

АССОЦИИРОВАННАЯ С ХИРУРГИЕЙ ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А: 2 КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Umar Zeb Khan, Xiangwu Yang, Hai Liu (Отделение общей хирургии, Третья больница Сянья Центрального южного университета, г. Чанша, Китай), Matiullah Masroor (Отделение общей хирургии, Вторая больница Сянья Центрального южного университета, г. Чанша, Китай), Abdul Aziz (Исследовательский центр молекулярной биологии и Центр медицинской генетики, Школа наук о жизни, Центральный южный университет, г. Чанша, Китай)

ВВЕДЕНИЕ

Приобретенная гемофилия А (ПГА) — это редкий гемофилический диатез у пациентов, у которых в личном или семейном анамнезе не было кровотечений. Диагностика этого заболевания часто запаздывает из-за незнания его врачами, что приводит к высокой смертности.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

В разное время были госпитализированы 2 пациента (12-летняя девочка-подросток по поводу новообразования в правой верхней части живота и 18-летний мужчина по поводу боли в правой верхней части живота). Предоперационный диагноз в обоих случаях - врожденная киста холедоха. У обоих было продолжительное желудочно-кишечное кровотечение (гематемезис и мелена) со снижением гемоглобина (Hb) до 54 г/л и 60 г/л соответственно после проведенного в обоих случаях анастомоза по Ру. Чтобы определить точное место кровотечения была проведена цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) - в случае с девочкой она показала избыток контраста в малой ветви собственной печеночной артерии, в случае с мужчиной - без особенностей. Гастроскопия в обоих случаях была без особенностей. С гемостатической целью выполнялись множественные операции, но каждый раз очаг активного кровотечения не обнаруживался.

Наконец, в обоих случаях была назначена консультация гематолога и им был поставлен диагноз «ПГА». К сожалению, девочка не смогла выжить из-за сильного кровотечения и инфекции, в то время как молодой мужчина выжил после надлежащего лечения ПГА.

ВЫВОДЫ

Осведомленность о ПГА, связанной с хирургическим вмешательством (surgery-associated acquired hemophilia A, SAHA), может способствовать быстрой диагностике и спасению жизни, поскольку уровень смертности при SAHA высок из-за недостатка знаний или позднего распознавания болезни.

Кровотечение всегда происходит в местах хирургического вмешательства, а в некоторых случаях оно может возникнуть сразу в течение нескольких часов после операции. Кровотечение может быть тяжелым или опасным для жизни, и оно представляет собой особую проблему для диагностики и лечения пациентов, которые только что подверглись хирургической процедуре.

Стратегии лечения SAHA включают возобновление гемостаза либо с помощью рекомбинантного свиного FVIII (rpFVIII), либо препаратов шунтирующего действия (ПШД), а также иммуносупрессивную терапию (ИСТ) для подавления продукции ингибитора FVIII.

АКТУАЛЬНОСТЬ

ПГА — крайне редкое нарушение свертываемости крови, с частотой около 1,48 случаев на миллион в год, характеризующееся снижением FVIII за счет выработки аутоантител (АТ) против FVIII [1, 3]. Эти АТ разрушают и нейтрализуют гемостатическую функцию FVIII, что приводит к ПГА у пациентов, не имевших ранее личного или семейного анамнеза кровотечений [4, 6]. Кровотечение при ПГА бывает кожно-слизистым, внутримышечным, послеродовым или послеоперационным [7, 8]. Высокий потенциал смертности от ПГА обусловлен острыми и рецидивирующими эпизодами кровотечения, что требует быстрой диагностики, прекращения кровотечения и подавления приобретенных ингибиторов FVIII [9].

Однако в большинстве случаев врачи не знакомы с ПГА или распознают ее с опозданием, в то время как у большинства пациентов наблюдаются постоянные кровотечения, как спонтанные, так и посттравматические/постпроцедурные, что приводит к летальному исходу из-за кровотечения [10, 11].

ПГА может возникать внезапно в послеоперационном периоде, что убедительно свидетельствует о том, что операция послужила триггером ПГА. Диагноз часто подтверждается удлинением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и низким уровнем активности FVIII с признаками присутствия ингибитора FVIII [12, 13].

В настоящем исследовании мы провели обзор литературы и исследовали 2 случая SAHA, один у 12-летней девочки-подростка и другой у молодого 18-летнего мужчины. У обоих было спонтанное неостанавливаемое желудочно-кишечное кровотечение после операции по поводу кисты холедоха. Был выставлен диагноз послеоперационной ПГА (SAHA) на основании показателей АЧТВ, активности FVIII и уровня ингибитора FVIII.

СЛУЧАЙ 1

12-летняя девочка весом 33 кг была госпитализирована в больницу общего профиля Куньмина 3 декабря из-за периодических болей в верхней правой части живота. При физикальном обследовании было обнаружено образование в верхней правой части живота с болезненностью, но без каких-либо признаков желтухи. УЗИ и КТ показали кисту общего желчного протока размером 12,6х9,1х15см. Итак, диагноз при поступлении: врожденная киста холедоха. Предоперационный анализ крови показал слегка повышенные уровни АЛТ, АСТ и билирубина, протромбиновое время (ПВ) 11,7 секунд (норма 10-15 секунд), международное нормализованное отношение (МНО) 1,02 секунд (норма 0,8-1,5 секунд) и АЧТВ 45 секунд (норма 24-48 секунд). В анамнезе гемофилии и кровотечений не было. 7 декабря после резекции кисты общего желчного протока и желчного пузыря был успешно выполнен анастомоз печеночного протока с тощей кишкой по Ру без переливания крови. После операции вводили цефалоспорин, ингибитор протонной помпы и внутривенное питание, функция ЖКТ восстанавливалась, а жидкую пищу разрешили на 3 послеоперационный день (ПОД).

Но на 7 ПОД пациентку вырвало большим количеством жидкости кофейного цвета и у нее развилась мелена. Для остановки кровотечения ей ввели через желудочный зонд ледяной солевой раствор с норадреналином, а также были назначены гемостатические препараты и ингибиторы кислотности. Но кровотечение не останавливалось, Hb снизился до 54 г/л, несмотря на массивную трансфузию. На 10 ПОД для уточнения места кровотечения была выполнена гастроскопия и ЦСА. Гастроскопия показала наличие крови и сгустков крови в дистальном отделе тонкой кишки, но язвы или кровотечения в желудке или двенадцатиперстной кишке не обнаружено. При ЦСА выявлено перетекание контрастного вещества в малую ветвь собственной печеночной артерии.

Таким образом, предполагаемым местом кровотечения был гепатико-еюнальный анастомоз, и в этот же день была произведена повторная лапаротомия для остановки кровотечения. Во время операции в петле тощей кишки были обнаружены сгустки крови, после удаления сгустков было просачивание, но пульсирующего кровотечения из гепатико-тощекишечного анастомоза не было, в связи с чем были переделаны как печеночно-тощекишечный, так и тощекишечно-кишечный анастомозы.

В первые 3 дня после повторной операции признаков кровотечения не было. Однако на 4 ПОД у нее возникло непреодолимое кровотечение из разреза брюшной полости, и в то же время у нее поднялась температура 39,5°C. Общее состояние ухудшилось, живот вздулся, на УЗИ - был массивный серозный перитонеум, а при диагностическом абдоминоцентезе - была обнаружена кровянистая жидкость, в связи с чем для остановки внутрибрюшного кровотечения была произведена 3 лапаротомия.

При операции обнаружено расхождение швов раны и брюшная полость была заполнена зловонными сгустками крови, но активного очага кровотечения не обнаружено. Брюшную полость дренировали дренажной трубкой после тщательного промывания брюшной полости теплым физиологическим раствором. Было эвакуировано около 2000 мл крови и сгустков крови, но и на этот раз очаг активного кровотечения не был выявлен.

Это заставило нас заподозрить аномалию свертывания крови, и мы обратились к гематологу. Подробное исследование коагуляции показало АЧТВ 78,1 секунд, активность FVIII 5% (норма 70-150%), активность FIX 67% (норма 70-120%), поэтому был выставлен диагноз SAHA. Инфузии FVIII и переливание крови были проведены немедленно, но никаких ПШД и ИСТ терапии не проводилось. К сожалению, у пациентки усилилось кровотечение и ухудшилась коагуляционная

функция: АЧТВ 150,9 секунд, активность FVIII 3%. В итоге пациентка умерла от сильного кровотечения и инфекции на 5 ПОД 4 операции. Она много перенесла, включая 4 операции и многочисленные гемотрансфузии, в общей сложности 12000 мл крови.

СЛУЧАЙ 2

12 октября 18-летний мужчина весом 54 кг был госпитализирован в третью больницу Сянъя с болью в верхней правой части живота и лихорадкой. Ультрасонография и КТ показали большую кисту общего желчного протока с вовлечением левого и правого печеночных желчных протоков. В анализе крови свертывающая функция нормальная, АЧТВ 45 секунд, незначительно повышены ферменты печени и билирубин. Кровотечений и гемофилии в анамнезе не было.

Консервативное лечение включало спазмолитики, антибиотики и желчегонные препараты, но оно было неэффективным, и симптомы стали нарастать с высокой температурой 39°C и количеством лейкоцитов 20×10^9 г/л.

Так, 24 октября была выполнена резекция кисты холедоха и желчного пузыря с последующим наложением Y-анастомоза по Ру. Операция прошла хорошо и закончилась в 12 часов ночи без переливания крови. Тем не менее, в 4 часа утра в 1 ПОД из желудочного зонда вышла жидкость, похожая на кофе, а затем последовали гематемезис и гематохезия. Кровотечение невозможно было остановить консервативным лечением, а Hb снизился до 60 г/л, несмотря на быстрое переливание крови. АЧТВ был 47 секунд.

Таким образом, было заподозрено кровотечение и на 2 ПОД в 13:00 была выполнена экстренная лапаротомия. Крови в брюшной полости не обнаружено, но петля тощей кишки была заполнена сгустками крови. После удаления сгустков крови в еюно-тощекишечном анастомозе обнаружено просачивание, которое

контролировалось наложением швов. Кровотечение остановилось на 2 ПОД 2 операции, но на следующий день желудочный зонд и Т-образный зонд внутри печеночного желчного протока дренировали кровянистую жидкость. На 8 ПОД второй операции возникло кровотечение из дренажной трубки брюшной полости, поэтому были выполнены экстренная гастроскопия и ЦСА, но ни одно из них не дало заметных результатов.

В этот же день была произведена третья лапаротомия, было обнаружено, что петля тощей кишки расширена за счет массивных сгустков крови внутри нее, что привело к разрыву еюно-тощекишечного анастомоза. Были переделаны как печеночно-тощекишечный, так и тощекишечно-кишечный анастомозы.

Сразу после 3 операции была проведена мультидисциплинарная консультация, на которой были проверены АЧТВ, активность FVIII, FIX и ингибиторы FVIII. Результаты показали АЧТВ 105,1 секунд, активность FVIII 11,2%, активность FIX 119,2%, уровень титра ингибитора FVIII составил 16 БЕ/мл, поэтому был сделан вывод, что причиной труднопреодолимого кровотечения является SANA. С 5 по 26 ноября в лечебный протокол входили: гемостатические средства: концентраты активированного протромбинового комплекса (АКПК) 2100 МЕ в сутки, свежезамороженная плазма (СЗП) и криопреципитат плазмы крови (всего 13000 ед. мл), FVIII 2000~6000 МЕ в день; эрадикация ингибитора: ВВИГ 2,5 г~5 г в сутки, метилпреднизолон 80 мг в сутки в течение 7 дней, плазмаферез 4 раза; общее переливание концентрированных эритроцитов 10600 мл в течение этого периода.

Но кровотечение по-прежнему нельзя было эффективно контролировать. Гемоторакс, эмпиема, ателектаз, абдоминальная инфекция, кишечный свищ и нарушение функции печени возникали последовательно. Результаты исследования функции свертывания крови в эти дни приведены в таблице 1.

26 ноября FVIII заменили на rFVIIa, начав с дозы 2~16 мкг в сутки в течение 10 дней. Кровотечение прекратилось сразу после применения rFVIIa, но для нормализации функции свертывания крови потребовалось больше времени. 12 декабря АЧТВ было 76 секунд, активность FVIII 16,8%, а 19 декабря АЧТВ составило 40,1 секунд, активность FVIII 95,5%. Пациент был выписан из больницы через 2 месяца, но, к сожалению, он умер от недоедания 3 года спустя.

ТАБЛИЦА 1. КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА ИЗ СЛУЧАЯ 2 (ДИНАМИКА С 5 ПО 26 НОЯБРЯ)

Дата	МНО	АЧТВ (секунды)	FVIII (%)	FXI (%)
6 ноября	1.07	77.5	11.2	119.2
7 ноября	1.01	74.1	2.7	118.2
8 ноября	1.07	82.2	5.9	111.6
9 ноября	1.21	74.8	6.5	95.4
10 ноября	1.12	85.7	6.7	113.7
11 ноября	1.1	95.7	3.8	118.1
12 ноября	1.2	84.4	4	117
13 ноября	1.1	68.6	16.1	114.8
14 ноября	1.01	62.9	13.5	111.6
15 ноября	1.06	69.4	15.3	100.7
17 ноября	1.11	80.6	16.6	114.8
19 ноября	1.29	63.1	35.2	60.3
21 ноября	1.09	84.7	13.4	112.2
22 ноября	1.09	82.6	21.3	116
23 ноября	NA	NA	3.2	72.9
24 ноября	NA	NA	5	53.5
25 ноября	NA	NA	4.9	53
26 ноября	1.18	150	5.8	48.3

ОБСУЖДЕНИЕ

Точный механизм возникновения SAHA из-за индуцированных AT к FVIII во время операций еще четко не определен. Это может быть связано с травмой и повреждением тканей, иммунной дисрегуляцией, сопровождающей хирургическое вмешательство, или, возможно, с реакцией на анестетики или другие лекарства.

SAHA представляет собой недиагностированное тяжелое нарушение свертываемости крови с высокой смертностью. Это может произойти в течение нескольких часов или дней после хирургической операции, поэтому его часто упускают из виду или неправильно диагностируют как нарушение техники, что приводит к ненужному хирургическому вмешательству. Осведомленность и быстрая диагностика особенно важны для правильного лечения.

Общепринятый алгоритм диагностики SAHA включает: измерение свертывающей функции, активности FVIII и тест Бетесда для оценки уровня ингибитора FVIII. Изолированное пролонгированное AЧТВ у кровоточащего, ранее здорового и не получавшего антикоагулянты пациента, строго указывает на SAHA.

Два случая SAHA, о которых сообщалось в этом исследовании, были подтверждены через анализы АЧТВ, активность FVIII, активность FIX, ингибитор FVIII и отсутствие семейного и предыдущего личного анамнеза кровотечений.

Помимо этих 2 зарегистрированных случаев, в таблице 2 проанализированы 23 других случая SAHA с 1978 по 2020 год. **Настоящие данные и зарегистрированные случаи показывают, что SAHA может возникнуть как после малой, так и после обширной операции, такой как операция Мооса и панкреатодуоденальная резекция соответственно.**

Из 25 случаев (включая 2 случая текущего исследования) в 12 были проведены операции на ЖКТ, из них 9 — на гепатопанкреатобилиарной системе. **Таким образом, есть вероятность того, что некоторые хирургические процедуры, такие как операции на ЖКТ, особенно операции на гепатопанкреатобилиарной системе, могут нести более высокий риск образования ингибиторов FVIII.**

Медиана возраста пациентов составила 65 лет (диапазон 25-86 лет), медиана времени от операции до кровотечения — 2 дня (диапазон от 0 до 8 дней), медиана активности FVIII — менее 3% (диапазон 1-15%), а средний титр ингибитора на момент постановки диагноза составлял 9 БЕ/мл (диапазон 2-117 БЕ/мл).

Из 25 пациентов 5 умерли от кровотечения или осложнений, связанных с кровотечением, а 16 пациентам была выполнена одна или несколько повторных операций с целью гемостаза или эвакуации гематом. Однако в проанализированных случаях полная ремиссия ингибитора была достигнута в 20 из 25 случаев с медианой 83,5 дней (диапазон 15-230 дней), а в 1 случае ингибитор 6,5 БЕ/мл сохранялся даже через 8 лет после операции.

ТАБЛИЦА 2. ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ СЛУЧАИ САНА

Случай	Возраст, пол	Хирургическая операция	Время до начала кровотечения после операции, дни	Титр ингибитора FVIII, БЕ/мл	Гемостаз	Эрадикация ингибитора	Время до элиминации ингибитора	Исход лечения	Ссылки
1	27, Ж	Эпизиотомия	6	19	FVIII	Циклофосфамид	-	Смерть	[14]
2	77, М	Хирургия сетчатки	4	N/A	FVIII, криопреципитат	Стероиды, циклофосфамид	N/A	Ремиссия	[15]
3	25, Ж	Холецистэктомия	1	4	АКПК ФЕЙБА®	ВВИГ	N/A	Повторная операция, ремиссия	[16]
4	47, М	Резекция кишечника	4	3.3	FVIII, криопреципитат	Стероиды, ВВИГ, плазмаферез	40 дней	2 повторные операции, ремиссия	[17]
5	70, Ж	Холецистэктомия	1	5	FVIII	Стероиды, меркаптопурин	2 месяца	Повторная операция, смерть	[17]
6	74, Ж	Коронарное шунтирование	7	16	FVIIa, АКПК ФЕЙБА®	Стероиды, циклофосфамид	-	6.5 БЕ/мл через 8 лет	[17]
7	73, М	Хирургия простаты	2	42	-	ВВИГ	N/A	Смерть	[18]
8	75, М	Удаление грыжи	4	10.4	rFVIIa	Стероиды, азатиоприн, циклофосфамид	7 месяцев	Повторная операция, ремиссия	[19]
9	79, Ж	Удаление катаракты	0	61	FVIII	Стероиды, ВВИГ	N/A	Повторная операция, ремиссия	[20]
10	53, М	Операция в поясничном отделе	8	N/A	rFVIIa	Стероиды	8 недель	Ремиссия	[21]
11	62, М	Пересадка печени	2	6	FVIII, плазмаферез	Стероиды	2 месяца	Повторная операция, ремиссия	[22]
12	57, М	Операция на мозге	7	2	FVIII	Стероиды, циклоспорин	8 недель	Повторная операция, ремиссия	[23]
13	82, М	Хирургия век	0	N/A	rFVIIa	Стероиды	N/A	Повторная операция, ремиссия	[24]
14	59, М	Операция в поясничном отделе	0	8	FVIII, криопреципитат	Циклофосфамид, стероиды	15 дней	Ремиссия	[25]
15	57, Ж	Панкреатооеюноанастомоз	2	117	FVIII, rFVIIa	Стероиды	100 дней	Повторная операция, смерть	[26]
16	71, М	Панкреатооеюноанастомоз	5	8	FVIII	Стероиды, ритуксимаб	124 дня	Ремиссия	[27]
17	86, Ж	Хирургия по Моосу	0	N/A	FVIII	Стероиды	N/A	Повторная операция, ремиссия	[28]
18	63, М	PEG-гастростомия	6	10	-	Стероиды	N/A	Ремиссия	[29]
19	65, М	Лизис адгезии	1	5.5	rFVIIa	Стероиды	N/A	Повторная операция, ремиссия	[30]
20	79, М	Панкреатодуоденэктомия	3	18.7	АКПК ФЕЙБА®	Стероиды, циклофосфамид	67 дней	Ремиссия	[31]
21	55, М	Операция на сердце	0	66	FVIII, rFVIIa	Стероиды, циклофосфамид	3 месяца	Повторная операция, ремиссия	[32]
22	62, Ж	Резекция кисты холедоха	6	2	rFVIIa, АКПК ФЕЙБА®	ВВИГ, ритуксимаб, циклоспорин	18 дней	Повторная операция, ремиссия	[33]
23	84, М	Дистальная гастрэктомия	2	7	rFVIIa	Стероиды	230 дней	Повторная операция, ремиссия	[34]

Изолированное пролонгированное АЧТВ в микс-тесте, показывающее плохую коррекцию АЧТВ после инкубации плазмы пациента в течение примерно 1–2 часов с равным объемом нормальной плазмы здоровых пациентов, не получавших антикоагулянты, демонстрирует SAHA. Однако для диагностики и подтверждения SAHA необходимы активность FVIII и тест Бетесда, который показывает наличие FVIII-нейтрализующих АТ [БЕ/мл] [12, 35]. Осведомленность всех специалистов, особенно хирургов, об этом неожиданном угрожающем жизни кровотечении имеет решающее значение.

Лечение SAHA требует двустороннего подхода, включая контроль кровотечения и устранение ингибитора [8, 9]. Терапией 1 линии у пациентов с активным кровотечением являются рекомбинантный свиной фактор VIII (rpFVIII) [36] и препараты шунтирующего действия (ПШД) - активированные концентраты протромбинового комплекса (АКПК ФЕЙБА®) и rFVIIa [37, 38].

Принимая во внимание, что десмопрессин или концентраты FVIII можно использовать только в случаях ингибиторов с низким титром. Одновременно с остановкой кровотечения следует начать терапию кортикостероидами с иммуномодуляцией для эрадикации АТ к FVIII и восстановления нормального гемостаза [39].

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Активированный концентрат протромбинового комплекса (АКПК ФЕЙБА®).

В ходе ряда исследований была продемонстрирована высокая эффективность АКПК ФЕЙБА® (86-100%) у пациентов с ПГА. В частности, в группе из 34 пациентов при применении АКПК ФЕЙБА в целом гемостатический эффект был достигнут в 86% случаев кровотечений. При этом режим дозирования был 75 МЕ/кг каждые 8—12 часов, но не более 200 МЕ/кг/сут. При тяжелых кровотечениях в среднем эффект был достигнут за 48 часов в 76% случаев, для остановки кровотечения в среднем потребовалось 10 доз, а кровотечения средней тяжести были остановлены в среднем за 36 часов у 100% пациентов и потребовалось в среднем 6 доз препарата ФЕЙБА® [37].

Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa).

Протокол лечения rFVIIa составляет 90 мкг/кг каждые 2 часа, пока кровотечение не остановится, а затем следуют менее частые дозы, чтобы избежать рецидива [38]. Эффективность rVIIa составляет 100% при использовании в качестве терапии 1 линии и около 75% при использовании на поздних стадиях заболевания [41]. Использование rVIIa связано с тромботическими тенденциями. Согласно обзору, у 7% пациентов, леченных шунтирующими агентами, наблюдается тромботический инцидент, но совершенно ясно, что в большинстве случаев опасное для жизни кровотечение перевешивает опасность осложнения [42].

Рекомбинантный свиной фактор VIII (rpFVIII, обизур). Это недавно разработанный препарат, который рекомендован Национальной службой здравоохранения Великобритании в качестве терапии 1 линии у пациентов с активным кровотечением и ПГА, тогда как до разработки этого препарата рассматривались ПШД. Он действует как кофактор для FIXa, который в сочетании с кальцием и фосфолипидами преобразует FX в FXa и, наконец, после нескольких этапов достигает гемостаза. Обизур имеет относительную гомологию с

человеческим FVIII для достижения гемостаза у людей, в то же время он менее склонен к тромбообразованию по сравнению с rFVIIa и больше подходит для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Риск его перекрестной реактивности после введения пациенту также сравнительно меньше (5-10%). Стандартная начальная доза для лечения составляет 200 ЕД/кг, но пациентов также лечили низкими начальными дозами 50-100 ЕД/кг [40].

Десмопрессин.

Иногда эпизоды кровотечения незначительны при образовании ингибиторов с низким титром (<3 БЕ/мл), в этом контексте может быть полезен десмопрессин в дозе 0,3 мкг/кг внутривенно. Но в большинстве случаев одного лечения десмопрессином недостаточно у пациентов с ПГА; поэтому десмопрессин следует использовать с более эффективными препаратами [43].

FVIII.

Остановка кровотечения может быть достигнута высокими дозами FVIII в случае, если нет доступных ПШД и титр ингибитора FVIII очень низок. Поскольку терапевтический ответ на эту терапию непредсказуем, использование других средств для остановки кровотечения не должно откладываться за счет использования FVIII. Фактор может быть эффективен при использовании в сочетании с другими схемами лечения, например, иммуноадсорбцией для временного удаления ингибиторов [44, 45].

ЭРАДИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ

Кортикостероиды.

2 наиболее распространенных режима ИСТ включают только кортикостероиды или кортикостероиды в сочетании с циклофосфамидом или азатиоприном [2, 4]. Целью иммуносупрессии является быстрое устранение ингибиторов, что снижает риск кровотечения у пациента. Существуют также некоторые другие варианты лечения, которые включают либо только стероиды, либо различные комбинации высоких доз иммуноглобулина, ритуксимаба, циклоспорина А и иммуноадсорбции [38]. Преднизолон в дозе 1 мг/кг отдельно или его комбинация с циклофосфамидом (1-2 мг/кг) рекомендуется для начала иммуносупрессии. Среднее время лечения кортикостероидами для достижения ремиссии ингибиторов составляет около 5 недель [9].

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ).

Также использовались инфузии ВВИГ, но нет подтвержденных ссылок на поддержку ВВИГ в качестве единственного средства для борьбы с кровотечением. Общая доза 2 г/кг в течение 2-5 дней приводила к частоте ответа 30%, а пациенты, у которых исходные титры Бетесда были ниже, показали лучший ответ [18].

Иммуноадсорбция / плазмаферез.

Это может быть полезным методом у пациентов с очень высоким уровнем титра ингибиторов, которые не ответили на обходные агенты. Для достижения гемостаза после плазмафереза или иммуноадсорбции у этих больных необходимо вводить FVIII [38].

Ритуксимаб.

У пациентов с ПГА ритуксимаб стал золотым средством для эрадикации ингибиторов [8]. Согласно имеющимся опубликованным данным, была достигнута полная ремиссия на 90-100%. Терапевтическую дозу 375 мг/м² в неделю следует применять в течение 1 месяца. Результат можно увидеть в течение первых 2 недель лечения, и общее мнение состоит в том, что его следует рассматривать в случаях, когда наблюдается непереносимость стандартных иммунодепрессантов или резистентность к лечению 1 линии. Ритуксимаб в комбинации с преднизолоном также предлагается некоторыми группами в качестве 1 линии терапии у пациентов с титром ингибитора от 5 до 30 БЕ/мл, а у пациентов с титром выше 30 БЕ/мл его следует использовать в дополнение к преднизолону и циклофосфамиду [46].

ВЫВОДЫ

Здесь мы сообщаем о двух случаях SAHA, которые были диагностированы после нескольких операций. SAHA была распознана по общим характеристикам продолжающегося кровотечения, высокого АЧТВ, низкой активности FVIII, высокого уровня ингибиторов FVIII и отсутствия предыдущего личного и семейного анамнеза кровотечений.

Смертность при SAHA высокая из-за недостаточной осведомленности или позднего распознавания болезни. Поэтому требуется своевременная диагностика на основе специфических диагностических тестов SAHA и растущей осведомленности врачей различных специальностей.

Кроме того, для эффективного лечения SAHA требуется двусторонний подход, включающий контроль гемостаза и эрадикацию ингибиторов FVIII.

ССЫЛКА НА ЛИТЕРАТУРУ

1. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebel P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695–705.
2. Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: review of current evidence. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:717–720.
3. Oliveira D De, Rodrigues W, Oliveira I De, Junior F, Ferreira AA, Sudário LC, et al. Postpartum acquired hemophilia A: Case report and literature review. *J Blood Disord Med*. 2017;2(1).
4. Elezović I. Acquired haemophilia syndrome: pathophysiology and therapy. *SrpArhCelok Lek*. 2010;138 Suppl(Suppl 1):64–68.
5. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:369–374.
6. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017;22:514–520.
7. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MND, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia a. *SeminThrombHemost*. 2012;38:433–446.
8. You J, Kim H, Park JS, Chang MH, Lee CH. Acquired hemophilia A combined with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *J Rheum Dis*. 2017;24(5):309.
9. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:1–8.
10. W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: A guideline from UKHCDO. *Br J Haematol*. 2013;162:758–773.
11. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia a. *Br J Haematol*. 2013;161:157–165.
12. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med*. 2010;5:325–333.
13. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Exp Hematol*. 2001;5(4):389–404.
14. Chen YC, Chang JY, Hsueh EJ, Wan HL, Chao TY. Acquired hemophilia A: report of two cases. *Chinese Med J*. 1998;61(9):538–544.
15. Priluck IA, Howe RB, Eifrig DE, Edson JR, Miller K. Retinal surgery complicated by a spontaneously acquired factor VIII inhibitor. *Am J Ophthalmol*. 1978;86:27–30.
16. Huraux C, Hidou M, Perrier JF, Strub P, Briquel ME. Development of Antifactor VIII circulating anticoagulant after surgery of the biliary tract. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1994;13:138–141.
17. Alumkal J, Rice L, Vempathy H, McCarthy JJ, Riggs SA. Surgery-associated factor VIII inhibitors in patients without hemophilia. *Am J Med Sci*. 1999;318:350–352.
18. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood*. 1995;86(2):797–804.
19. Theodossiadis G, Tseverenis V, Nomikou E, Dadiotis L, Kontopoulou-Griva I. Surgery-associated acquired hemophilia A. *Ann Hematol*. 2001;80:691–693.
20. White WL, Mundis RJ. Delayed orbital hemorrhage after cataract surgery in a patient with an acquired factor VIII inhibitor. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:785–786.
21. Leimkühler K, Bach F, Kobert K, Korth M, Schmidt B, Kulbe C, et al. Acquired hemophilia A as a cause of postoperative bleeding. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003;38(5):359–65.
22. Hisatake GM, Chen TW, Renz JF, Farmer DG, Ghoibrial RM, Yersiz H, et al. Acquired hemophilia A after liver transplantation: a case report. *Liver Transplant*. 2003;9:523–526.
23. Mikami T, Masauzi N, Niwa J, Houkin K. Acquired factor VIII inhibitors in a patient associated with neurosurgery: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2005;57:595.
24. Mormile S, Marbet GA, Haefliger IO. Unexpected bleeding following eyelid tumor resection leading to the rare diagnosis of acquired haemophilia. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:424–426.
25. Li J, Shen H, Hou T, Li M, He S, Zhang H. Acquired hemophilia a in a patient with lumbar disc herniation: A case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:305–308.
26. Brack A, Vögeler S, Hilpert J, Berger G, Buhr HJ, Koscielny J. Acquired factor VIII inhibitor. *Anesthesiology*. 2009;111:1151–1154.
27. Onishi I, Kayahara M, Munemoto M, Sakai S, Makino I, Hayashi H, et al. Management of postoperative hemorrhage associated with factor VIII inhibitor: report of a case. *Surg Today*. 2013;43:1058–1061.
28. Hollmig ST, Perry AG, Cook J. Acquired hemophilia: a potentially life-threatening etiology of persistent bleeding after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2014;40(9):1056–1058.
29. Okamura T, Komatsu M, Ito A, Ito T, Suga T, Arakura N, et al. A case of acquired hemophilia A diagnosed after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8:290–293.
30. Arora S, Goyal G, Sarmad R, Wool KJ. Acquired haemophilia A: an unusual postoperative complication. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217198.
31. Miura T, Ban D, Koyama T, Kudo A, Ochiai T, Irie T, et al. Severe postoperative hemorrhage caused by antibody-mediated coagulation factor deficiencies: report of two cases. *Surg Today*. 2014;44:976–981.
32. Barbara DW, McKenzie KM, Parikh SA, Ashrani AA, Pruthi RK, Burkhart HM, et al. Successful perioperative management of severe bleeding from undiagnosed acquired factor VIII inhibitors. *J CardiothoracVascAnesth*. 2015;29:731–734.
33. Kam G, Lee YS, Tan TT, Chow P, Ng HJ. Surgery-associated acquired haemophilia and response to combined rituximab and cyclosporine treatment. *Haemophilia*. 2011;17:715–716.
34. Sato K, Tsukada N, Inamura Y, Kon M, Ito S, Hirai K, et al. A case of acquired haemophilia a complicated by peritonitis after distal gastrectomy. *Haemophilia*. 2016;22:e469–e471.
35. Akamatsu Y, Hayashi T, Yamamoto J, Karibe H, Kameyama M, Tominaga T. Newly diagnosed acquired hemophilia A manifesting as massive intracranial hemorrhage following a neurosurgical procedure. *World Neurosurg*. 2018;111:175–180.
36. Khan D, Raza-Burton S, Baker P, Harper S, Beavis J, Desborough M, et al. Acquired haemophilia a treated with recombinant porcine factor VIII: a single centre UK experience. *Br J Haematol*. 2020;189:e130–e133.
37. Lak M, Sharifian RA, Karimi K, Mansouritorghabeh H. Acquired hemophilia A: clinical features, surgery and treatment of 34 cases, and experience of using recombinant factor VIIa. *Clin Appl Thromb*. 2010;16:294–300.
38. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10:169–173.
39. Shetty S, Bhawe M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2011;10:311–316.
40. Mannucci PM, Franchini M. Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. *Blood Transfus*. 2017;15:365–368.
41. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1463–467.
42. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007;13(5):451–461.
43. Mudra R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia a: case report and review of the literature. *Am J Hematol*. 1993;43(4):295–99.
44. Morrison AE, Ludlam CA. Acquired haemophilia and its management. *Br J Haematol*. 1995;89:231–236.
45. Pintado T, Taswell HF, Bowie EJW. Treatment of life threatening hemorrhage due to acquired factor VIII inhibitor. *Blood*. 1975;46(4):535–41.
46. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005;11:13–19.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ФЕЙБА®

Регистрационный номер: РК-ЛС-5№018682, РК-ЛС-5№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 BU. **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 (анамнестический 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 аминокапроновая 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 низкосолевой 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