

Краткое сообщение

УДК 616.411-003.972

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-1-164-166>

Клинический случай приобретенной ингибиторной формы гемофилии А у пожилого пациента

Алсу Фердинантовна Молостцова¹✉, Лилия Михайловна Салимова^{1,2}

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия

Аннотация. Образование циркулирующих аутоантител, способных ингибировать факторы свертывающей системы крови, сопровождается возникновением спонтанных и/или посттравматических кровотечений у больных без предшествующих нарушений системы гемостаза в анамнезе. Одной из причин развития таких состояний является приобретенная гемофилия. **Цель исследования:** выявление механизмов развития приобретенной ингибиторной формы гемофилии А у пожилых пациентов на примере собственного клинического наблюдения. **Материалы и методы.** Разбор клинического случая и анализ актуальной научной литературы. **Результаты:** представленный клинический случай позволил изучить патогенез, принципы диагностики и лечения приобретенной коагулопатии. **Выводы.** Знание о механизмах развития, особенностях течения приобретенной ингибиторной формы гемофилии А должно помочь клиницисту в ранней диагностике данной коагулопатии и, как следствие, своевременном начале лечения, направленном на сохранение жизни пациента.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, фактор свертывания VIII, эрадикация ингибитора, геморрагический синдром

Short communications

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-1-164-166>

Clinical case of acquired inhibitory form of hemophilia a in an elderly patient

Alsu F. Molostvova¹✉, Liliya M. Salimova^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² City Clinical Hospital No. 16, Kazan, Russia

Abstract. The formation of circulating autoantibodies capable of inhibiting factors of the blood coagulation system is accompanied by the occurrence of spontaneous and/or post-traumatic bleeding in patients without a history of previous disorders of the hemostatic system. One of the reasons for the development of such conditions is acquired hemophilia. Aim: Identification of the mechanisms of development of the acquired inhibitory form of hemophilia A in elderly patients using the example of our own clinical observation. Material and methods: Analysis of a clinical case and analysis of current scientific literature. Results: The presented clinical case allowed us to study the pathogenesis, principles of diagnosis and treatment of acquired coagulopathy. Conclusions: Knowledge about the development mechanisms and features of the course of the acquired inhibitory form of hemophilia A should help the clinician in the early diagnosis of this coagulopathy and, as a consequence, the timely initiation of treatment aimed at preserving the patient's life.

Keywords: hemophilia, inhibitor, coagulation factor VIII, inhibitor eradication, hemorrhagic syndrome

Появление в поле зрения клинициста пожилых пациентов с геморрагическим синдромом ставит перед врачом сложные задачи по выяснению потенциальных причин и тактике их введения. Помимо ятрогенной причины гипокоагуляции из-за приема антикоагулянтов и антиагрегантов по причине хронических заболеваний, не следует забывать о редких геморрагических диатезах, которые могут быть у лиц этой возрастной группы. Одним из таких заболеваний является приобретенная гемофилия, клинические проявления которой возникают неожиданно и требуют срочных диагностических и лечебных мер.

Приобретенная гемофилия А (ПГА) – это редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления ингибитора фактора VIII со спонтанными и/или посттравматическими кровотечениями, нередко жизнеугрожающими, у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза [1]. Частота диагностики ПГА от 0,2 до 1 на миллион населения в год. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты до 2 на миллион населения в год, которую связывают с большей информированностью медицинских

© Молостцова А.Ф., Салимова Л.М., 2025

© Molostvova A.F., Salimova L.M., 2025

работников о существовании этой патологии и улучшением ее диагностики [2]. Сложность диагностики и, как следствие, несвоевременные и неадекватные терапевтические меры при жизнеугрожающих кровотечениях (внутричерепных, легочных, желудочно-кишечных) являются причиной высокой летальности (22 %) пациентов с ПГА, особенно в течение первых 2 недель от дебюта заболевания [3].

Критериями для постановки диагноза ингибиторной формы приобретенной гемофилии является повышение титра ингибитора $\geq 0,6$ Бетезда единиц /мл (БЕ/мл). Различают формы ингибиторной гемофилии с низким (< 5 БЕ/мл (низкорезагирующим) титром ингибитора и высоким (высокорезагирующим) титром ингибитора, то есть ≥ 5 БЕ/мл [4].

Особенности клинических проявлений у этих пациентов – преобладание кровоизлияний в подкожную клетчатку, мышцы, забрюшинное пространство (гематомы), в слизистые оболочки – носовые, желудочно-кишечные, мочевой системы. Нередко развиваются внутрибрюшные кровотечения и кровоизлияния в головной мозг; атипичные для больных с наследственной гемофилией гемартрозы возникают очень редко [5, 6].

Причины развития ПГА многообразны. Так, согласно проведенному в 2012 г. регистру EACH2, у 11,8 % больных были обнаружены опухолевые заболевания, у 2,6 % – моноклональная гаммапатия неясного генеза, у 11,6 % – аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром и др.), у 8,4 % – ингибиторная гемофилия была ассоциирована с беременностью, у 5,3 % – с приемом лекарственных препаратов, у 3,8 % – с инфекцией, у 1,4 % – с кожными заболеваниями, у 8,2 % – с другими заболеваниями, у 51,9 % больных не удалось установить заболевание, которое привело к выработке антител FVIII [7].

Принципы терапии. Помимо лечения геморрагического синдрома, у больных с ингибиторной формой ПГА должна проводиться эрадикация FVIII. В качестве первой линии терапии для этого применяют глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) [8]. Согласно данным регистра EACH2, полное удаление ингибитора FVIII при терапии только ГКС было достигнуто у 58 % пациентов, среднее время до эрадикации ингибитора составило 34 дня, однако у 18 % больных позже развились рецидивы, это означает, что стабильная ремиссия при терапии только ГКС была только у 48 % больных. Добавление к ГКС циклофосфида позволяет увеличить частоту достижения ремиссии до 60–80 % и уменьшить до 12 % частоту рецидивов [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление патогенетических механизмов развития коагулопатии у пожилых пациентов на примере собственного клинического наблюдения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье представлен клинический случай приобретенной тяжелой ингибиторной формы гемофилии А у пожилого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В марте 2022 г. пациент 3., 1961 года рождения, отметил появление спонтанных межмышечных гематом на теле, наиболее выраженных на верхних и нижних конечностях, а также на поверхности спины. Обратился в приемно-диагностическое отделение одного из стационаров города с жалобами на боли в подколенной области. Острая хирургическая патология исключена. В связи с удлинением АЧТВ в коагулограмме до 107 с пациент был направлен на консультацию гематолога.

В дальнейшем у пациента появился выраженный болевой синдром в горле, в связи с появлением гематом гортаноглотки справа, гематомы полости рта, боковой поверхности шеи справа и подбородочной области; госпитализирован в отоларингологическое отделение. Далее переведен в гематологическое отделение.

Общий анализ крови: гемоглобин 102 г/л; эритроциты $3,68 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,73 \times 10^9/л$, тромбоциты $177 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула без особенностей.

Коагулограмма: АЧТВ 126 секунд, остальные показатели в норме. Фактор IX –68,3 % (70–120 %) фактор VIII менее 6 %, титр ингибитора к фактору VIII –14,2 БЕ. Пациенту назначено введение эптакога альфа внутривенно.

В конце 2022 г. пациент консультирован гематологом «Городского центра по лечению гемофилии» города Санкт Петербурга. Выставлен диагноз: Гемофилия А, тяжелая ингибиторная форма. Титр ингибитора к фактору VIII –14,2 БЕ. Рекомендовано проведение профилактики Антиингибиторным коагулянтным комплексом из расчета 50 ед./кг три раза в неделю и отмена заместительной терапии фактором свертывания VIII. На одно введение – 4 000 ед., в неделю – 48 000 ед., годовая потребность 576 000 ед.

Из анамнеза также известно, что пациент страдает язвенным колитом с 2005 г., был назначен месалазин, которые он принимал только при редких обострениях. С октября 2022 г. наблюдается учащение стула с выраженным болевым синдромом, гастроэнтерологом рекомендован постоянный прием месалазина в дозе 3 г/сут., отмечалась положительная динамика, но через месяц повторное учащение стула; рекомендован дополнительно прием преднизолона 50 мг в сутки. В дальнейшем доза преднизолона снижалась вплоть до полной отмены. Рекомендовано продолжить прием месалазина 3 г/сут.

Коагулограмма от ноября 2023 г.: АЧТВ 34 с, все показатели в норме. Рекомендовано отменить профилактическое введение Антиингибиторного коагулянтного комплекса. При контрольном осмотре гематологом пациент жалоб на кровотечения и кровоизлияния не предъявляет. Состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые. В коагулограмме от июля 2024 г.: АЧТВ 38 секунды, все показатели в норме.

Можно предположить, что причиной появления ингибиторов к фактору свертывания VIII у данного пациента стал дефект в иммунной системе, возникший вследствие хронического неконтролируемого воспаления в толстом кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание особенностей течения ПГА должно помочь клиницисту при дифференциально-диагностическом поиске причин геморрагического синдрома у пациентов без отягощенного по кровотечениям анамнеза. Обнаружение высоких значений АЧТВ в коагулограмме должно нацелить врача на определение уровня факторов свертывания и, при необходимости, ингибиторов. Своевременное начало специфического лечения предупреждает развитие жизнеугрожающих геморрагических осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю. и др. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество. 2018. 47 с.
2. Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулуток Е.М. и др. Приобретенная гемофилия А у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология*. 2015;21:16–24.
3. Tiede A., Collins P., Knoebl P. et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791–801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771.
4. Суренков А.А., Орел Е.Б., Зозуля Н.И. и др. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии – приобретенной гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):535–550. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550.
5. Wootla B., Mahendra A., Dimitrov J. et al. Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters*. 2009;583(15):2565–2572.
6. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р. и др. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):282–294. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
7. Knoebl P., Marco P., Baudo F. et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(4):622–31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
8. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A. et al. Acquired haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2020;12(1):e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

А.Ф. Молостова – ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; alsuvesna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6996-9985>

Л.М. Салимова – ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; врач-гематолог гематологического отделения, Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия; calimova.lili@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4186-6049>

Статья поступила в редакцию 20.11.2024; одобрена после рецензирования 10.02.2025; принята к публикации 21.02.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A.F. Molostova – Assistant Professor of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; alsuvesna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6996-9985>

L.M. Salimova – Assistant of the Department of Internal Diseases, Kazan State Medical University; Hematologist of the Hematology Department, City Clinical Hospital No. 16, Kazan, Russia; calimova.lili@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4186-6049>

The article was submitted 20.11.2024; approved after reviewing 10.02.2025; accepted for publication 21.02.2025.

9. Collins P., Baudo F., Knoebl P. et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47–55. doi: 10.1182/blood-2012-02-409185.

REFERENCES

1. Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu. et al. Hemophilia. Clinical guidelines. National Hematology Society. 2018. 47 p. (In Russ.).
2. N.V. Prasolov, A.Yu. Bulanov, E.M. Shulutko et al. Acquired hemophilia A in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2015;21:16–24. (In Russ.).
3. Tiede A., Collins P., Knoebl P. et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791–801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771.
4. Surenkov A.A., Orel E.B., Zozulya N.I., Dvirnyk V.N. Features of clinical and laboratory diagnosis of rare coagulopathy – acquired hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(4):535–550. (In Russ.) doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550.
5. Wootla B., Mahendra A., Dimitrov J. et al. Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters*. 2009;583(15):2565–2572.
6. Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R. et al. Treatment tactics for a patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and the inhibitor eradication. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(2):282–294. (In Russ.) doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
7. Knoebl P., Marco P., Baudo F. et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(4):622–31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
8. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A. et al. Acquired haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2020;12(1):e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045.
9. Collins P., Baudo F., Knoebl P. et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47–55. doi: 10.1182/blood-2012-02-409185.