны остро развившиеся массивные кровоизлияния в кожу, мышцы и мягкие ткани, массивная гематурия, ретрофарингеальные и ретроперитонеальные гематомы, кровотечения из слизистых оболочек: носовые, маточные, желудочно-кишечные [9, 10]. Также при ПГА часто наблюдаются длительно некупирующиеся кровотечения после хирургических вмешательств. Реже встречаются массивные длительные послеродовые кровотечения, кровотечения после травм или операций, внутричерепные кровоизлияния. Гемартрозы же, являющиеся типичным проявлением ВГА, встречаются у таких больных крайне редко [10]. Кровотечения при ПГА часто носят жизнеугрожающий характер.
- Диагноз ПГА может быть заподозрен при изолированном удлинении АЧТВ и нормальных показателях протромбинового, тромбинового времени, концентрации фибриногена, ФВ, количества тромбоцитов и их агрегационной способности, снижении активности ФVIII. К удлинению АЧТВ может приводить наличие ингибитора, экзогенный прием антикоагулянтов либо изолированный дефицит ФVIII, FIX, FXI и FXII. Наиболее простым способом дифференциальной диагностики между наличием ингибитора и изолированным дефицитом факторов свертывания является проведение так называемого микс-теста [9]. Его суть заключается в смешивании плазмы пациента с нормальной плазмой в соотношении 1:1 и дальнейшей повторной оценке АЧТВ. В случае отсутствия в крови больного ингибитора происходит коррекция показателя АЧТВ до нормальных значений, если же ингибитор присутствует, то коррекции АЧТВ не происходит. Так как ингибитор по своей сути является «медленным» антителом, ингибирование фактора в обычных условиях не может происходить немедленно, в связи с чем оценка АЧТВ производится непосредственно сразу, и через 2 ч после смешивания

- При положительном результате микс-теста, с целью окончательного подтверждения диагноза ПГА проводится определение титра ингибитора методом Бетезда [7, 10]. Данный метод основан на способности ингибитора инактивировать ФVIII. Содержащую ингибитор разведенную плазму пациента в течение 2 ч инкубируют в смеси с плазмой, имеющей нормальную активность ФVIII при температуре 37°, затем измеряют остаточную активность ФVIII в единицах Бетезды (BE). Принято, что 1 BE – количество антител, способное на 50% снизить активность FVIII в нормальной плазме при 2-х ч инкубации её с плазмой пациента при температуре 37° [14]. Кроме метода Бетезда разработан иммуноферментный метод (ELISA), основанный на специфической реакции антиген-антитело, в котором молекулы ФVIII адсорбированы на твердой фазе, однако широкого распространения в клинической практике он не получил, т.к. позволяет определять лишь наличие или отсутствие антител, не представляя информации об их ингибиторной активности [6, 9, 10].

- **Лечение.** Адекватное медикаментозное лечение пациентов с ПГА зависит в первую очередь от имеющихся фоновых заболеваний, обуславливающих ее развитие и клинической манифестации коагулопатии. Фундаментальными аспектами терапевтической тактики ведения больных с ПГА являются остановка кровотечений и мероприятия, направленные на эрадикацию ингибитора

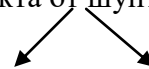
- **Остановка кровотечений.** На сегодняшний день терапия первой линии для купирования острых кровотечений у больных с ПГА включает в себя введение шунтирующих препаратов. К таким препаратам относятся активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК), содержащий факторы II, VII, IX, X и препарат рекомбинантного активированного фактора VII (рФVIIa). Согласно проведенным исследованиям эффективность лечения острых кровотечений у больных с ПГА этими препаратами практически одинакова и составляет приблизительно 93%. Тромбогенные осложнения при применении данных концентратов также сопоставимы – 2,9% для рФVIIa и 4,8% для концентрата протромбинового комплекса. При неэффективности терапии одним из препаратов переходят к введению другого. Назначение антифибринолитиков (апротинин, транексамовая кислота, эпислон-аминокапроновая кислота) одновременно с концентратом противопоказано в связи с высоким риском развития ДВС-синдрома и тромбогенных осложнений. При тяжелых проявлениях ПГА и отсутствии эффекта терапии препаратами первой линии рекомендованы сеансы плазмафереза или иммуносорбции (удаление ингибитора) с последующим введением препаратов с шунтирующим механизмом действия [2]. При титре ингибитора менее 5 ВЕ и отсутствии тяжелого кровотечения возможно введение больших доз концентрата ФVIII (преодоление ингибитора) или десмопрессина, который стимулирует высвобождение ФVIII и ФВ из клеток эндотелия, приводя к кратковременному повышению концентрации ФVIII до терапевтического уровня [5, 10]. Необходимо подчеркнуть, что его введение оправдано лишь у пациентов с низким титром ингибитора. Естественно, выбор лечебной тактики зависит в первую очередь от тяжести кровотечения и титра ингибитора в крови.

Купирование кровотечений при ПГА

- Рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (pФVIIa)*
- 60-120 мкг/кг каждые 2-3 ч до достижения гемостаза
- Активированный концентрат протромбинового комплекса (аКПК)* - 50-100
МЕ/кг каждые 8-12 ч до достижения гемостаза

*при неэффективности одного препарата переходят к введению другого в рекомендованных дозах

При отсутствии эффекта от шунтирующих препаратов:



При высоком титре ингибитора и продолжающемся тяжелом кровотечении:

Проведение сеансов плазмафереза или иммуносорбции с последующим введением шунтирующих препаратов в рекомендованных дозах (см. выше)

При титре ингибитора менее 5 ВЕ и отсутствии тяжелого кровотечения:

препараты, способствующие повышению уровня ФVIII в крови:

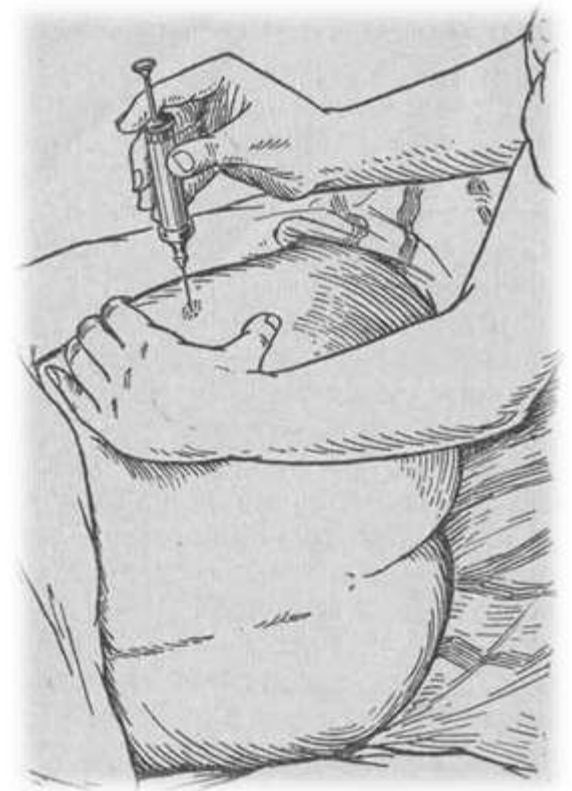
- Концентрат ФVIII - 100-200 МЕ/кг
- Десмопрессин - 0,3 мкг/кг в/в

- **Эрадикация ингибитора.** При выявлении ингибитора, мероприятия, направленные на элиминацию антител должны быть начаты незамедлительно, т.к. даже в случае, если заболевание манифестировало умеренным геморрагическим синдромом, имеется высокий риск развития фатального кровотечения [5]. На сегодняшний день имеется несколько возможных стратегий, направленных на элиминацию ингибитора - применение глюкокортикостероидов, цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, 6-меркаптопурин, винкристин), высоких доз внутривенного иммуноглобулина G, ритуксимаб; плазмаферез, иммуносорбция и, наконец, проведение курса индукции иммунной толерантности препаратами ФVIII (табл.3). Данные методы могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации друг с другом

Иммуносупрессивная терапия для эрадикации ингибитора у больных ПГА

Метод	Рекомендации по применению
Преднизолон+циклофосфамид	Преднизолон (1 мг/кг внутрь ежедневно) + циклофосфамид (1,5-2 мг/кг внутрь) в течение по меньшей мере 5-ти нед
Циклоспорин	200-300 мг/сут в качестве монотерапии либо в сочетании с преднизолоном в качестве терапии 2-й линии
Человеческий внутривенный иммуноглобулин	2 г/кг в течение 2х дн либо 0,4-0,5 г/кг в течение 5 дн в сочетании с другими методами лечения (глюкокортикоиды, иммуносрбция, индукция иммунологической толерантности)
Иммуносорбция, плазмаферез	Позволяет быстро удалить ингибитор из крови пациента, однако эффект является кратковременным
Индукция иммунной толерантности	Комплексные протоколы, включающие введение концентрата ФVIII в сочетании с цитостатиками и преднизолоном
Ритуксимаб	375 мг/м ² в/в 1 раз/нед в течение 4-х нед в сочетании с глюкокортикоидами в качестве терапии 2-й линии

- Больным ПГА необходимо избегать любых воздействий, способных увеличить риск кровотечения - внутримышечные инъекции, инвазивные манипуляции, прием медикаментов, обладающих антиагрегационным эффектом и т.д.



- **Прогноз** при ПГА напрямую зависит от возраста больного и этиологии заболевания,. По данным европейского регистра больных ПГА, уровень смертности среди молодых пациентов составляет 16%, среди пожилых – 44% . Возраст, несомненно, является независимым предиктором смерти у пациентов с ПГА, в то время, как уровень ФVIII и титр ингибитора не оказывает влияния на исход заболевания



Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка К., 26 лет поступила в гематологическое отделение клиники в сентябре 2016 г. с жалобами на наличие обширных гематом в области верхних и нижних конечностей различной степени давности, появляющихся самопроизвольно, ограничение движений в левой верхней конечности.

В апреле 2016 г. перенесла плановое кесарево сечение в связи с врожденной аномалией строения внутренних половых органов – «двурогой матки». Беременность протекала нормально, роды в срок, послеродовый период – без особенностей.

20.07.16 г., впервые заметила у себя беспричинный отек и гематому левого предплечья (от локтя до кисти) с ограничением движений в левом локтевом суставе. В последующие дни отмечала появление гематом в подколенных ямках, области голеностопных суставов и правого предплечья. В сентябре 2016 г. возник спонтанная припухлость, боль и ограничение движений в левом коленном суставе. Лечилась самостоятельно и у участкового терапевта, неоднократно осматривалась хирургом, консультирована ангиохирургом, ревматологом, но диагноз оставался неясным.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови и мочи патологии не было, протромбиновый индекс (ПТИ) был нормальным (94%). В связи с повышением в крови уровня печёночных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы) и обнаружением РНК вируса гепатита С, пациентка была госпитализирована в инфекционное отделение, где был заподозрен «хронический вирусный гепатит С с минимальной биохимической активностью, осложненный внепеченочными проявлениями»?

В связи с сомнениями в диагнозе, 12.09.16 г. пациентка была переведена в нашу клинику.

При поступлении - состояние удовлетворительное, правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. На левом предплечье, в области правого и левого коленных суставов обширные гематомы, припухлость, боль и ограничение движений в правом локтевом и левом коленном суставах, множество одиночных геморрагий в виде синяков до 1-2 см в диаметре на бедрах, голених, животе и спине. Имеется ограничение движений в левом локтевом суставе. Щитовидная железа не изменена. Костно-мышечная система без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. Деятельность сердца ритмичная, тоны звучные, АД-110/60 мм.рт.ст., пульс - 84 мин⁻¹. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Анамнез жизни: туберкулёз, тифы, малярию, венерические. заболевания, ВИЧ-инфекцию отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Эпидокружение благополучное. Родилась с родовой травмой – паралич Эрба левой руки. Оперативные вмешательства: 1994г. – лечение свищевого копчикового хода, 2015 г. – удаление липомы правого плеча, апрель 2016 г. – кесарево сечение. Все протекали без геморрагических осложнений. Наследственность по геморрагическому синдрому не отягощена.

Во время нахождения в клинике у пациентки было выявлено изолированное удлинение АЧТВ до 70 с при нормальных показателях протромбинового, тромбинового времени, концентрации фибриногена, ФВ, количества тромбоцитов и их агрегационной способности. Учитывая данные лабораторных методов исследования, а также кесарево сечение в анамнезе, было заподозрено наличие ПГА, в связи с чем пациентка была направлена для дообследования в Гематологический Научный Центр (ГНЦМЗРФ) г. Москвы.

Данные обследований, выполненных в Центре 22.12.16 г.:

АЧТВ – 92 с, фибриноген – 3,7 г/л; ПТИ – 79%; МНО – 1,13; ФVIII – 0,7%; ФIX – 31,3%; ингибитор ФVIII – 130 BE, ингибитор ФIX – 0 BE; агрегация тромбоцитов с АДФ – 75%; с ристомицином – 83%, с коллагеном – 94%; ФВ– 86%; антиген ФВ – 148%.

Учитывая лабораторные данные (удлинение АЧТВ, снижение уровня ФVIII, наличие ингибитора ФVIII) больной выставлен диагноз: «Приобретенный дефицит фактора свертывания – ПГА, вероятнее всего, - послеродовая».

В связи с этим, пациентке была проведена иммуносупрессивная терапия первой линии - монотерапия преднизолоном в дозе 65 мг/сут с последующим снижением до 32 мг/сут. На фоне этой терапии сохранялись незначительные проявления геморрагического синдрома в виде появления мелких одиночных геморрагий на коже туловища и конечностей диаметром до 2 см. По данным коагулограммы сохранялось изолированное удлинение АЧТВ до 62 с. Мониторинг уровня ФVIII и титра ингибитора не проводился по объективным причинам. Пациентке проведено постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены в конце февраля 2017 г.

При динамическом мониторинге сохранялись рецидивирующие гематомы мягких тканей, по причине чего больная повторно направлена в ГНЦМЗРФ с целью определения титра антител и уровня ФVIII. По данным коагулограммы от 11.04.2017 г.: ФVIII – 2,9%; ингибитор ФVIII – 16,1 ВЕ. Введение препаратов с шунтирующим механизмом действия в нашем регионе не представлялось возможным, в связи с чем на базе ГНЦМЗРФ пациентке однократно был введен активированный концентрат протромбинового комплекса (FEIBA) 200 МЕ/кг.

При дальнейшем мониторинге геморрагический синдром регрессировал, в течение 4-х мес новых его проявлений не наблюдалось.

Таким образом, в приведенном наблюдении у пациентки ПГА дебютировала после кесарева сечения клиникой спонтанных гемартрозов, казуистически редко встречающихся при данном заболевании, диагноз был заподозрен на основании изолированного удлинения АЧТВ при нормальных показателях протромбинового, тромбинового времени, концентрации фибриногена, ФВ, количества тромбоцитов и их агрегационной способности и подтвержден выявлением высокого уровня ингибитора ФVIII. Иммуносупрессивная и шунтирующая терапия приводили к улучшению состояния пациентки.

К сожалению, на сегодняшний день остается много неясного в тактике ведения пациентов, страдающих ПГА. В связи с этим необходимо продолжать исследования для уточнения патогенеза заболевания и поиска эффективных схем лечения.

The background of the image is a soft, light red color, populated with numerous 3D-rendered red blood cells. These cells are depicted as biconcave discs, with some appearing in sharp focus in the foreground and others fading into a soft bokeh in the background, creating a sense of depth and movement. The overall aesthetic is clean and medical.

*Спасибо за
внимание)
Будьте здоровы!*