

Cureus

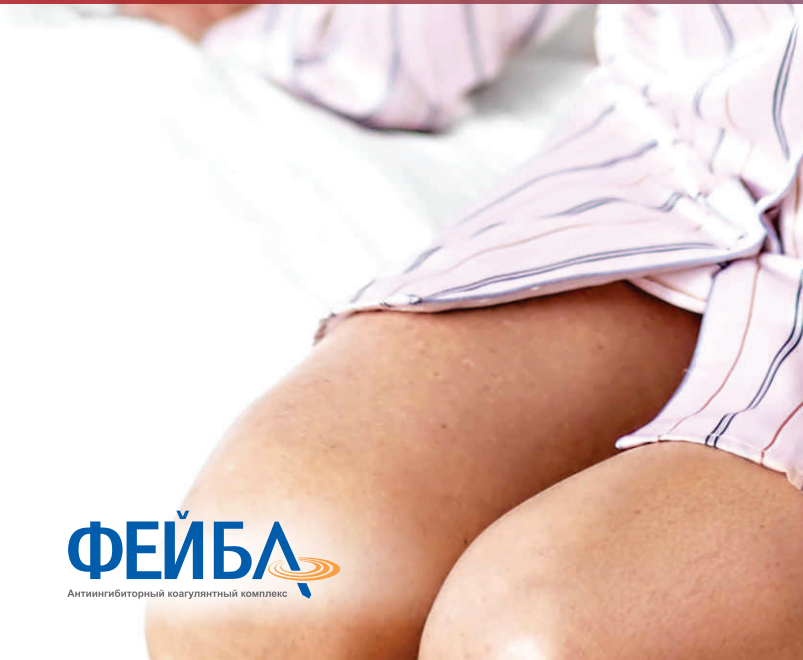
Publishing Beyond Open Access

Опубликовано в журнале «Cureus» в декабре 2020 года, 12 (12): e11817



ПОСЛЕРОДОВАЯ ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А В ВИДЕ ГЕМОПЕРИТОНЕУМА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Khalid Azam, Zainab Batoool, Mohammad Abdullah (Объединенный военный госпиталь, Лахорский медицинский и стоматологический колледж, г. Лахор, Пакистан), Ayesha Malik, Manahil Chaudhry (Больница Хамид Латиф, г. Лахор, Пакистан)



АБСТРАКТ

Приобретенная гемофилия А (ПГА) представляет собой геморрагический диатез вследствие выработки аутоантител (АТ) к FVIII. Проявляется изолированным нарушением АЧТВ, указывающего на дефект внутреннего пути свертывания крови. Здесь представлен случай 26-летней женщины с гемоперитонеумом в послеродовом периоде после кесарево сечения (КС).

Недиагностированная вовремя ПГА сопровождается высокой смертностью. Раннее распознавание и меры по эрадикации приобретенных ингибиторов являются основой лечения.

ВВЕДЕНИЕ

ПГА представляет собой нарушение свертываемости крови с распространенностью примерно от 1 до 3 случаев на миллион человек в год [1] и поражает оба пола [2]. Она имеет двухфазное распределение по возрасту [3], с небольшим пиком между 20-30 годами, обычно у родильниц, и большим пиком у пациентов в возрасте 68-80 лет [4].

Могут быть катастрофические последствия в послеродовом периоде, когда возникают не только геморрагические осложнения у матери, но и из-за трансплацентарного переноса АТ IgG также могут возникать геморрагические осложнения у новорожденных [5].

Нарушение свертывания обусловлено выработкой АТ или ингибиторов, направленных против FVIII, что в конечном итоге изменяет каскад свертывания крови и приводит к неэффективному свертыванию. Хотя почти у половины пациентов основная причина не выявляется, некоторые распространенные состояния, связанные с ПГА, включают аутоиммунные заболевания (АИЗ), злокачественные новообразования, дерматологические заболевания, беременность и прием лекарств [4].

Согласно Европейскому регистру пациентов с ПГА (EACH2), наличие необъяснимого изолированного удлинения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у родильницы без предшествующего личного или семейного анамнеза нарушений свертываемости крови следует рассматривать как ПГА, пока не будет доказано обратное [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В отделение неотложной гинекологии и акушерства с родовыми схватками обратилась 26-летняя повторнородящая (2 беременность) на сроке 38 недель + 2 дня. Беременность протекала без осложнений, и на момент обращения она была жизненно стабильна с жизнеспособным плодом. Было проведено экстренное КС нижнего сегмента в связи с неудачным течением родов, и родилась здоровая девочка.

До беременности у пациентки были регулярные менструальные циклы без меноррагий в анамнезе. В анамнезе также не было синяков или кожной сыпи, болей в суставах или лихорадки. Ее прошлая история болезни ничем не примечательна. В ее семье не было заболеваний, в том числе заболеваний крови.

В первые сутки после операции пациентка пожаловалась на боли в животе. Ее жизненно важные органы были гемодинамически стабильными; однако при общем осмотре она выглядела бледной. Вокруг места операции были кровоподтеки, а повязка была полностью пропитана кровью. Была выявлена болезненность внизу живота с тупым перкуторным звуком в боковых отделах. Сердечно-сосудистые, респираторные и неврологические обследования были ничем не примечательны.

Прикроватное УЗИ выявило свободную жидкость в брюшной полости (рис. 1), которая была аспирирована под УЗИ-контролем, аспират оказался геморрагическим. В связи с подозрением на гемоперитонеум произведена экстренная диагностическая лапаротомия, параллельно проведено переливание препаратов крови для нормализации гемостаза. Интраоперационные данные подтвердили наши подозрения.

Рисунок 1. Свободная жидкость в полости малого таза (по данным УЗИ)



Пациентка была переведена в отделение интенсивной терапии (ОИТ) после процедуры. Повторные анализы показали внезапное падение уровня Hb с 11,5 г/дл (до операции) до 4,5 г/дл, общее количество лейкоцитов $7,0 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов $185 \times 10^9/\text{л}$.

Параметры коагуляции показали нормальное протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО), но изолированное нарушение АЧТВ, которое было обнаружено при серийных измерениях, составило 90 секунд (N: 0-32 секунд).

Дальнейшее обследование было проведено для оценки причины изолированного повышения АЧТВ. Лабораторные исследования выявили нормальный титр волчаночного антикоагулянта (ВА), нормальное время кровотечения, нормальный антиген фактора фон Виллебранда (ФВ) и нормальный антифосфолипидный IgM и IgG.

На основании внезапного падения Hb, массивного абдоминального кровотечения, изолированного повышения АЧТВ и отрицательных результатов вышеупомянутых факторов, был рассмотрен диагноз ПГА.

Затем сыворотка крови была отправлена на исследование смешивания (микс-тест). Было обнаружено нормальное время свертывания крови на 10 минуте, но замедленное время свертывания крови на 120 минуте, а уровень FVIII составил 1%. Был проведен качественный анализ ингибиторов FVIII, который дал положительный результат.

Затем мы начали терапию АИКК ФЕЙБА® (в режиме 100 ЕД/кг 2 раза в сутки в течение 3 дней) и высокими дозами стероидов (перорально преднизон 60 мг/день). Она хорошо отреагировала на лечение, и ее последнее АЧТВ перед выпиской из больницы составило 46 секунд. Жалоб на кровотечения после начала стероидной терапии больше не поступало.

Ее вызвали для последующего наблюдения, и к ее схеме лечения был добавлен стероид-сберегающий препарат азатиоприн, а прием стероидов постепенно снижался.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГА, связанная с беременностью, составляет 7-12% всего бремени заболевания ПГА, при этом пациенты обычно обращаются в течение 1-4 месяцев после родов с различными проявлениями кровотечения [1].

Обзор зарегистрированных случаев послеродовой ПГА за последние 10 лет показал, что возраст пациенток колебался от 19 лет [7] до 40 лет [8]. Это указывает на то, что ПГА, связанная с беременностью, может возникнуть у любой женщины детородного возраста.

У нашей пациентки массивные геморрагические проявления возникли в первый же день после КС, в то время как Spencer et al. [9] сообщали о появлении массивных гематом у женщин через 5 недель после КС.

В другом исследовании Lee et al. [8] сообщили о вагинальном кровотечении через 5 дней после КС и развитии больших гематом через 65 дней после КС.

До 9% случаев имеют ретроперитонеальные кровотечения, а картина кровотечения при ПГА отличается от врожденной гемофилии, при которой наблюдаются преимущественно суставные кровотечения [10].

Диагностическим параметром ПГА является профиль коагуляции, указывающий на дефект внутреннего пути, то есть, отличительной чертой является изолированное нарушение АЧТВ.

Исследование Kose et al. [7] сообщили о случае послеродовой ПГА с начальным значением АЧТВ > 120 секунд, что является самым высоким показателем, о котором сообщалось. В нашем случае значение АЧТВ составило 90 секунд, что вызвало подозрение на приобретенную гемофилию, что мы подтвердили исследованиями смешивания.

Стандартные рекомендации рекомендуют рассматривать диагноз ПГА всякий раз, когда происходит внезапное начало кровотечения наряду с необъяснимым длительным АЧТВ [11]. Рекомендуются использовать либо анализ Бетесда, либо иммуноферментный анализ анти-FVIII (ИФА). Из-за недоступности Бетесда анализа мы подтвердили диагноз на основе метода ИФА.

Пока пациентка получала рекомендованное лечение, мы последовательно наблюдали за АЧТВ. Тяжесть гемофилии в настоящее время классифицируют на основе уровня активности FVIII в плазме: тяжелая, если <1%; средняя, если от 1 до 5%; и легкая, если >5 и <40% от нормы [11]. В нашем случае наблюдалась тяжелая форма течения.

Раннее начало лечения с эрадикацией ингибиторов предотвращает заболеваемость и смертность у пациентов с ПГА.

Основываясь на стандартных руководствах, пациентов следует лечить кортикостероидной терапией (либо преднизолоном, либо преднизоном в дозе 1 мг/кг/сут перорально в течение 4-6 недель с последующей постепенной отменой). Кортикостероиды следует использовать либо отдельно, либо в сочетании с цитотоксическими агентами, такими как циклофосфамид (1,5–2 мг/кг/день перорально в течение максимум 6 недель) или микофенолат мофетил (1 г/день в течение 1 недели, затем 2 г/день).

В случаях, когда иммуносупрессивная терапия (ИСТ) 1 линии неэффективна или противопоказана, рекомендуется ритуксимаб (375 мг/м² еженедельно, максимум 4 цикла) [10,12].

После эрадикационной терапии рекомендуется последующее наблюдение после полного устойчивого ответа с использованием серии АЧТВ и мониторинга FVIII ежемесячно в течение первых 6 месяцев, каждые 2-3 месяца до 12 месяцев и каждые 6 месяцев в течение 2-го года и далее.

После наступления ремиссии также рекомендуется тромбопрофилактика с использованием либо антитромбоцитарных препаратов, либо пероральных антикоагулянтов [12].

ВЫВОДЫ

Геморрагическая болезнь, связанная с беременностью и родами, при отсутствии в личном или семейном анамнезе нарушений свертываемости крови, а также при изолированном нарушении АЧТВ, должна вызывать клинические подозрения на ПГА.

Эта картина требует быстрой диагностики и раннего начала лечения, поскольку состояние может быть потенциально смертельным.

ССЫЛКА НА ЛИТЕРАТУРУ

1. Pregnancy-related acquired hemophilia A initially manifesting as pleural hemorrhage: a case report. Qian L, Ge H, Hu P, Zhu N, Chen J, Shen J, Zhang Y. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:0.
2. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2) Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. *J Thromb Haemost.* 2012;10:622–631.
3. Acquired haemophilia A: a rare cause of postpartum haemorrhage. Davey P, Allen H. *N Z Med J.* 2018;131:111–115.
4. Acquired haemophilia A as a blood transfusion emergency. Tagariello G, Sartori R, Radossi P, et al. *Blood Transfus.* 2008;6:8–11.
5. Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII. Lulla RR, Allen GA, Zakarija A, Green D. *Haemophilia.* 2010;16:14–17.
6. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. *BJOG.* 2012;119:1529–1537.
7. Acquired FVIII and FIX inhibitors after pregnancy: a case report. Kose M, Bakkaloglu OK, Amikishiyev S, et al. *Acta Haematol.* 2016;136:229–232.
8. The first case of postpartum acquired hemophilia A in Korea. Lee JH, Kim DH, Yoo K, Choi Y, Kim SH, Kim HJ. *J Korean Med Sci.* 2011;26:1247–1249.
9. Sequential thrombosis and bleeding in a woman with a prolonged activated partial thromboplastin time. Spencer A, Pearce MI, Ames PR. *Thromb J.* 2011;9:16.
10. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. *Blood.* 2007;109:1870–1877.
11. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1935–1939.
12. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. *Haematologica.* 2020;105:1791–1801.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ФЕЙБА®

Регистрационный номер: РК-ЛС-5N®018682, РК-ЛС-5N®018683 с бессрочным сроком действия. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 ЕД и 1000 ЕД. **Фармакотерапевтическая группа.** Гемостатическое средство. Код АТХ B02BD03. **Показания к применению.** Лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А; лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В, при отсутствии специфического лечения; лечение кровотечений у пациентов с приобретенными коагулопатиями вследствие ингибиторов к фактору VIII; профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, перенёсших массивные кровотечения в прошлом и имеющих риск значительных кровотечений). **Противопоказания.** Препарат Фейба® не должен применяться при следующих состояниях, если имеются терапевтические альтернативы Фейба®: повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром); острый тромбоз или эмболия (включая инфаркт миокарда). **Способ применения и дозы.** Для внутривенных инъекций или инфузий. Скорость введения препарата не должна превышать 2 ЕД/кг массы тела/мин. **Дозы.** При выборе дозы и частоты введения следует руководствоваться клинической эффективностью в каждом индивидуальном случае. Рекомендуется применять препарат Фейба® в дозе от 50 до 100 ЕД/кг массы тела. При этом не следует превышать разовую дозу 100 ЕД/кг массы тела и суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Спонтанные кровотечения:** *Кровоизлияния в суставы, мышцы и мягкие ткани.* В случаях кровотечений малой и средней интенсивности рекомендуются дозы препарата Фейба® от 50 до 75 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. В случаях обширных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани, в частности, при забрюшинных гематомах, рекомендуемая доза составляет 100 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. **Хирургические вмешательства:** Рекомендуемая разовая доза составляет 50-100 ЕД/кг массы тела каждые 6 часов, не превышая максимальную суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Профилактическое лечение:** *Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора и частыми кровотечениями после неудачи индукции иммунной толерантности (ИИТ) или когда ИИТ не проводилась рекомендуемая доза составляет 70-100 ЕД/кг массы тела через день.* Если необходимо, доза может быть увеличена до 100 ЕД/кг массы тела в день или может быть постепенно снижена; *Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора во время проведения индукции иммунной толерантности (ИИТ)* препарат Фейба® может назначаться одновременно с фактором VIII, в интервале доз 50-100 ЕД/кг массы тела дважды в день, пока титр ингибитора не уменьшится до <2 ВU. **Побочные эффекты.** Препарат Фейба® может вызывать реакции гиперчувствительности аллергического типа, в частности, крапивницу, отек Квинке, желудочно-кишечные проявления, бронхоспазм и гипотензию. Эти реакции могут быть очень серьезными и носить системный характер (в частности, анафилаксия с крапивницей и отеком Квинке, бронхоспазм, и анафилактический шок). Другие инфузионные реакции, такие как озноб, гипертермия и гипертензия также отмечались при применении препарата. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.* Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, повышение титра ингибитора (анамnestический ответ). *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Инфаркт миокарда, тахикардия, тромбоз, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови к коже лица. *Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.* **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При совместном применении с препаратом Фейба® системных антифибринолитиков, таких как транексамовая и аминокaproновая кислоты, следует учитывать возможность тромбообразования. При необходимости комбинированного применения антифибринолитики не следует использовать в течение 6 - 12 часов после введения препарата Фейба®. Препарат Фейба® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, поскольку это может повлиять на эффективность и безопасность использования препарата. В клинических исследованиях эмицизумаба, в которых субъекты исследования получали препарат Фейба® в качестве компонента терапии прорывного кровотечения, сообщалось о случаях развития тромботической микроангиопатии, что может указывать на существование потенциальных лекарственных взаимодействий между эмицизумабом и Фейба®. **Особые указания.** При терапии препаратом Фейба® следует уделять особое внимание пациентам, находящимся на низкосолевого диете, так как количество натрия в максимальной суточной дозе препарата может превышать 200 мг. Для получающих эмицизумаб пациентов, которым предстоит назначение препарата Фейба®, необходимо провести оценку пользы и рисков, и такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем. Препарат Фейба® содержит изогемагглютинины групп крови (анти-А и анти-В), поэтому пассивная передача антител к антигенам эритроцитов может влиять на некоторые серологические тесты на антитела к эритроцитам (например, проба Кумбса). В случае неадекватного ответа на лечение препаратом рекомендуется проконтролировать количество тромбоцитов и, при необходимости, провести коррекцию. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

1. Общая характеристика лекарственного препарата ФЕЙБА® в РК.



**РЕДКОЕ, НО
ОЧЕНЬ ОПАСНОЕ!**

**НЕТИПИЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ?
НЕ ОТКЛАДЫВАЙТЕ ДЕЙСТВИЯ!
ТРЕВОГА ДЛЯ ГЕМАТОЛОГОВ!**



**ТОО «Такеда Казахстан»
050040, г. Алматы, ул. Зеина Шашкина, 44
Тел.: +7 (727) 244 4004**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ