

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ПРИБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

П. Н. Барламов¹, Э. Р. Васильева², М. Е. Голубева², В. Г. Желобов¹, А. А. Шутылев³, Т. Ю. Кравцова¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Россия, 614077 Пермь, бульвар Гагарина, 68;

³ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85

Контакты: Павел Николаевич Барламов pavel-barlamov@yandex.ru

Цель исследования — описать клинический случай формирования, диагностики и лечения приобретенной формы дефицита фактора свертывания крови VIII — приобретенной гемофилии А (ПГА).

Материал и методы. У пациентки Р. 71 года в апреле 2018 г. был обнаружен острый геморрагический синдром по гематомному типу, проявляющийся крупными гематомами подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей справа, переднемедиальной поверхности левого бедра, передней поверхности левой голени. За время нахождения больной в стационаре в динамике оценены стандартные лабораторные исследования, коагулограмма, факторы свертывания крови, ингибитор фактора VIII, агрегационная функция тромбоцитов, компьютерная томография мягких тканей шеи, легких, брюшной полости.

Результаты. Типичный гематомный тип кровоточивости, удлинение коагуляционных показателей, наличие ингибитора фактора VIII (7,0 БЕ), снижение фактора VIII (2 %) позволили поставить диагноз приобретенной гемофилии А. Для лечения успешно были применены антиингибиторный коагулянтный комплекс, свежесзамороженная плазма. Пациентка находится под наблюдением в краевом гематологическом центре. Гематомы не возобновлялись.

Заключение. Наше клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения, алгоритм диагностики и ведения пациентов с приобретенной гемофилией А.

Ключевые слова: гемофилия, приобретенная гемофилия А, активированное парциальное тромбопластиновое время, фактор VIII, диагностика гемофилии, лечение гемофилии, гематома, гематомный тип кровоточивости, коагулопатия, антиингибиторный коагулянтный комплекс.

Для цитирования: Барламов П. Н., Васильева Э. Р., Голубева М. Е. и др. Описание случая приобретенной гемофилии. Клиницист 2019;13(3–4):74–7.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-74-77

CLINICAL CASE OF AN ACQUIRED HEMOPHILIA

P. N. Barlamov¹, E. R. Vasilyeva², M. E. Golubeva², V. G. Zhelobov¹, A. A. Shutylev³, T. Yu. Kravtsova¹

¹Perm State Medical University named after E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

²Medical Unit № 1, 68 Gagarina Bul'var, Perm 614077, Russia;

³Perm Regional Clinical Hospital, 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia

The aim of the work is to describe the clinical case of formation, diagnosis and treatment of the acquired form of blood clotting factor VIII deficiency — of acquired hemophilia A.

Material and methods. Patient R., 71 years, from April 2018, was found an acute hemorrhagic syndrome in the hematomic type of large hematomas manifested submandibular region, neck, chest, right breast, pubic and inguinal regions on the right, the anterior-medial surface of the left femur, anterior surface of left tibia. Standard laboratory tests, computed tomography of soft tissues of the neck, lungs, abdomen; coagulogram; blood clotting factors; inhibitor of factor VIII were evaluated in dynamics during the patient's stay in the hospital; platelet aggregation function.

Results. Typical hematomny type of bleeding, prolongation of coagulation indicators, the presence of the inhibitor factor VIII (7,0 BAA), the decrease in factor VIII (2 %) allowed diagnosis of acquired hemophilia A. Anti-inhibitory coagulant complex, fresh frozen plasma was successfully used for treatment. The patient is under observation in the regional Hematology center. The hematomas were not renewed.

Conclusion. Our clinical observation demonstrates the features of the course, the algorithm of diagnosis and management of patients with of acquired hemophilia A.

Key words: hemophilia, acquired, APTS, factor VIII, diagnosis, treatment; hematomas, anti-inhibitory coagulant complex

For citation: Barlamov P. N., Vasilyeva E. R., Golubeva M. E. et al. Clinical case of an acquired hemophilia. Klinitsist = The Clinician 2019;13(3–4):74–7. (In Russ.).

Введение

Гемофилия, по представлению большинства докторов, является наследственной патологией. Из-за редкой встречаемости (примерно 1–2 случая на 1 млн человек в год) и профессиональной установки на ее наследственный характер эту патологию диагностируют поздно [1, 2]. Патогенез приобретенной гемофилии А (ПГА) связан с выработкой аутоантител к фактору свертывания VIII. Это, наиболее вероятно, связано с его относительно высокой молекулярной массой (2–4,5 млн дальтон).

Этиология ПГА всегда вызывает затруднения. Практически у 50 % больных нет сопутствующих патологий, т. е. у них идиопатическая форма ПГА. В то же время у 20 % пациентов аутоиммунный генез заболевания. Еще у 20 % лиц выявлены злокачественные новообразования, а у 10 % ПГА была связана с беременностью, родами и послеродовым периодом [3, 4].

В других исследованиях обнаружена ассоциация ПГА с приемом некоторых лекарственных препаратов, вирусными гепатитами В и С, сахарным диабетом [5, 6].

Для ПГА в первую очередь характерны изменения в коагулограмме: удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и времени свертывания при сохранении в пределах нормальных значений показателей тромбинового и протромбинового времени, концентрации фибриногена, времени кровотечения и количества тромбоцитов. «Золотым стандартом» ПГА следует считать снижение уровня фактора VIII и выявление его ингибитора. Количество ингибитора выявляют методом Бетесда, поэтому оно определяется в Бетесда-единицах (БЕ): 1 БЕ – содержание антител, которое может на 50 % снизить активность фактора VIII в нормальной донорской плазме при инкубации ее в течение 2 ч при температуре 37 °С с плазмой пациента.

Врожденная гемофилия А приблизительно в 5–30 % случаев может осложняться образованием ингибитора [7]. Его активность находится в обратной корреляции с активностью VIII фактора крови. Напротив, активность ингибитора при ПГА математической зависимости от активности фактора VIII не имеет [5].

В отличие от наследственной формы гемофилии при ПГА гемартрозы редки. Однако при ПГА также наблюдается геморрагический синдром по гематомному типу, что клинически проявляется кровоизлияниями в слизистые оболочки, подкожно-жировую клетчатку, брюшинное пространство, мышцы и головной мозг [8].

Наиболее эффективными для купирования геморрагического синдрома при ПГА считаются препараты с шунтирующим механизмом действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс, препараты рекомбинантного активированного фактора VII. Одинаковая эффективность этих препаратов составляет ≈93 % [9].

В 1-й линии терапии для подавления образования ингибитора фактора VIII используют глюкокортикостероиды самостоятельно или в комбинации с циклофосфамидом; 2-я линия терапии представлена анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб). Есть данные, что применение этого препарата является наиболее эффективным для ликвидации ингибитора фактора VIII у взрослых пациентов [10]. В некоторых случаях при высоком титре антител у пациентов оправдано применение плазмафереза и иммуносорбции.

В данной статье мы демонстрируем историю болезни пожилой женщины с неуточненной опухолью поджелудочной железы, у которой возникла ПГА.

Описание случая

Пациентка Р., 71 года, поступила в гематологическое отделение Клинической медико-санитарной части №1 г. Перми 07.06.2018 с жалобами на общую слабость, сердцебиение, умеренную болезненность в горле при глотании, кровоточивость слизистых ротовой полости, обширные гематомы в подчелюстной области, а также в области шеи, груди, лобковой и паховой областях справа, на переднемедиальной поверхности правого бедра, передней поверхности левой голени, на правой молочной железе. Прием антикоагулянтов больная отрицала.

Острый геморрагический синдром гематомного типа развился в апреле 2018 г. после дорожно-транспортного происшествия. С мая 2018 г. отмечала постепенно нарастающую общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку. 31.05.2018 появилась острая боль в области шеи и подчелюстной области слева, отмечено постепенное увеличение в размере языка.

Объективно при поступлении обнаружены крупные гематомы подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей справа, переднемедиальной поверхности правого бедра, передней поверхности левой голени. Диаметр гематом – до 30 см, напряженные. В полости рта – гематома подъязычной области, отечность языка, припухлость тканей в подчелюстной области.

Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень по краю реберной дуги. Селезенка по Сали не пальпировалась.

Пациентка переведена из хирургического отделения Клинической медико-санитарной части №1, где 04.06.2018 в ее общем анализе крови была обнаружена нормохромная анемия (эритроциты – $2,26 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 70 г/л, содержание гемоглобина в 1 эритроците – 31 пг, гематокрит – 22 %), СОЭ – 63 мм/ч, ретикулоцитоз – 4,8 %, формула крови без изменений. В общем анализе мочи 04.06.2018 обнаружено: снижение плотности (1,005), следы белка (0,65 г/л), лейкоцитурия (20–30 в поле зрения), эритроцитурия (15–20 в поле зрения), бактериурия ++++. В коагулограмме от 04.06.2018 выявлено: удлинение АПТВ – 48 (24–45) с. В биохимическом

анализе крови от 04.06.18: увеличение содержания глюкозы (9,3 ммоль/л), лактатдегидрогеназы 517 Ед/л. Обзорная рентгенограмма легких 05.06.18 без патологии.

Факторы свертывания крови 15.06.18: VIII — 2 % (50–200 %), IX — 108 % (50–200 %); Виллебранда — 185 % (50–150 %); V — 107 % (70–120 %). Ингибитор фактора VIII 08.06.2018 — 7,0 БЕ. Таким образом, было выявлено резкое снижение VIII фактора и появление ингибитора VIII фактора свертывания.

При электрофорезе белков 08.06.18 значимых изменений не получено.

Ферритин от 20.06.2018 оказался в норме — 336 нг/мл (10–150 нг/мл). Группа крови O (I), положительная. Антирезусные антитела не обнаружены. Прямая проба Кумбса отрицательная. Исследование агрегационной способности тромбоцитов 02.07.2018 не выявило значимых нарушений: с адреналином — 49 % (норма 45–80 %), с коллагеном — 54 % (норма 50–80 %), с аденозиндифосфатом — 53 % (норма 50–80 %), с ристомицином — 61 % (норма 50–80 %).

Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастированием 03.06.18: слева снижение дифференцировки мягких тканей, области корня языка, челюстно-подъязычной мышцы, переднего брюшка двубрюшной мышцы, подчелюстной области, слюнной железы. Последняя увеличена в размерах. Надгортанник и гортань на уровне преддверия оттеснены вправо, распространение процесса вдоль наружной, сонной и общей сонной артерий с наличием жидкостного компонента до уровня яремной вырезки с оттеснением и сдавлением внутренней яремной вены.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости 14.06.2018: признаки пневмофиброза, жирового гепатоза, объемных образований поджелудочной железы (по переднему контуру перешейка, 0,8 и 0,7 см с четкими контурами, без явного накопления контрастного вещества). Кисты? Цистаденома? Аденокарцинома? Кроме того, обнаружены признаки единичных простых кист обеих почек, микролита левой почки, аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы I–II стадии. Рентгеноскопия желудка с пассажем бария по пищеводу 27.06.2018: атрофический гастрит.

Электрокардиография 08.06.2018: синусовый ритм — 98 уд/мин. Тахикардия. Неспецифические изменения ST–T. Единичная желудочковая экстрасистола.

Ультразвуковое исследование печени и почек от 08.06.2018: обнаружены признаки незначительного увеличения печени (размеры правой доли — 12,9 см, левой — 5,7 см), поджелудочной железы, хронического калькулезного пиелонефрита, кисты левой почки. Обследование у офтальмолога 14.06.2018: незрелая катаракта, деструкция стекловидного тела, ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз.

С момента поступления больной была проведена симптоматическая терапия с заместительной целью: трансфузия свежезамороженной плазмы (4 дозы), эритроцезвеси,

верошпирон 50 мг/сут, метформин 1000 мг/сут, метопролол 12,5 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки оставалось тяжелым. Появилась свежая гематома под кожей левого бедра диаметром до 15 см, рецидивировало носовое кровотечение. В связи с этим с 19.06.2018 к лечению добавлены антиингибиторный коагулянтный комплекс в дозе 95 мкг/кг каждые 2–3 ч, свежезамороженная плазма 2 раза в сутки (3 сут) до купирования напряженных гематом. На фоне терапии к 25.06.2018 гематомы регрессировали, свежих геморрагий не появлялось.

Лабораторная динамика: фактор VIII (%): 25.06.2018 — <1; 09.07.2018 — 5,6; 29.11.2018 — 11. Ингибитор фактора VIII (БЕ): 29.06.2018 — 2,0; 09.07.2018 — 1,7; 29.11.2018 — 1,1. Уровень эритроцитов ($3,32 \times 10^9$) и гемоглобина (103 г/л) увеличился. В анализе мочи исчезли эритроциты и лейкоциты. Коагулограмма от 16.07.2018: АПТВ — 22,5; растворимые фибриномономерные комплексы — 3,0.

Диагноз: приобретенная форма дефицита фактора свертывания крови VIII, впервые выявленная; распространенный рецидивирующий геморрагический синдром гематомного типа.

Осложнения: анемия легкой степени (постгеморрагическая) в стадии восстановления.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии (медикаментозная коррекция до нормотензии), риск сердечно-сосудистых осложнений 4; сахарный диабет 2-го типа субкомпенсированный, неосложненный; атрофический гастрит; объемное образование поджелудочной железы неуточненное (кисты? цистаденома? аденокарцинома?); хронический калькулезный пиелонефрит.

Отдаленные результаты: геморрагический синдром практически купирован. Фактор VIII от 29.12.2018 — 9 %. От дальнейшего обследования пациентка отказалась.

Обсуждение

В нашем наблюдении от первых симптомов заболевания до верификации диагноза прошло 2 мес. Однако развернутая клиника гематомного типа кровоточивости с появлением крупных гематом подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей, переднемедиальной поверхности бедра, передней поверхности левой голени диаметром до 30 см, гематомы подъязычной области, подчелюстной области, удлинение АПТВ указывали на патологию коагуляционного звена гемостаза. Такие клинические симптомы характерны для витамин К-зависимой коагулопатии [11]. Однако наша пациентка отрицала применение варфарина и контакт с крысиным ядом. Симптомов печеночной недостаточности также не наблюдалось.

Гематомный тип кровоточивости характерен для гемофилии. Однако возраст и пол пациентки позволяли

исключить данную патологию. Кроме того, в клинической картине заболевания отсутствовали гемартрозы, что более характерно для приобретенной формы гемофилии [2, 8]. Дальнейшее обследование показало снижение количества фактора VIII (2 %) и появление его ингибитора (7,0 БЕ). Это и позволило диагностировать у пациентки ПГА.

Проведенная терапия (трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, антиингибиторный коагулянтный комплекс) приостановила геморрагический синдром. Однако концентрация VIII фактора полностью не восстановилась.

Заключение

Представленное нарушение коагуляции может встретиться в клинической практике любого специалиста (хирурга, стоматолога, терапевта). Поэтому надеемся, что данная демонстрация будет полезной в плане напоминания об этой сравнительно редкой патологии. В нашем наблюдении этиология осталась неизвестной, хотя сахарный диабет, имеющийся у пациентки, при данной патологии встречается достаточно часто [5]. Для купирования геморрагического синдрома хороший эффект оказал антиингибиторный коагулянтный комплекс.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Буданова Д.А. и др. Приобретенная идиопатическая гемофилия с новой миссенс-мутацией гена фактора VIII(His2026Arg): обзор литературы и клиническое наблюдение. *Терапевтический архив* 2018;90(7):118–22. [Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Budanova D.A. et al. Idiopathic acquired hemophilia with a new missense mutation of factor VIII gene (His2026Arg): literature review and clinical observation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2018;90(7):118–22. (In Russ.)].
2. Kruse-Jarres R., Kempton C.L., Baudo F. et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92(7):695–705. DOI:10.1002/ajh.24777.
3. Kessler C.M., Ma A.D., Al-Mondhry H.A. et al. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the hemostasis and thrombosis research society registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(7):761–9. DOI:10.1097/MBC.0000000000000582.
4. Ewenstein B.M., Putnam K.G., Bohn R.L. Nonhemophilic inhibitors of coagulation. In: C.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. Ed. *Consultative hemostasis and thrombosis*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2002. Pp.: 5–90.
5. Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулуток Е.М., Орел Е.Б. Приобретенная гемофилия у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология* 2015;21(9–10):16–24. [Prasolov N.V., Bulanov A.Yu., Shulutko E.M., Orel E.B. Acquired hemophilia in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology* 2015;21(9–10):16–24. (In Russ.)].
6. Dentale N., Fulgaro C., Guerra L. et al. Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90(8):3233–4.
7. Чернов В.М. Ингибиторная гемофилия: скрининг, диагностика, лечение. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2009;8(3):33–9. [Chernov V.M. Inhibitory hemophilia: screening, diagnosis, treatment. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics* 2009;8(3):33–9. (In Russ.)].
8. Wootla B., Mahendra A., Dimitrov J. Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters* 2009;583(15):2565–72. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.07.009.
9. Baudo F., Collins P., Huth-Kuhne A. et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120(1):39–46. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408930.
10. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(1):47–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.11.004.
11. Feinstein D.L., Akpa B.S., Aye M.A. et al. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1374(1):111–22. DOI: 10.1111/nyas.13085.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.Н. Барламов/P.N. Barlamov: <https://orcid.org/0000-0002-8704-692X>
 Э.Р. Васильева/E.R. Vasilieva: <https://orcid.org/0000-0002-0267-9729>
 М.Е. Голубева/M.E. Golubeva: <https://orcid.org/0000-0002-7028-1907>
 В.Г. Желобов/V.G. Zhelobov: <https://orcid.org/0000-0003-0780-3116>
 А.А. Шутылев/A.A. Shutylev: <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>
 Т.Ю. Кравцова/T.Yu. Kravtsova: <https://orcid.org/0000-0003-3880-8489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.03.2019. **Принята к публикации:** 30.08.2019.
Article submitted: 17.03.2019. **Accepted for publication:** 30.08.2019.