



Опубликовано в журнале «Case Reports in Hematology».
Case Rep Hematol. 2022 Mar 22;2022:9494249.

ФЕЙБА
Антиингибиторный коагулянтный комплекс



СЛУЧАЙ ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ А У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19

Jorge D. Guerra (Отделение внутренней медицины, Медицинский центр Бэйлора Скотта и Уайта, Медицинский колледж Техасского университета, Темпл, Техас, США), Jasmine Gowarty, Jordan Buess, James Mason, Kathleen Halka (Отделение гематологии и медицинской онкологии, Медицинский центр Бэйлора Скотта и Уайта, Медицинский колледж Техасского университета, Темпл, Техас, США)



ВВЕДЕНИЕ

Приобретенный дефицит фактора свертывания крови VIII (FVIII), также известный как приобретенная гемофилия А (ПГА), является редким состоянием, которое влечет за собой опосредованное антителами (АТ) истощение FVIII, приводящее к спонтанным кровотечениям у пациентов без кровотечений в анамнезе [1, 2].

Традиционно ПГА встречается у пожилых пациентов или у молодых женщин в околородовом периоде [1]. Тенденции данных свидетельствуют о том, что примерно 50% случаев ПГА классифицируются как идиопатические, в то время как оставшаяся половина связана с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), злокачественными новообразованиями, инфекциями, приемом лекарств и некоторыми дерматологическими заболеваниями [2].

Если гемартроз классически ассоциируется с врожденной гемофилией А (ГА), то при ПГА наблюдается более высокая распространенность кровоизлияний в мягкие ткани, брюшную полость и забрюшинное пространство [3].

Кровотечение, связанное с ПГА, может быть тяжелым и опасным для жизни, как описано в этом случае ПГА *de novo*, возникшей на фоне недавно перенесенной инфекции SARS-CoV-2, вируса, вызывающего COVID-19 у людей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

74-летняя женщина поступила к нам из другого ЛПУ с массивной гематурией, начавшейся примерно через 4 недели после выздоровления после перенесенного COVID-19. В анамнезе – гипертония, фибромиалгия.

Компьютерная томография (КТ) не выявила признаков злокачественного новообразования.

Перед переводом в наше ЛПУ она прошла обследование у уролога, включавшее цистоскопию, которая выявила кровотечение из правого устья мочеточника, а также ретроградную пиелографию и уретероскопию, выявившие большой сгусток крови в правой почечной лоханке.

Дополнительно потребовалось гемостатическое лечение лазером по поводу кровотечения из почечных лоханок и установка мочеточниковых стентов.

Во время пребывания в предыдущем ЛПУ она получила 4 ЕД крови по поводу низкого гемоглобина (Hb) менее 7,0 г/дл. На момент поступления к нам уровни факторов крови были недоступны в течение нескольких дней (перед переводом к нам анализы провели в лаборатории другого ЛПУ и мы ждали результаты).

По прибытии к нам ее жизненные показатели были стабильными. Физикальное обследование выявило болезненность правого реберно-позвоночного угла при пальпации.

Лаборатория продемонстрировала нормоцитарную анемию с Hb 10,1 г/дл (N: 12–16 г/дл), повышенное количество лейкоцитов $14,1 \times 10^9/\text{л}$ (N: $4,8\text{--}10,8 \times 10^9/\text{л}$), нормальное количество тромбоцитов $351 \times 10^9/\text{л}$ (N: $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$), пролонгированное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 80,1 секунд (N: 25,1–36,5 секунд) и нормальное протромбиновое время (ПВ) 12,5 секунд (N: 12,2–15,3 секунд).

Дополнительные исследования выявили повышенный уровень креатинина 1,73 мг/дл (N: 0,50–1,30 мг/дл) у этой пациентки с ранее нормальной функцией почек.

Анализ мочи и посев мочи не выявили признаков инфекции. Она была обследована урологом с дополнительными процедурами, включая фульгурацию электродом зон кровотечения с установкой правого чрескожного нефростомического дренажа.

Впоследствии была проведена консультация специалиста по интервенционной радиологии (ИР), который выполнил почечную ангиографию с эмболизацией артериовенозной мальформации в правом верхнем полюсе вместе с спирализацией псевдоаневризмы нефростомического тракта.

Из-за продолжающегося кровотечения после решения этих анатомических и связанных с процедурой проблем была проведена консультация с гематологом/онкологом по подозрению на нарушение свертываемости крови.

В то же время стали доступны результаты лабораторных исследований из предыдущего ЛПУ, демонстрирующие уровень FVIII 3%. На основании этого результата и микс-теста, свидетельствующих о присутствии ингибитора FVIII, пациенту был эмпирически назначен обходной агент ингибитора FVIII (АКПК ФЕЙБА®) и преднизолон.

Повторные исследования, запрошенные гематологической службой, продемонстрировали активность FVIII на уровне 0% с присутствием ингибитора FVIII на уровне 48 Бетесда единиц (БЕ/мл), что подтвердило диагноз ПГА. Уровни остальных факторов были нормальными, без ингибиторов.

Были исследованы другие возможные причины ПГА – злокачественные заболевания, инфекции, прием лекарственных препаратов, и результаты, в конечном итоге, ничего не выявили.

Из-за продолжающегося кровотечения потребовалась эскалация лечения, включая новосэвен (rFVIIa), циклофосфамид и, в конечном итоге, однократную дозу ритуксимаба.

Гематурия почти разрешилась через 48 часов после введения ритуксимаба и полностью разрешилась через 72 часа, что позволило выписать пациентку из больницы с продолжением применения преднизолона и циклофосфамида в амбулаторных условиях и плановым лечением ритуксимабом еженедельно, чтобы завершить 4 инфузии.

Повторные анализы через неделю после выписки показали активность FVIII 18% при сниженном уровне ингибиторов 9,2 БЕ/мл. Циклофосфамид был прекращен в это время из-за нейтропении.

Лабораторные анализы через 2 недели после этого не выявили признаков ингибитора с активностью FVIII 43%.

После 2 дополнительных недель и завершения инфузий ритуксимаба уровень активности FVIII повысился до 71%, ингибитор больше не определялся, Hb составил 13,6 г/дл. Пациентка постепенно отказывалась от преднизолона в течение нескольких недель, и у нее не было рецидивов ПГА.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГА представляет собой редкую этиологию опасного для жизни кровотечения, опосредованного АТ, направленными против FVIII [1, 2]. Хотя предрасполагающее расстройство не выявляется примерно в половине случаев, осведомленность о сопутствующих состояниях может привести к более ранней диагностике у пациентов с кровотечением и сопутствующими диагнозами, связанными с ПГА [2].

Некоторые из этих установленных диагнозов, связанных с ПГА, включают вирусные заболевания, такие как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также различные АИЗ, такие как аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — более изученное аутоиммунное гематологическое заболевание [1, 5–7].

Несколько исследований продемонстрировали тесную взаимосвязь между АИГА и реакцией Т-хелперов 2 типа (Th2), в частности Т-хелперов 17 (Th17), и иммунной дисрегуляции регуляторной Т-клетки (Treg) [6]. Считается, что увеличение числа Th17 является одним из предикторов развития АИГА [6].

Другие исследования вирус-индуцированной иммунной дисрегуляции, особенно связанные с гриппом и SARS-CoV-2, продемонстрировали такой дисбаланс как в β -клетках, так и в активности супрессорных Т-клеток. Продолжающиеся исследовательские усилия предполагают, что тяжелые проявления COVID-19, а также связанные с ними осложнения могут приводить к этим нарушениям [8].

В обзоре Barcellini et al. обсуждаются аутоиммунные осложнения при гематологических новообразованиях, включая развитие ПГА, АИГА, иммунной тромбоцитопении (ИТП), системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА) и антифосфолипидного синдрома (АФС) [7].

Аутоиммунитет описывается как сложный процесс, связанный с генетическими факторами и факторами окружающей среды, а также с первичными иммунодефицитами, приводящими к притупленному, несбалансированному иммунному ответу. Пациенты с этой демографической группы имеют дополнительные компоненты иммуносупрессии, что еще больше усугубляет иммунную дисрегуляцию.

Дисбаланс Treg, связанный с дисрегуляцией микроРНК, является одним из таких компонентов иммунной дисрегуляции, которая, как считается, связана с развитием различных аутоиммунных состояний, таких как ПГА [7]. МикроРНК вирусного происхождения, установленные для ВЭБ, также участвуют в патогенезе аутоиммунитета.

Другие заслуживающие внимания механизмы, которые могут вызывать аутоиммунитет, включают молекулярную мимикрию, приводящую к активации Т- и В-лимфоцитов, клональности и дискордантности. Такие механизмы используются некоторыми вирусами, бактериями и паразитами [7].

Поиск литературы выявил 3 других случая ПГА, связанных с COVID-19. В первом случае речь шла о 83-летней пациентке, у которой через неделю после выздоровления от COVID-19 появились диффузные кровоподтеки. Лечение включало введение как преднизолона, так и ритуксимаба [9].

Второй случай был у 66-летнего мужчины, у которого была реактивация ПГА, вызвавшая гематому мягких тканей, которая была выявлена в 2020 году при поступлении по поводу пневмонии COVID-19. Ранее он лечился от ПГА в 2011 году (rVlla, преднизолом и циклофосфамидом 1 раз в неделю в общей сложности 4 недели, ремиссия была достигнута на 21-й день). При рецидиве ему проводилась такая же антигеморрагическая и иммуносупрессивная терапия (ИСТ) с ремиссией, достигнутой на 20-й день. Он дополнительно получал лопинавир-ритонавир и кислород для лечения пневмонии COVID-19 [2].

В третьем случае описан 65-летний мужчина с симптомами сильного подкожного кровотечения в руке, что привело к фасциотомии и протоколу переливания крови. Обследование выявило повышенный АЧТВ, сниженный уровень FVIII и повышенный уровень ингибитора FVIII. У него был повышенный уровень АТ к SARSCoV-2 при отрицательном ПЦР-тесте на SARS-CoV-2. Был сделан вывод, что новые данные пациента могли быть связаны с предыдущим бессимптомным течением COVID-19. Его лечили препаратом новосэвен, стрессовыми дозами стероидов (со снижением дозы), 4-недельным еженедельным курсом ритуксимаба с последующим снижением дозы циклофосфамида. Из-за персистенции повышенных уровней ингибиторов для контроля кровотечения пациенту также ввели 2 дозы АКПК ФЕЙБА®. Кровотечение прекратилось, и нормализация FVIII была зарегистрирована через 3 недели наблюдения [10].

Хотя патофизиология ПГА остается неясной, а связь с SARS-CoV-2 тем более, появляется все больше доказательств связи COVID-19 с гематологическими и негематологическими АИЗ, включая холодовую агглютининовую АИГА, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Гийена-Барре, и иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) [11–14]. Учитывая эти ассоциации, а также известные ассоциации других вирусных инфекций с ПГА, целесообразно рассматривать ПГА, связанную с COVID-19, у пациентов с кровотечением, возникающим на фоне недавно перенесенной или текущей инфекции SARS-CoV-2.

ВЫВОДЫ

Несколько нам известно, это 3 зарегистрированный в литературе случай ПГА de novo, связанный с инфекцией SARS-CoV-2, и 1 зарегистрированный случай спонтанного урологического кровотечения из-за ПГА. Эта взаимосвязь была установлена с учетом отсутствия в анамнезе спонтанных кровотечений, АИЗ, злокачественных новообразований или других возбудителей и инфекций, а также известного нарушения регуляции системы гемостаза SARS-CoV-2 [15].

В связи с серьезностью и опасным для жизни характером этого заболевания необходимо поддерживать высокую степень подозрения на ПГА у пациентов с необъяснимым или усиливающимся кровотечением после контакта с SARS-CoV-2.

ССЫЛКА НА ЛИТЕРАТУРУ

- [1] P. Knoebl, P. Marco, F. Baudo et al., “Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2),” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 10, no. 4, pp. 622–631, 2012.
- [2] M. Franchini, C. Glingani, G. De Donno et al., “The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection,” *American Journal of Hematology*, vol. 95, no. 8, 2020.
- [3] R. Kruse-Jarres, C. L. Kempton, F. Baudo et al., “Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance,” *American Journal of Hematology*, vol. 92, no. 7, pp. 695–705, 2017.
- [4] Covid-19 Treatment Guidelines Panel, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, National Institutes of Health, 2021, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [5] Y. Mizukawa and T. Shiohara, “Virus-induced immune dysregulation as a triggering factor for the development of drug rashes and autoimmune diseases: with emphasis on EB virus, human herpesvirus 6 and hepatitis C virus,” *Journal of Dermatological Science*, vol. 22, no. 3, pp. 169–180, 2000.
- [6] S. S. Michalak, A. Olewicz-Gawlik, J. Rupa-Matysek, E. Wolny-Rokicka, E. Nowakowska, and L. Gil, “Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives,” *Immunity & Ageing*, vol. 17, no. 1, p. 38, 2020.
- [7] W. Barcellini, J. A. Giannotta, and B. Fattizzo, “Autoimmune complications in hematologic neoplasms,” *Cancers*, vol. 13, no. 7, Article ID 1532, 2021.
- [8] S. Tahaghoghi-Hajghorbani, P. Zafari, E. Masoumi et al., “The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis,” *Virus Research*, vol. 290, Article ID 198197, 2020.
- [9] G. M. Olsen, H. M. Rinder, and C. A. Tormey, “De novo acquired hemophilia as an immune dysregulation phenomenon following SARS-CoV-2 infection,” *Transfusion*, vol. 61, no. 3, pp. 989–991, 2021.
- [10] K. Y. Wang, P. Shah, D. T. Roarke, and S. A. Shakil, “Severe acquired haemophilia associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection,” *BMJ Case Reports*, vol. 14, no. 7, Article ID e242884, 2021.
- [11] E. Zagorski, T. Pawar, S. Rahimian, and D. Forman, “Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19),” *British Journal of Haematology*, vol. 190, no. 4, pp. e183–e184, 2020.
- [12] N. Albiol, R. Awol, and R. Martino, “Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID19,” *Annals of Hematology*, vol. 99, no. 7, pp. 1673–1674, 2020.
- [13] S. Abu-Rumeileh, A. Abdelhak, M. Foschi, H. Tumani, and M. Otto, “Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases,” *Journal of Neurology*, vol. 268, no. 4, pp. 1133–1170, 2020.
- [14] A.-A. Zulfiqar, N. Lorenzo-Villalba, P. Hassler, and E. Andres, “Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid19,” *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 18, p. e43, 2020.
- [15] E. Terpos, I. Ntanasis-Stathopoulos, I. Elalamy et al., “Hematological findings and complications of COVID-19,” *American Journal of Hematology*, vol. 95, pp. 834–847, 2020.

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 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 низкосолевогой 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