

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ России

Приобретенная гемофилия в акушерстве и гинекологии

*Е.М.Шулутко, К.В.Яцков, Е.Б.Орел,
Н.И.Зозуля, И.А.Тенцова*

VI Всероссийский образовательный форум «Теория и практика
анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»
Владивосток, 28 февраля – 1 марта 2014 года

Определение

- Приобретенная гемофилия А – это остро развившееся патологическое состояние, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления ингибитора фактора VIII, спонтанными и/или посттравматическими кровотечениями, нередко жизнеугрожающими, у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза.

Патогенез

- Аутоантитела к фактору VIII: сочетание поликлональных иммуноглобулинов IgG1 и IgG4, блокирующих участки A2, A3 и C2 доменов белка FVIII.
- Нарушается связь FVIII с FWB, взаимодействие с фосфолипидами, FIX и FX.
- В отличие от аллоантител при гемофилии A, нет линейной зависимости между концентрацией ингибитора и степенью подавления активности FVIII.

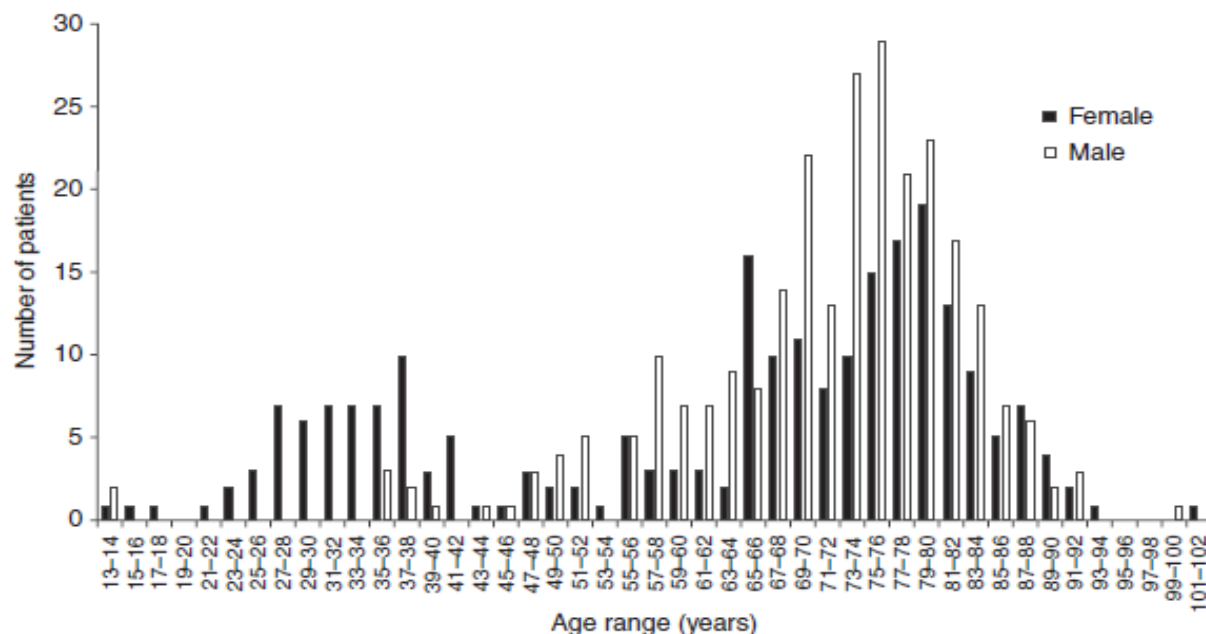
Эпидемиология

- Заболеваемость 1-4 случая на 1 млн. населения в год.
- Распространенность не зависит от пола.
- 65% больных старше 60 лет.
- Летальность от геморрагических осложнений 7 - 21%.
- Предрасполагающие состояния:
 - Беременность – 10-20%
 - Иммунные нарушения: СКВ, ревматоидный артрит, герпетический дерматит и т.п. – 20%
 - Злокачественные опухоли – 15%
 - Отсутствие фоновых заболеваний – 50%.

Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)

P. KNOEBL,* P. MARCO,† F. BAUDO,‡ P. COLLINS,§ A. HUTH-KÜHNE,¶ L. NEMES,**
F. PELLEGRINI,†† L. TENGBORN,‡‡ and H. LÉVESQUE,§§ ON BEHALF OF THE EACH2 REGISTRY
CONTRIBUTORS¹

J Thromb Haemost 2012; 10: 622–31.



Клиническая картина

- Меноррагии;
- Обширные подкожные гематомы;
- Межмышечные и субфасциальные гематомы с футлярным синдромом;
- Желудочно-кишечные кровотечения;
- Носовые кровотечения;
- Внутричерепные гематомы;
- Травматические и послеоперационные кровотечения.



Геморрагический
синдром у пациентки
с послеродовой
приобретенной
гемофилией А

Наблюдение ГНЦ



Диагностика

- В коагулологических тестах: избирательное удлинение АЧТВ, при нормальных показателях ПВ, ТВ, ФГ и отсутствии волчаночного антикоагулянта.
- Снижение активности FVIII.
- Выявление ингибитора FVIII и определение его титра методом Бетезда (1 BU – количество антител, способное на 50% снизить активность FVIII в нормальной плазме при 2-х часовой инкубации её с плазмой пациента при 37 градусах).

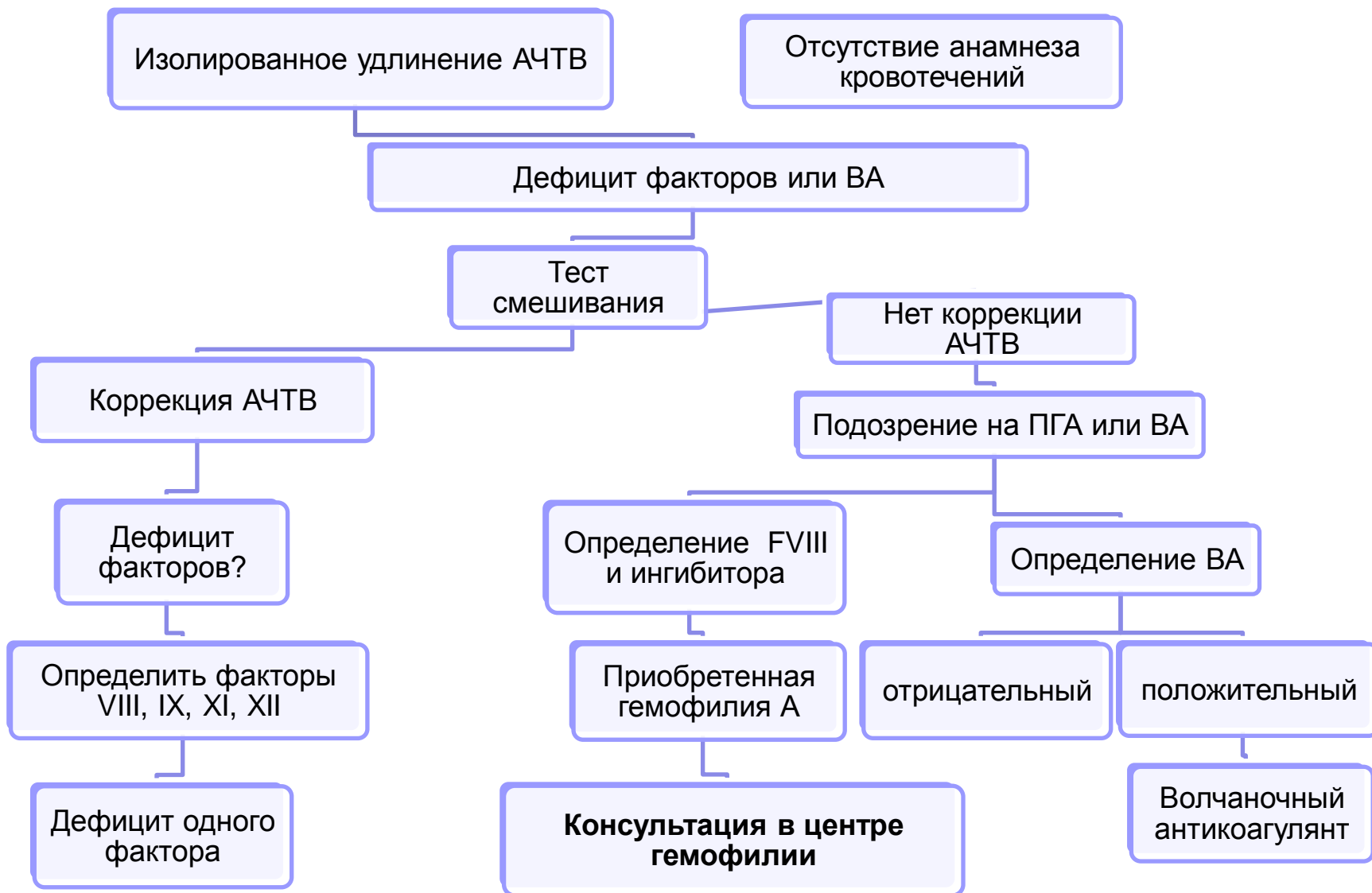
Aryeh Shander
Christopher E. Walsh
Caroline Cromwell

Acquired hemophilia: a rare but life-threatening potential cause of bleeding in the intensive care unit

Published online: 31 May 2011

Состояние	Тр	АЧТВ	ПВ	ФГ	ПДФ	Д-димер	ТВ
ДВС	↓	↑	↑	↓	+	+	↑
Печеночная недостаточность	↓ Н	↑	↑	↓ Н	-	-	↑
Дефицит витамина К	Н	Н ↑	↑		-	-	Н
Приобретенная гемофилия	Н	↑	Н	Н	-	-	Н
Эффект гепарина	Н	↑	Н	Н	-	-	↑
Нарушение функции тромбоцитов	Н	Н	Н	Н	-	-	Н

Алгоритм ведения пациента при подозрении на ПГ



Послеродовая приобретенная гемофилия А составляет от 7 до 21 % от общего числа случаев

Авторы	Источник	N
Rosenthal N, et al	In: Anniversary Volume for R.T. Frank. St Louis, Mosby; (1937)	1
Green D, Lechner K	Thromb Hemost 45:200-203 (1981)	15
Hauser I, et al	Thromb Hemost 73:1-5 (1995)	51
Solymoss S	Am J Hematol 59: 1–4 (1998)	14
Michiels, J.J.	Thromb Hemost 6:82–86 (2000)	40
Baudo F, de Cataldo F	Br J Obstet Gynaecol 110:311-314 (2003)	20
Delgado J, et al	Br J Haematol 121:21-35 (2003)	34

- Сроки появления ингибитора (n=40):
 - в период беременности – 1;
 - сразу после родоразрешения – 8;
 - через несколько недель после родов – 4;
 - через 1-4 месяца после родов – 18;
 - через 4-12 месяцев после родов – 9.
(медиана – 60 дней)
- Гипотеза: во время родов происходит сенсбилизация матери фетальным FVIII???
- Два типа ингибитора:
 - I тип – высокий инактивирующий потенциал;
 - II тип – низкий инактивирующий потенциал
(медиана 20 BU);

Michiels, J.J. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, (2000) 6, 82–86

Исходы

- Повторные кровотечения различной интенсивности и локализации – 80 эпизодов у 14 пациенток.
- Летальность от 3 до 10% от кровотечений.
- В 60% - спонтанное исчезновение ингибитора на сроках от нескольких месяцев (при < 5 BU) до 10 и более лет (при > 5 BU); медиана – 30 месяцев.

Solymoss, S. (1998) Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *American Journal of Hematology*, 59, 1–4.

Delgado J, et al (2003), Acquired hemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 121:21-35

Franchini M, et al (2005) Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol*, 80, 55-63

Трансплацентарное проникновение антител причина ПГА у новорожденных

Авторы	Пол	Возраст (дней)	Беременность	Симптомы	Ингибитор (BU)	Лечение	Длительность
Frick PG, 1953	М	0	2-я	нет	нет данных	Нет	3 месяца
Broxson EH, 1987	М	0	2-я	нет	2	Нет	1 неделя
Vicente V, 1987	М	0	2-я	нет	150	Нет	3 месяца
Ries M, 1995	М	5	1-я	Внутричерепная гематома	5,2	hFVIII IVIG	5 недель
Lulla RR, 2010	Ж	12	1-я	Носовое кровотечение рвота кровью	34	hFVIII rFVIIa	3 месяца

Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry

L Tengborn,^a F Baudo,^b A Huth-Kühne,^c P Knoebl,^d H Lévesque,^e P Marco,^f F Pellegrini,^g L Nemes,^{h,*} P Collins,^{i,*} on behalf of the EACH2 registry contributors†

Accepted 4 July 2012. Published Online 20 August 2012.

- Из общего числа случаев ПГА – 501, послеродовая ПГА – 42 (8,4%).
- Средний уровень VIII фактора – 2,5 (от 0 до 25) МЕ/дл.
- Средний титр ингибитора – 7,8 (от 0,7 до 348) БЕ/мл.
- Появление ингибитора до родов у 8 женщин.
- У 2 новорожденных геморрагические осложнения.
- Средний интервал от родов до диагноза ПГА – 89 (от 21 до 120) дней.

Международные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с приобретенной гемофилией А (2009 год)

Decision Making and Problem Solving


International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A

Angela Huth-Kühne,¹ Francesco Baudo,² Peter Collins,³ Jørgen Ingerslev,⁴ Craig M. Kessler,⁵ Hervé Lévesque,⁶ Maria Eva Mingot Castellano,⁷ Midori Shima,⁸ and Jean St-Louis⁹

¹SRH Kurpfalzkrankenhaus Heidelberg gGmbH and Hemophilia Center, Heidelberg, Germany; ²Thrombosis and Hemostasis Unit, Niguarda Hospital, Milan, Italy; ³Arthur Bloom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁴Center for Hemophilia and Thrombosis, Skejby University Hospital, Department of Clinical Biochemistry, Aarhus, Denmark; ⁵Georgetown University Hospital, Lombardi Cancer Center, Division of Hematology/Oncology, Washington, DC, USA; ⁶Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen-Boisguillaume, Rouen, France; ⁷Regional University Hospital Carlos Haya, Division of Hematology, Málaga, Spain; ⁸Department of Pediatrics, Nara Medical University, Nara, Japan, and ⁹Hématologie-Oncologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, Canada

ABSTRACT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder characterized by autoantibodies directed against circulating coagulation factor (F) VIII. Typically, patients with no prior history of a bleeding disorder present with spontaneous bleeding and an isolated prolonged aPTT. AHA may, however, present without any bleeding symptoms, therefore an isolated prolonged aPTT should always be investigated further irrespective of the clinical findings. Control of acute bleeding is the first priority, and we recommend first-line therapy with bypassing agents such as recombinant activated FVII or activated prothrombin complex concentrate. Once the diagnosis has been achieved, immediate autoantibody eradication to reduce subsequent bleeding risk should be performed. We recommend initial treatment with corticosteroids or combination therapy with corticosteroids and cyclophosphamide and suggest second-line therapy with rituximab if first-line therapy fails or is contraindicated. In contrast to congenital hemophilia, no comparative studies exist to support treatment recommendations for patients with AHA, therefore treatment guidance must rely on the expertise and clinical experience of specialists in the field. The aim of this document is to provide a set of international practice guidelines based on our collective clinical experience in treating patients with AHA and contribute to improved care for this patient group.



Collins *et al.* *BMC Research Notes* 2010, **3:161**
Consensus recommendations for the diagnosis
and treatment of acquired hemophilia A

<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/161>

Diagnosis, laboratory aspects and management
of acquired hemophilia A

Vincenzo Toschi • *Francesco Baudo*

Intern Emerg Med

DOI 10.1007/s11739-010-0380-y

Лечение

- Остановка кровотечения:
 - Гемостатические средства.
 - Хирургические методы;
- Удаление ингибитора:
 - Методы эфферентной терапии;
 - Иммуносупрессивная терапия.
- Синдромная терапия.
- Лечение сопутствующих заболеваний.

Стратегия остановки кровотечения у больных приобретенной гемофилией А

- Терапия I линии (шунтирующие препараты):
 - rFVIIa (НовоСэвен, Коагил)
 - Активированный КПК (FEIBA)
- Шунтирующие препараты не доступны:
 - Человеческий FVIII
 - Десмопрессин
- Терапия I линии не эффективна:
 - Иммуносорбция и/или плазмаферез

Остановка кровотечения

- Рекомбинантный FVIIa (НовоСэвен, Коагил) 60-120 мкг/кг каждые 2-3 часа до достижения гемостаза, далее через 4, 6, 12 часов.
- Активированный концентрат протромбинового комплекса «FEIBA» 50-100 МЕ/кг 2-3 раза в сутки (max - 200 ЕД/кг в сутки).
- Концентрат FVIII 100-200 МЕ/кг при титре ингибитора < 5 BU.
- Транексамовая кислота 10 мг/кг внутривенно или 20-25 мг/кг внутрь 3-4 раза в день.
- Десмопрессин 0,3 мкг/кг в/в или 300 мкг интраназально с интервалом 8, 12, 24 часа.

Сочетанные методы лечения

- Плазмаферез или иммуносорбция при титре ингибитора >10 BU с последующим введением шунтирующих препаратов или концентрата FVIII 100-200 ME/кг.
- FEIBA 50-75 ЕД/кг каждые 12 часов и rFVIIa 90 мкг/кг каждые 12 часов с 6-ти часовыми интервалами между введениями каждого из препаратов (контроль ТЭГ и D-димер).

G.G.Miranda et al. Haemophilia (2008), 1-3.

Стратегия эрадикации ингибитора у больных приобретенной гемофилией А

- **Терапия I линии:**
 - Кортикостероиды (60-70% ремиссий)
 - Кортикостероиды + циклофосфамид (70-80% ремиссий)
- **Терапия II линии:**
 - Ритуксимаб (79% ремиссий)
- **Альтернативное лечение:**
 - Азатиоприн, винкристин, микофенолат, циклоспорин
- **Не рекомендуется:**
 - Внутривенный иммуноглобулин (10% ремиссий только при низком титре *ингибитора*)

Иммуносупрессивная терапия

- Преднизолон 1 мг/кг внутрь ежедневно в течение 6-ти недель.
- Циклофосфамид 10 мг/кг в/в в течение 2-х дней затем 1,5-2 мг/кг внутрь последующие 8 дней или 1,5-2 мг/кг внутрь ежедневно в течение 3-4 месяцев.
- Ритуксимаб (Мабтера) 375 мг/кв.м в/в 1 раз в неделю в течение 4 недель.
- Циклоспорин 5 мг/кг в день внутрь в 2 приема.
- Человеческий внутривенный иммуноглобулин 2 г/кг x 2 дня или 0,4-0,5 г/кг x 5 дней.

Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry

L Tengborn,^a F Baudo,^b A Huth-Kühne,^c P Knoebl,^d H Lévesque,^e P Marco,^f F Pellegrini,^g L Nemes,^{h,*} P Collins,^{i,*} on behalf of the EACH2 registry contributors†

Accepted 4 July 2012. Published Online 20 August 2012.

Кровотечение остановлено шунтирующими препаратами в 94% случаев.

Ремиссия после иммуносупрессивной терапии I линии в 74% случаев.

Случаев смерти не было.

Международные рекомендации по диагностике и лечению больных ПГА

■ Диагностика:

- Проводится при сочетании массивных или повторяющихся кровотечений с избирательным удлинением АЧТВ.
- При подозрении или выявлении ПГА – **направление в гемофильный центр.**

■ Лечение кровотечений:

- При активном кровотечении лечение проводится независимо от титра ингибитора и уровня FVIII.

■ Профилактика:

- Назначение шунтирующих препаратов перед инвазивными процедурами.

Международные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с приобретенной гемофилией А

- Контроль показателей гемостаза – АЧТВ и FVIII:
 - Первые 6 месяцев – ежемесячно.
 - В течение года – каждые 2-3 месяца.
 - Второй год и далее – каждые 6 месяцев.
- После исчезновения ингибитора больным ПГА рекомендуется проведение профилактики тромбозов, особенно при значительном повышении уровня FVIII:C.

Больная М., 21 года

- Анамнез: Срочные нормальные роды без осложнений. На 9-е сутки кровотечение из половых путей. *Abrasio cavi uteri* – остатки плацентарной ткани.
- В течение месяца рецидивы кровотечения, 5 гистероскопий с выскабливанием полости матки, лапароскопическая перевязка внутренних подвздошных артерий, релапароскопия по поводу внутрибрюшного кровотечения.
- Гемостаз: СЗП, трансамин, НовоСэвен 4,8 мг x 2 раза (временный эффект).

Больная М., 21 года

- АЧТВ 63 сек, ПИ 108%, ФГ 3,2%, АТ-III 113%, РФМК отр, D-димер 174 мкг/л, число и функция Тр-N.
- Переведена из акушерской клиники в ОАР ГНЦ с диагнозом: 31 сутки после самопроизвольных родов. Состояние после многократных хирургических вмешательств. Послеродовый эндометрит. Постгеморрагическая анемия. ДВС-синдром. Выраженная гипокоагуляция.
- При обследовании: FVIII 1%, ингибитор 2BU.

Лечение и результаты

- rFVIIa 7,2 мг (100мкг/кг) и 4,8 мг через 2 часа – кровотечение остановлено; рецидив кровотечения через 2 суток – 4,8 мг однократно.
- Транэксамовая кислота.
- Антибиотики.
- Лечение анемии.
- Иммуносупрессивная терапия не проводилась в связи с метрэндометритом, низким титром ингибитора и высокой вероятностью спонтанной ремиссии.

Динамика титра ингибитора

- Больная направлена на лечение по месту жительства на 25-е сутки без геморрагического синдрома. АЧТВ 100 сек, FVIII 0,8%, ингибитор 4BE.
- Через 4 месяца: геморрагического синдрома нет, АЧТВ 56 сек, FVIII 5%, ингибитор 0,8BU.
- Через 8 месяцев: АЧТВ 45 сек, FVIII 20%, ингибитор не определяется.

ФГБУ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ
ЛАБОРАТОРИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КОАГУЛОЛОГИИ 013
125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4, тел.: 8(495)613-26-81

Коагулограмма (Васильев С.А.) от 25.04.12

Ф.И.О пациента: **Васильева Мария Вячеславовна**

Возраст:

Направил врач: Антонова И.А. (КОАР с выездной бригадой)

Показатель 25.04.12	Значение	Норма	Примечание
АЧТВ (сек)	87	32 - 37	
По Квику Протромбинов. индекс (%)	218	70 - 130	
Тромбиновое время (сек)	17	12 - 19	
Фибриноген (г/л)	2.4	1.8 - 3.5	
Антитромбин III (%)	74	75 - 125	
XIIaЗавис.фибринолиз (мин)	50	4 - 12	
Фактор VIII (%)	1.6	70.0 - 150.0	
Ингибитор Ф VIII (БЕ)	20	0 - 0	
Фактор Виллебранда (%)	200	50 - 150	
Агрег.тромбоцитов с АДФ (%)	88	50 - 70	
Агрег.тромб. с ристомидином (%)	90	55 - 80	
Агрег.тромбоцитов с коллагеном (%)	72	50 - 80	
МНО	0.63	0.85 - 1.15	

Тест на тромбодинамику 25.04.2012 15:50:04

Пациент: Васильева М. В., **возраст:** 24, **номер истории болезни:** 1298

Лечащий врач: Антонова И.А. **отделение:** КОАР

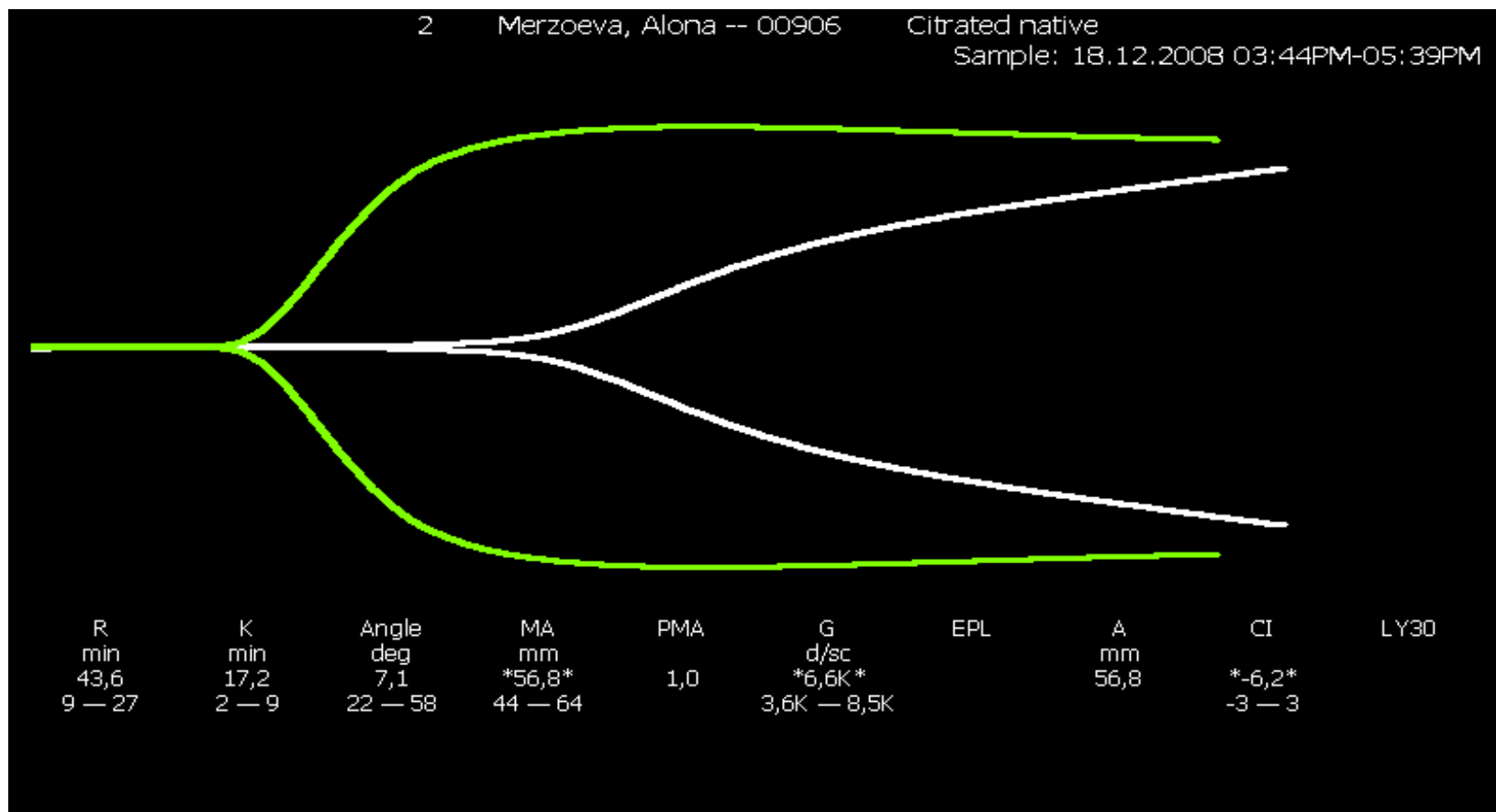
Диагноз:

Назначения препаратов: новосэвен 240 КЕД в сут.

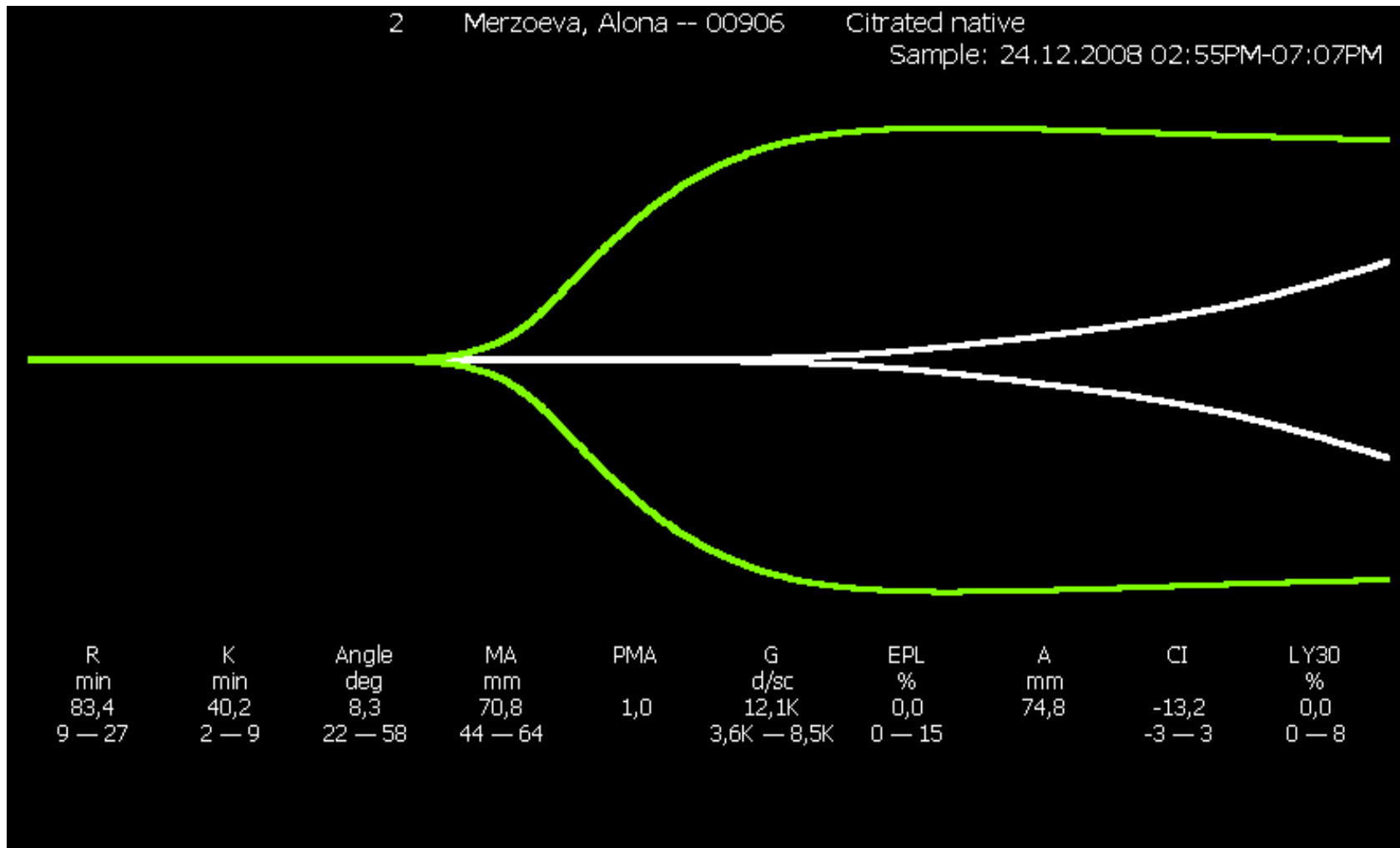
Параметры роста сгустка:

параметр	показания пациента	норма
Задержка роста сгустка, мин	0.6	0.4-0.8
Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	42	39-51
Стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	28	22-28
Размер сгустка на 30 мин, мкм	951,34	
Плотность сгустка, усл.ед.	15719	

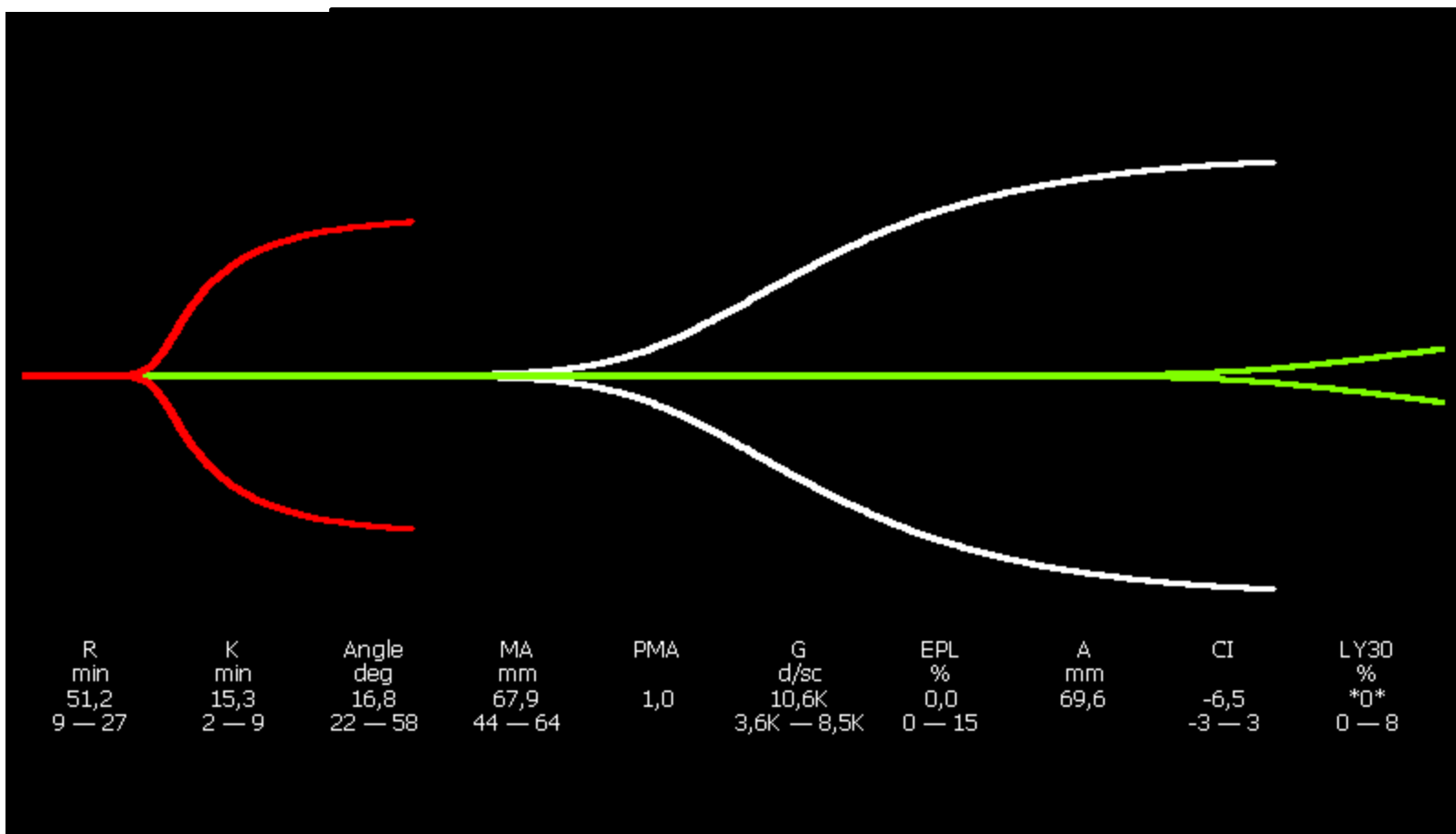
ТЭГ до и после введения 7,2 мг rFVIIa



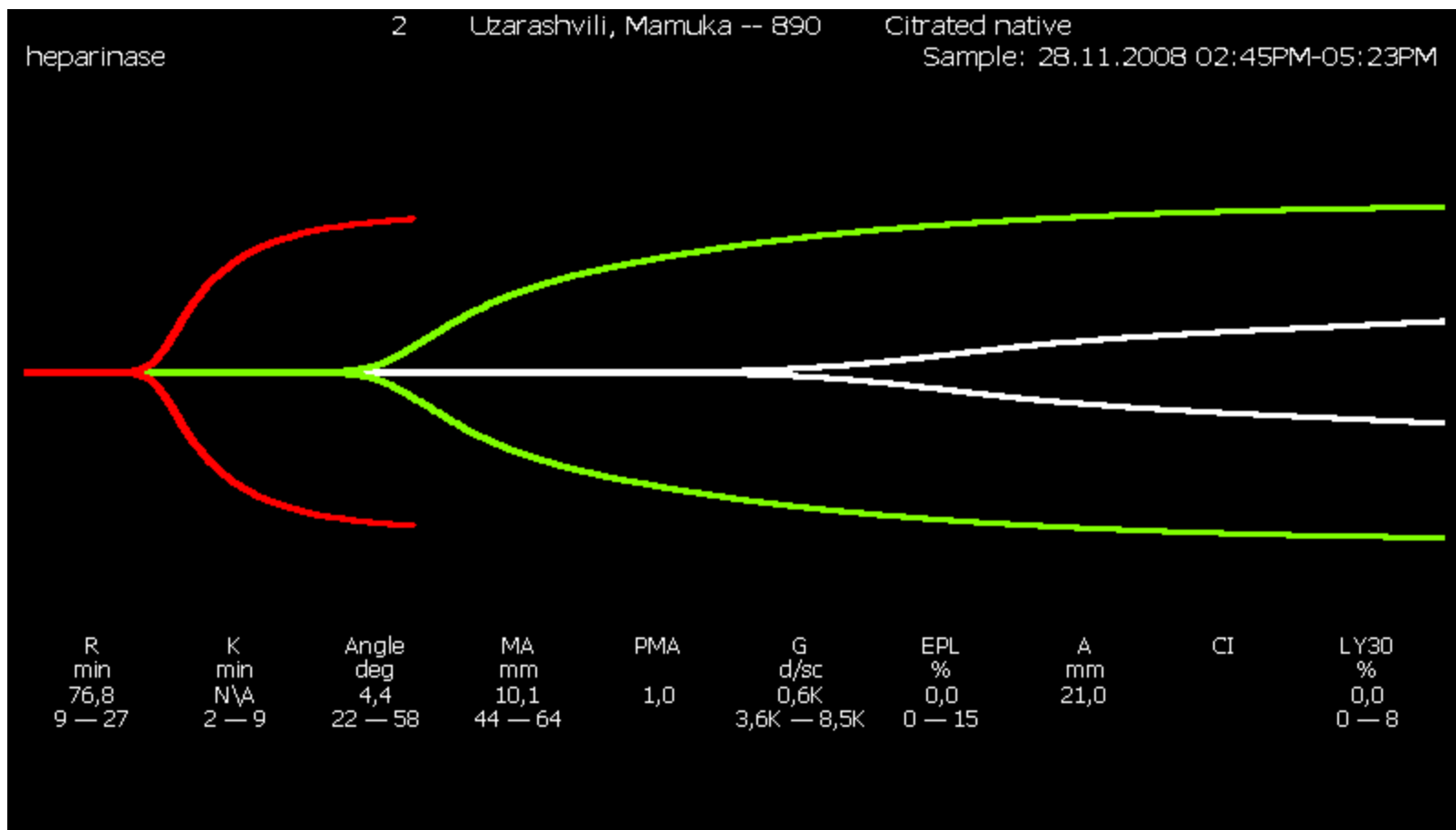
ТЭГ до и после введения 4,8 мг rFVIIa



ТЭГ до и после введения 3000 МЕ аКПП



TEG до и после введения 5000 МЕ FVIII



Пациентки ГНЦ (2-летнее наблюдение)

№ случая	1	2	3	4
Возраст	22	23	41	32
Роды	1-е	1-е	2-е	1-е
От родов до геморрагий	9 дней	5 мес	2 мес	3 мес
От геморрагий до диагноза	23 дня	20 дней	3 мес	14 дней
Характер кровотечений	маточное	маточное гематомы	маточное гематомы	гематомы
Тяжесть геморрагического с-ма	Ср. тяж.	Тяжелый	Тяжелый	Ср. тяж.
Лечение кровотечений	rFVIIa	rFVIIa FEIBA	ПА, rFVIIa FEIBA	ПА, rFVIIa FEIBA
Иммуносупрессия	нет	ГКС	ГКС, мабт	ГКС
Ингибитор (BU): при поступлении	1,5	0,4	506	11
maximum	2	9,3	960	33
при последнем определении	0	7,5	30	33

Заключение

- Редкость патологии и отсутствие знаний приводят к поздней диагностике ПГА, неадекватной гемостатической терапии и избыточным инвазивным вмешательствам.
- Существуют методы быстрой диагностики и эффективной терапии ПГА, использование которых гарантирует пациенток от серьёзных осложнений.
- В последние годы отмечается увеличение заболеваемости ПГА, что обусловлено ростом аутоиммунных болезней и улучшением диагностики.