

Міжнародні рекомендації з діагностики та лікування набутої гемофілії А*

Вступ

Набута гемофілія А (НГА) характеризується утворенням у пацієнтів аутоантитіл, які називають інгібіторами, проти фактора згортання крові VIII (FVIII) [1]. НГА — рідкісне захворювання, яке уражує як чоловіків, так і жінок різного віку [2]. Зазвичай відмічають два піки захворюваності на НГА: перший пов'язаний з періодом вагітності, другий — зі старшим віком (>60 років). У близько половини пацієнтів із НГА виявляють супутні розлади, найчастіше інші аутоімунні захворювання або злоякісні новоутворення [3, 4]. Приблизно в 1–5% випадків НГА діагностують у період вагітності або протягом 1-го року після пологів [5]. Фенотип кровотеч при НГА варіює, починаючи з небезпечних для життя до помірних кровотеч або їх відсутності. Для НГА характерні підшкірні гематоми, які можуть бути першою ознакою захворювання.

У пацієнтів часто літнього віку з НГА; супутні захворювання та застосовувані ліки, такі як антитромбоцитарні засоби та антикоагулянти, можуть впливати на клінічну картину і потребувати індивідуального терапевтичного підходу. На відміну від вродженої гемофілії, порівняльні клінічні дослідження для НГА недоступні, здебільшого через рідкість захворювання та тяжкий клінічний стан пацієнтів на момент звернення. Рішення щодо лікування часто ґрунтуються на знаннях і клінічному досвіді лікарів, і зазвичай рекомендується направлення до експертних центрів для надання найкращої допомоги.

У 2009 р. опубліковані міжнародні рекомендації щодо ведення пацієнтів із НГА, а згодом й інші документи, що визнані важливими джерелами рекомендацій для гематологів та лікарів інших спеціальностей [1, 6]. Рекомендації 2009 р. в основному базувалися на колективному досвіді авторів у лікуванні великої кількості пацієнтів із НГА. Відтоді опубліковані дані з кількох реєстрів із НГА, включаючи EACH2 (European ACquired Haemophilia) [3, 5, 7, 8], SACHA (Surveillance des Auto-antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) [9] і GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung) [10–13] в Європі, а також HTRS (Hemostasis and Thrombosis Research Society) [14] — у США. Крім того, є повідомлення про клінічне випробування нещодавно розробленого препарату для лікування НГА — рекомбінантного свинячого FVIII (rpFVIII) [15].

Нижче наведено оновлений набір рекомендацій, що ґрунтуються на останніх доказах високого рівня та вплинули на клінічну практику щодо ведення пацієнтів із НГА.

Методи

Кожен автор незалежно переглянув міжнародні рекомендації з НГА 2009 р. [1], визначивши сфери, в яких потрібне оновлення, на основі свого особистого досвіду та знань поточної літератури. Відгуки були об'єднані в єдиний документ, а останні доступні опубліковані докази оцінені, щоб визначити, наскільки кожне запропоноване твердження було виправданим, з особливим акцентом на результатах реєстрів з НГА (табл. 1). У PubMed проведений пошук літератури, щоб визначити додаткові релевантні публікації, опубліковані після 2009 р.

Рекомендації сформульовані відповідно до G. Guyatt та спів-авторів (2011) [16]. Ступінь 1 («рекомендуємо») використовували, коли очевидний вплив на безпеку або користь пацієнтів переважав ризики та тягар: 1B — коли твердження підкріплено даними принаймні одного обсерваційного або інтервенційного дослідження і коли рекомендація застосовувалася до більшості пацієнтів у більшості випадків без застережень; 1C використовували для рекомендацій, які не підтверджені такими доказами, але все ж виявилися важливими для безпеки або користі пацієнтів. Ступінь 2 («пропонуємо») використовували для більш слабких пропозицій, які можуть змінитися, коли з'являться нові дані: 2B та 2C відповідно — для таких, що підтримують реєстри/дослідження або ні.

У табл. 2 наведені основні рекомендації в тому порядку, в якому вони обговорювалися.

Діагностика

НГА відмічається рідко, зазвичай виникає несподівано, і лікарі різних спеціальностей потенційно можуть спостерігати пацієнтів спочатку. Тому потрібен спрощений діагностичний алгоритм для допомоги лікарям, які, можливо, не мають прямого досвіду щодо ведення пацієнтів із НГА (рис. 1).

Зазвичай у пацієнтів із НГА відмічають гострі або нещодавні симптоми кровотечі, без попередньої історії кровотеч в анамнезі. Результати лабораторних досліджень показують ізольований подовжений активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), зниження FVIII:C (<1% у 50% випадків; <5% у 75% випадків; <40% у 100% випадків) і наявність аутоантитіл, виявлених за допомогою аналізу Бетезда або імуноферментного аналізу (ELISA) [10]. Якщо протромбіновий час є подовженим,

Таблиця 1 Останні дослідження та реєстри з НГА

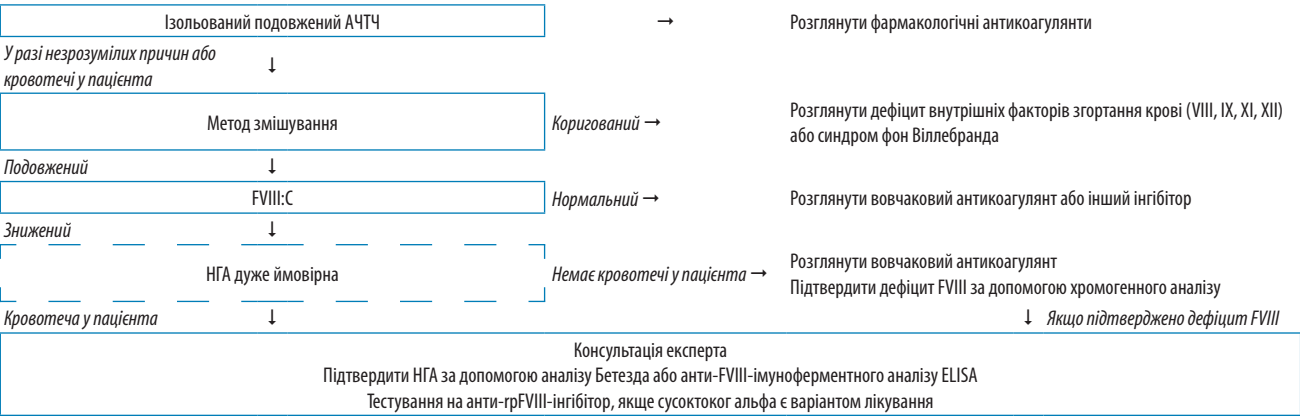
Назва дослідження	Тип дослідження	Дизайн	Період збору даних	Загальна кількість пацієнтів	Доступна інформація про лікування/результати				Інформація щодо виживаності, пацієнтів	Посилання
					Гемостатична терапія, кількість пацієнтів	Зупинка кровотечі, кількість пацієнтів (епізодів)	Імуносупресивна терапія (ІСТ), кількість пацієнтів	Ремісія, кількість пацієнтів		
UK surveillance study	Реєстр	Проспективне послідовне	2001–2003	172	97	–	151	105	113	[2]
EACH2	Реєстр	Ретроспективне (3 роки), проспективне (3 роки)	2003–2009	501	307	288 (1)	331	331	331	[3, 5, 7, 8]
SACHA	Реєстр	Проспективне	2001–2006	82	38	38	77	77	82	[9]
GTH-AH 01/2010	Реєстр	Проспективне	2010–2013	102	70	(162)	101	101	102	[10–12, 37]
HTRS	Реєстр	Проспективне	2004–2011	166	68 (лише rFVIIa)	(139)	–	–	–	[14]
OBI-1	Клінічне дослідження	Проспективне неперівняльне	–	29	28 (лише rpFVIII)	28	–	–	29	[15]

*За matepialamu: Tiede A., Collins P., Knoebel P. et al. (2020) International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 105(7): 1791–1801.

Таблиця 2 Резюме рекомендацій з діагностики та лікування хворих на НГА

Рекомендація	Ступінь відповідно до G. Guyatt та співавторів (2011) [16]
Діагноз	
Рекомендуємо розглянути діагноз НГА щоразу, коли гостра або нещодавно розпочата кровотеча супроводжується незрозуміло подовженим АЧТЧ	1В
Рекомендуємо не ігнорувати та дослідити незрозуміле подовження АЧТЧ перед операцією	1С
Рекомендуємо підтвердити діагноз НГА шляхом тестування активності FVIII та концентрації інгібітора за допомогою аналізу Бетезда та/або анти-FVIII-імуноферментного аналізу (ELISA)	1В
Рекомендуємо перевірити наявність інгібітора до свинячого фактора за допомогою модифікованого аналізу Бетезда, якщо варіантом лікування обрано рFVIII	1В
Гемостатична терапія	
Рекомендуємо починати гемостатичну терапію пацієнтам із НГА та клінічно значущими кровотечами незалежно від титру інгібітора та залишкової активності FVIII	1В
Рекомендуємо застосовувати rFVIIa, концентрат активованого протромбінового комплексу (activated prothrombin complex concentrate — APCC) або рFVIII замість концентратів людського FVIII або десмопресину для лікування клінічно значущих кровотеч у пацієнтів із НГА	1В
Рекомендуємо використовувати альтернативні стратегії лікування з числа препаратів 1-го ряду, якщо відповідне початкове лікування не матиме результатів	1С
Для початкового лікування rFVIIa рекомендуємо болюсну ін'єкцію 90 мг/кг маси тіла кожні 2–3 год до досягнення гемостазу	1В
Для початкового лікування APCC рекомендуємо болюсні ін'єкції 50–100 ОД/кг маси тіла кожні 8–12 год, до максимуму 200 ОД/кг/добу	1В
Для початкового лікування рFVIII рекомендуємо затверджену дозу 200 ОД/кг маси тіла, а потім наступні дози для підтримки мінімального рівня >50%	1В
Рекомендуємо проводити ретельний моніторинг активності FVIII під час терапії рFVIII	1В
Пропонуємо застосовувати рекомбінантні або отримані з плазми крові концентрати людського FVIII лише в тому випадку, якщо препарати шунтуючої дії або рFVIII недоступні або неефективні, а титр інгібітора низький. Не рекомендуємо застосовувати десмопресин	1В
Рекомендуємо профілактичне застосування препаратів шунтуючої дії або рFVIII при проведенні незначних або великих інвазивних процедур	1В
Ерадикація інгібітора	
Рекомендуємо ICT всім пацієнтам із НГА. Однак при лікуванні ослаблених хворих слід дотримуватися особливої обережності	1В
Пропонуємо використовувати прогностичні маркери (активність FVIII, титр інгібітора, якщо наявний) для індивідуалізації ICT	2В
Пропонуємо, щоб пацієнти з FVIII ≥ 1 МО/дл та титром інгібітора ≤ 20 од. Бетезда на початковому рівні отримували лікування 1-ї лінії лише кортикостероїдами протягом 3–4 тиж	2В
Пропонуємо комбінувати кортикостероїди з ритуксимабом або цитотоксичним засобом для терапії 1-ї лінії у пацієнтів із FVIII < 1 МО/дл або титром інгібітора > 20 од. Бетезда	2В
Пропонуємо розширене спостереження пацієнтів, які не досягли ремісії за допомогою ICT 1-ї лінії, але мають покращення активності FVIII або титру інгібітора	2В
Пропонуємо терапію 2-ї лінії ритуксимабом або цитотоксичним препаратом, який не застосовувався під час терапії 1-ї лінії	1В
Для лікування кортикостероїдами пропонуємо преднізолон або преднізон у дозі 1 мг/кг/добу перорально протягом максимум 4–6 тиж (з наступною поетапною відміною)	2В
Пропонуємо ритуксимаб у дозі 375 мг/м² на тиждень протягом максимум 4 циклів	2В
У якості цитотоксичної терапії пропонуємо циклофосфамід у дозі 1,5–2 мг/кг/добу перорально протягом максимум 6 тиж або мікофенолату мофетил у дозі 1 г/добу протягом 1 тиж, потім 2 г/добу	2В
Не рекомендуємо застосовувати високі дози людського FVIII для індукції імунної толерантності при НГА	2С
Не рекомендуємо застосовувати високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів для ерадикації інгібітора у пацієнтів із НГА	1В
Рекомендуємо спостереження після досягнення повної ремісії, використовуючи моніторинг рівня активності FVIII щомісячно протягом перших 6 міс, кожні 2–3 міс до 12 міс та кожні 6 міс протягом 2-го року та далі, якщо можливо	1В
У жінок з НГА, пов'язаною з вагітністю, пропонуємо той самий підхід до ICT, що і в інших пацієнтів, але з більш ретельним розглядом щодо застосування цитотоксичних засобів	2С
Рекомендуємо проводити тромбопрофілактику згідно з рекомендаціями Американського товариства гематологів (American Society of Hematology — ASH), якщо рівень активності FVIII (FVIII:C) повернувся до нормального. Якщо є показання, терапію антитромбоцитарними препаратами або пероральними антикоагулянтами слід розпочати після досягнення нормального рівня FVIII:C	1С

Рисунок 1 Діагностика НГА



це може бути пов'язано з іншими причинами, наприклад лікуванням антикоагулянтами. Наявність кровотечі є характерною для НГА, при цьому найчастіше відмічають підшкірні кровотечі (у 80% пацієнтів), потім м'язові, шлунково-кишкові, сечостатеві

та заочеревинні (у 45; 21; 9 і 9% пацієнтів відповідно) [2]. Кровотеча в суглоби, характерна ознака вродженої гемофілії, набагато рідше виникає при НГА [2, 8]. У деяких випадках у пацієнтів із НГА ще не почалася кровотеча на момент встановлення діа-

гнозу [2]. У цих пацієнтів подовжений АЧТЧ може бути єдиною ознакою НГА.

Подовжений АЧТЧ не є специфічним для дефіциту FVIII; інші причини подовження АЧТЧ відмічають набагато частіше. Таким чином, подовжений АЧТЧ не є хорошим прогностичним біомаркером кровотечі, про що свідчать британські настанови, які не рекомендують проводити рутинні тести у пацієнтів, які не були відібрані [17]. Проте не рекомендуємо ігнорувати незрозуміле подовження АЧТЧ, якщо воно відмічається перед операцією або у пацієнтів із кровотечею. Вимірювання нормального рівня FVIII, фактора IX (FIX) або XI (FXI) у таких випадках виключає геморагічний діатез і повинно бути виконано тестування на наявність станів, які подовжують АЧТЧ, але не створюють ризику кровотечі, таких як вовчаковий антикоагулянт (ВА) та дефіцит фактора XII.

Рекомендуємо розглядати діагноз НГА щоразу, коли гостра або нещодавня кровотеча супроводжується незрозумілим подовженням АЧТЧ (ступінь 1B).

Рекомендуємо не ігнорувати та дослідити незрозуміле подовження АЧТЧ перед операцією (ступінь 1C).

Тести на змішування

Дефіцит факторів згортання крові або інгібітори фактора згортання, включаючи аутоантитіла, ВА або фармакологічні антикоагулянти, можуть призвести до подовження АЧТЧ. Щоб відрізнити дефіцит фактора від наявності інгібіторної речовини, можна провести тести на змішування, якщо FVIII:C недоступний. Інгібітори FVIII залежать від часу та температури, тому слід порівняти результати АЧТЧ, отримані відразу після змішування нормальної плазми та плазми пацієнта та після 2-годинної інкубації [18]. Ці тести погано стандартизовані і не можуть використовуватися для встановлення або виключення діагнозу НГА [19]. Завжди необхідне подальше дослідження, й аналізи активності специфічних факторів слід проводити паралельно для полегшення ранньої діагностики.

Вимірювання фактора згортання крові

Ізольований низький рівень FVIII свідчить про діагноз НГА. Однак диференційний діагноз низького FVIII:C включає хворобу фон Віллебранда, вроджену гемофілію А та набутий синдром фон Віллебранда [19]. Зниження всіх внутрішніх факторів згортання крові може бути помилковим результатом *in vitro*, що виникає внаслідок індукованого інгібітором виснаження FVIII в субстратній плазмі [20]. Інгібування фосфоліпідів, спричинене ВА, в аналізі факторної активності також може призвести до зниження рівня фактора. ВА можна виключити за допомогою негативного розведеного тесту на отруту гадюки Рассела, на який зазвичай не впливають інгібітори FVIII [21]. Навпаки, вплив ВА на активність FVIII та аналіз Бетезда можна виключити за допомогою аналізів хромогенного субстрату, які зазвичай нечутливі до ВА [22, 23]. Крім того, нормальний хромогенний аналіз FVIII:C виключає НГА у випадках, коли ВА знижує результати одноетапного аналізу FVIII. Однак слід зазначити, що НГА і ВА є аутоімунними захворюваннями, які можуть відмічатися в одного пацієнта [24, 25].

Аналіз Бетезда і модифікації

Тест Бетезда розроблений для виявлення та кількісної оцінки алоантитіл до FVIII при вродженій гемофільії А, які демонструють лінійну кінетику 1-го типу [26]. Він також корисний для виявлення інгібіторів FVIII в НГА, але вони часто мають складну та нелінійну кінетику 2-го типу, тому аналіз може не дати змоги оцінити справжню активність аутоантитіла [27]. За загальною думкою, для оцінки титру інгібітора обирається розведення, найближче до 50% інгібування FVIII у нормальній плазмі: 1 од. Бетезда = кількість інгібітора, який нейтралізує 50% FVIII:C у нормальній плазмі після інкубації протягом 2 год при температурі 37 °C [28]. Іноді декілька розведень наближаються до 50%, що зумовлює певну невизначеність у виявленні титру інгібітора. ВА може заважати аналізу Бетезда і викликати низькопозитивні результати. Імуноаналіз для виявлення антитіл до FVIII може допомогти відрізнити ВА від інгібіторів FVIII у таких випадках [13, 29]. Для покращення

специфічності виявлення інгібіторів з низьким титром розроблена модифікація Наймегена [30]. Переданалітична термічна інактивація досліджуваної плазми може покращити точність/чутливість аналізу [31, 32].

Титр антисвинячого інгібітора

Титр свинячого інгібітора FVIII має бути визначений кількісно, якщо rFVIII розглядається як варіант лікування. Аналіз проводять так само, як і аналіз Бетезда, але з використанням rFVIII в якості субстрату замість нормальної плазми людини. У ключовому клінічному дослідженні rFVIII OBI-1 пацієнти з антисвинячим титром >20 од. Бетезда були виключені [15]. Нижчі, хоча й виявлені, антисвинячі титри чинили вплив на дозування rFVIII.

Анти-FVIII-ферментнопов'язаний імуносорбентний аналіз

Показано, що комерційний ІФА проти FVIII є чутливим і специфічним для діагностики НГА [13]. Він може бути особливо корисним, якщо є підозра щодо ВА при позитивному аналізі Бетезда або якщо аналіз Бетезда не може бути виконаний, оскільки rFVIII вже введено. Крім того, визначення ізотипу анти-FVIII може чинити прогностичний вплив, як показано для анти-FVIII IgA [11].

Рекомендуємо підтвердити діагноз НГА шляхом перевірки активності FVIII та концентрації інгібітора за допомогою аналізу Бетезда та/або анти-FVIII-аналізу ELISA (ступінь 1B).

Рекомендуємо перевірити наявність антисвинячого інгібітора за допомогою модифікованого аналізу Бетезда, якщо лікування rFVIII обрано варіантом (ступінь 1B).

Гемостатичне лікування

Лікування кровотеч у пацієнтів із НГА повинно проводитися в спеціалізованому центрі; якщо негайне направлення неможливе, слід звернутися за консультацією до фахівця. Першочерговими завданнями є контроль розвитку гострої кровотечі та запобігання травмам, у тому числі ятрогенним, які можуть спровокувати подальшу кровотечу. Хірургічні втручання та інші інвазивні процедури слід проводити тільки в спеціалізованих центрах або за рекомендацією фахівця. Якщо потрібна центральна венозна лінія, може бути краще використовувати стегнову вену. Венопункцію повинен виконувати досвідчений персонал, а артеріальний тиск слід вимірювати так часто, як це вважається клінічно значущим. Слід уникати фасціотомії при внутрішньом'язових кровотечах, оскільки це може призвести до неконтрольованої кровотечі [33, 34]. Рання гемостатична терапія може запобігти компартмент-синдрому у більшості пацієнтів або навіть змінити симптоми його розвитку [35]. У реєстрі EACH2 єдиний параметр, який відрізнявся між пацієнтами, які відповіли та не відповіли на лікування, була затримка в часі лікування [8].

Рішення про початок лікування зумовлюється клінічною значущістю гострих кровотеч. Загалом близько 70% пацієнтів із НГА потребують гемостатичного лікування. Згідно з даними з Великої Британії та реєстру EACH2, близько 30% пацієнтів не отримували лікування, очевидно тому, що у них не було кровотеч або були лише невиражені підшкірні кровотечі [2, 8]. Однак ретельне спостереження може бути виправданим, оскільки навіть фатальна кровотеча може виникнути протягом 5 міс після першого виникнення у пацієнтів з персистуючими інгібіторами [2].

Відсутність кореляції між титром FVIII:C або інгібітором та фенотипом кровотечі при НГА описано в багатьох дослідженнях [2, 3, 36]. Таким чином, титр інгібітора і FVIII:C не повинні впливати на рішення про початок лікування клінічно значущої кровотечі.

Будь-яка гемостатична терапія пов'язана з ризиком артеріальних та тромботичних подій, особливо в осіб літнього віку та пацієнтів із факторами ризику або нещодавніми тромбоемболічними явищами. Гострий перебіг захворювання та нерухомість у пацієнтів із НГА з кровотечею є фактором ризику тромбоемболії; однак контроль гострих кровотеч зазвичай є пріоритетним.

Рекомендуємо починати гемостатичну терапію у пацієнтів із НГА та клінічно значущими кровотечами незалежно від титру інгібітора та залишкової активності FVIII (ступінь 1B).

Вибір 1-ї та 2-ї лінії лікування гострих кровотеч

Дослідження порівняльного лікування з паралельними групами при НГА відсутні. Аналіз даних реєстру щодо препаратів шунтуючої дії, включаючи rFVIIa та концентрат активованого протромбінового комплексу (activated prothrombin complex concentrate — APCC), а також одногрупове клінічне дослідження rFVIII не показали чіткої різниці в ефективності або переваги безпеки одного препарату над іншими [8, 15, 37]. Схожий аналіз свідчить, що ефективність концентратів FVIII людини та десмопресину була явно нижчою, ніж ефективність препаратів шунтуючої дії у EACH2 [8]. Таким чином, APCC, rFVIIa та rFVIII можна вважати придатними препаратами 1-ї лінії (рис. 2). На остаточний вибір в основному впливатимуть антисвинячий титр, а також доступність, вартість і здатність контролювати rFVIII.

Рекомендуємо використовувати rFVIIa, APCC або rFVIII замість концентратів FVIII людини або десмопресину для лікування клінічно значущих кровотеч у пацієнтів із НГА (ступінь 1B).

Пацієнтів слід уважно спостерігати щодо ефективності лікування. Такий моніторинг базується переважно на клінічній оцінці. Залежно від місця кровотечі слід брати до уваги серійні вимірювання аналізу крові, огляд і пальпацію місць кровотечі, зміни болю або рухливості, про які повідомляє пацієнт, а також візуалізаційні дослідження [38]. При лікуванні rFVIII моніторинг FVIII:C може також допомогти у визначенні наступного дозування, хоча клінічна ефективність не завжди може корелювати з FVIII:C [15]. Залежно від тяжкості стану відсутність зменшення вираженості симптомів кровотечі або поява нових можуть свідчити про необхідність інтенсифікації лікування або переходу на один із альтернативних варіантів лікування.

Рекомендуємо використовувати альтернативні стратегії лікування з переліку препаратів 1-ї лінії, якщо відповідне початкове лікування не дало результату (ступінь 1C).

rFVII

Ефективність rFVIIa (ептаког альфа (активований)) при НГА нещодавно була розглянута в систематичному огляді літератури [37]. Загалом проаналізовано 12 досліджень, у яких повідомлялося про 671 пацієнта та 1063 кровотечі, які лікували rFVIIa. Середня початкова доза rFVIIa становила 90–105 мкг/кг маси тіла з діапазоном 25–181 мкг/кг маси тіла в окремих дослідженнях. Введення доз повторювали переважно кожні 2–3 год, при цьому їх середня загальна кількість становила 10–28. rFVIIa використовували в якості терапії 1-ї лінії в більшості випадків; 39–90% пролікованих кровотеч були тяжкими. У 12 дослідженнях були значні відмінності щодо визначення гемостатичної ефективності. Єдиний результат ефективності, який забезпечував достатню кількість даних, визначений як «повна» або «часткова відповідь», доступний для 6 досліджень. У 5 з них ефективність лікування становила >90% як на рівні пацієнта, так і на рівні кровотечі.

У зазначеному систематичному огляді також розглядалася безпека rFVIIa при НГА [37]. Тромбоемболічні та серцево-судинні події оцінювали у 8 з 12 досліджень і повідомляли про них 0–5% пацієнтів. Смертність включена в 10 досліджень, у 8 повідомляли про відсутність смертності, пов'язаної з rFVIIa. Два дослідження, в яких повідомляли про смерть від тромбоемболічних подій, потенційно пов'язаних з rFVIIa, були японським наглядом дослідженням (2 випадки смерті серед 132 пацієнтів, які отримували rFVIIa) [39] та дослідженням GTN (3 випадки смерті серед 61 пацієнта, що отримували rFVIIa) [10]. Один пацієнт у дослідженні GTN помер від тромбозу портальної вени на 6-й день під час лікування rFVIIa протягом 3 днів. Двоє інших пацієнтів померли від ішемічного інсульту на 5-й і 35-й дні лікування rFVIIa; ці пацієнти отримували rFVIIa разом із транексамовою кислотою. У EACH2 тромботичні явища зареєстровані у 5/174 (2,9%) пацієнтів у зв'язку з лікуванням rFVIIa [8].

Для початкового лікування rFVIIa рекомендуємо болюсні ін'єкції 90 мкг/кг маси тіла кожні 2–3 год до досягнення гемостазу (ступінь 1B).

APCC

APCC застосовують для лікування і профілактики кровотеч у пацієнтів із вродженою гемофілією з інгібіторами [40–42] і широко використовують при НГА, хоча систематичних оглядів немає. Рекомендована доза становить 50–100 ОД/кг маси тіла кожні 8–12 год, максимум 200 ОД/кг/добу [1]. У попередньому дослідженні зібрані дані про 34 випадки в трьох центрах США за 10 років [43]. Усього виявлено 55 випадків кровотечі, а рівень відповіді становив 76 і 100% для пацієнтів із тяжкими та помірними кровотечами відповідно [43]. APCC також використовували для вторинної профілактики [44, 45].

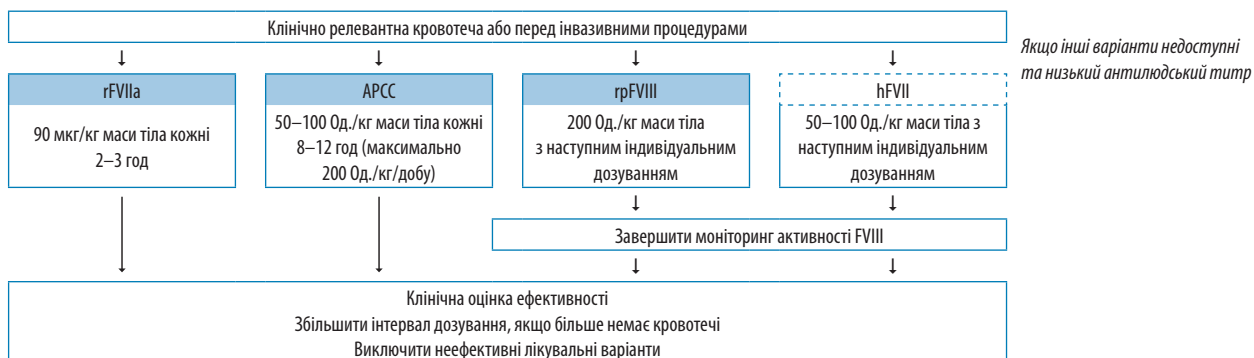
У ретроспективному дослідженні APCC показав сприятливий профіль безпеки, що вказує на те, що він добре переноситься з невеликою кількістю побічних явищ [46]. Тромботичні явища, включаючи інфаркт міокарда та венозний тромбоз, в основному реєстрували у пацієнтів з додатковими факторами ризику [46, 47]. У EACH2 про тромботичні події при застосуванні APCC повідомляли у 3/63 (4,8%) пацієнтів [8]. Після введення APCC відмічали дисеміноване внутрішньосудинне згортання у деяких пацієнтів, які отримували дози >200 ОД/кг/добу [47]. APCC протипоказаний пацієнтам з ознаками дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Для початкового лікування APCC рекомендуємо болюсні ін'єкції від 50–100 ОД/кг маси тіла кожні 8–12 год, максимум 200 ОД/кг/добу (ступінь 1B).

rpFVIII

Хоча концентрати тваринного походження більше недоступні, в минулому концентрат FVIII, отриманий з плазми свиней, широко використовувався для лікування НГА, оскільки аутоантитіла проти FVIII часто демонстрували низьку перехресну реактивність зі свинячим FVIII [48]. rpFVIII (сусоктоког альфа) оцінено у проспективному клінічному непорівняльному дослідженні [15]. Пацієнти з НГА та серйозною кровотечею мали право на участь, але були виключені, якщо титр анти-rpFVIII інгібітора становив >20 од. Бетезда. rpFVIII вводили в початковій дозі

Рисунок 2 Вибір і моніторинг гемостатичної терапії при НГА



200 ОД/кг маси тіла. Подальші дози та інтервали дозування призначалися лікарем на основі клінічної відповіді та вимірювано-го FVIII:C з метою підтримки FVIII:C >80% при серйозних кровотечах, що викликають особливе занепокоєння (наприклад тяжкі кровотечі у слизову оболонку, тяжкі внутрішньочерепні, ретро-або внутрішньочеревні, сечостатевої, шийні, травматичні або післяопераційні кровотечі) і >50% для всіх інших кровотеч. Клінічна оцінка через 24 год показала ефективну відповідь у 24/28 пацієнтів і часткову — у 4/28 пацієнтів. У 24/28 (86%) пацієнтів під час введення остаточної дози кровотеча контролювалася. Рівні FVIII, виміряні відразу після 1-ї дози та через 24 год, становили 22–540% і 2–369% від норми відповідно. Наявність антитіл, що перехресно реагують, не вплинула на клінічну відповідь через 24 год, але пацієнти з перехресною реактивністю потребували вищих доз у перші 24 год, ніж пацієнти без перехресної реактивності (медіана 1400 та 300 ОД/кг маси тіла відповідно). Інгібітори анти-rpFVIII перехресної реакції виявлені у 44% пацієнтів у нещодавньому дослідженні [49]. У ретроспективному дослідженні використовували нижчу початкову дозу 100 ОД/кг маси тіла у 6 із 7 пацієнтів, які отримували rpFVIII як терапію 2-ї лінії, при цьому у 5 з цих пацієнтів рівень FVIII:C становив >100% після інфузії (у 1 пацієнта був невимірюваний FVIII:C) [50]. Загалом лікування було ефективним у 5 із 7 пацієнтів. Ці дані свідчать, що, хоча затверджена початкова доза для rpFVIII становить 200 ОД/кг маси тіла, початкова доза 100 ОД/кг маси тіла виявляється достатньою для більшості пацієнтів, і FVIII:C слід ретельно контролювати, щоб запобігти надлишку FVIII:C. Вихідний титр анти-rpFVIII може допомогти визначити пацієнтів, для яких rpFVIII навряд чи буде ефективним.

У дослідженні [15] rpFVIII добре переносився всіма пацієнтами. Загалом у 5/18 пацієнтів, які не мали інгібіторів анти-rpFVIII на початковому етапі, через 8–85 днів виникли антитіла до rpFVIII *de novo*, що спричинило припинення прийому препарату у 2 пацієнтів. У жодного пацієнта не виникли тромбоемболічні явища.

Для початкового лікування rpFVIII рекомендуємо затвердити дозу 200 ОД/кг маси тіла, а потім подальші дози для підтримки мінімального рівня >50% (ступінь 1В).

Рекомендуємо ретельний моніторинг активності FVIII під час терапії rpFVIII (ступінь 1В).

Концентрати людського фактора VIII і десмопресин

Міжнародні рекомендації 2009 р. пропонували використовувати концентрати FVIII людини або десмопресин лише у випадку, якщо терапія препаратами шунтуючої дії була недоступною [1]. У реєстрі EACH2 оцінка ефективності лікування перших епізодів кровотечі могла бути проведена у 288 пацієнтів, з яких 219 (76%) отримували препарати шунтуючої дії, а 69 (24%) — людський FVIII або десмопресин [8]. Пацієнти, яким вводили концентрат людського FVIII або десмопресин, мали вищі початкові рівні FVIII, нижчі титри інгібіторів, менш сильні кровотечі та частіше отримували транексамову кислоту. При порівнянні груп, що відповідають показникам схильності (n=60 на групу), відмічали значно нижчі показники ефективності лікування FVIII або десмопресином (68%) порівняно з препаратами шунтуючої дії (93%). Слід зазначити, що в цьому порівнянні не було відповідності для використання транексамової кислоти. При застосуванні десмопресину може існувати ризик перевантаження рідиною, серцевої недостатності та тяжкої гіпонатріємії, тому його не слід застосовувати у пацієнтів літнього віку [51].

Пропонуємо застосовувати рекомбінантні або отримані з плазми концентрати людського FVIII лише в тому випадку, якщо препарати шунтуючої дії або rpFVIII недоступні або не ефективні, а титр інгібітора низький. Не рекомендуємо застосовувати десмопресин (ступінь 1В).

Антифібринолітики та інші методи лікування

Залишаються деякі суперечки щодо застосування антифібринолітичних засобів у поєднанні з препаратами шунтуючої дії. Антифібринолітичні засоби слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які отримували APCC [52]. Однак у випадку комбінованої терапії транексамовою кислотою та APCC, який включав одного пацієнта з НГА, не повідомляло-

ся про тромбоемболічні явища або дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові [53]. Поєднання транексамової кислоти з rFVIIa традиційно викликає менше занепокоєння [54]. У реєстрі EACH2 17% пацієнтів із rFVIIa отримували допоміжну антифібринолітичну терапію порівняно з лише 5% пацієнтів, які отримували APCC [8]. У дослідженні GTN 32/102 (31%) пацієнти отримували транексамову кислоту, 63/102 (62%) — rFVIIa, а 21 (21%) — обидва водночас [10]. З трьох фатальних тромбоемболічних подій, що виявлені у зв'язку із застосуванням rFVIIa, дві виникли у 21 пацієнта, який водночас отримував транексамову кислоту та rFVIIa [10]. Тому рекомендуємо дотримуватися обережності при поєднанні транексамової кислоти з препаратами шунтуючої дії. Транексамова кислота для місцевого застосування може застосовуватися як альтернатива при деяких видах кровотечі.

Отриманий з плазми очищений концентрат FVIIa/фактора X схвалений в Японії для лікування гострих кровотеч у пацієнтів з інгібіторами FVIII або FIX [55]. Дослідження щодо НГА відсутні.

Еміцизумаб — рекомбінантне гуманізоване біспецифічне моноклональне антитіло з FVIII-міметичною активністю — нещодавно ліцензований для профілактики у пацієнтів із гемофілією А з інгібіторами або без них [56]. Препарат застосовували у кількох пацієнтів із НГА з тяжкою кровотечею [57, 58]. Однак безпека та ефективність еміцизумабу щодо НГА невідомі, тому цей антитіло не слід застосовувати в цій групі пацієнтів за межами клінічних досліджень. Це особливо актуально для пацієнтів літнього віку, у яких серцево-судинні події відмічають частіше, а також для жінок, які розглядають можливість застосування гормональної терапії або майбутньої вагітності, оскільки еміцизумаб є антитілом IgG4 і може передаватися через плаценту. Враховуючи тривалий період напіввиведення, що становить близько 1 міс, пацієнти, які отримували еміцизумаб, піддаються впливу протягом 6 міс після останньої дози.

Інвазивні процедури

У пацієнтів із НГА навіть незначні інвазивні процедури можуть призвести до значної кровотечі [36, 59], тому слід бути особливо обережними під час усіх процедур і хірургічних втручань і, якщо можливо, їх слід відкласти до усунення інгібітора. Застосування препаратів шунтуючої дії або rpFVIII зазвичай потрібно при центральному венозному доступі, взятті біопсії або виконанні інших інвазивних процедур.

Рекомендуємо профілактичне застосування препаратів шунтуючої дії або rpFVIII при проведенні незначних або серйозних інвазивних процедур (ступінь 1В).

Імуносупресивна терапія (ICT)

Цілі ICT та визначення ремісії

Метою ICT є зниження ризику кровотечі шляхом скорочення часу досягнення ремісії НГА. У пацієнтів, які не отримували ICT, відмічають спонтанні ремісії, але цей результат непередбачуваний [60]. Визначення ремісії відрізняються в різних дослідженнях та реєстрах. Дослідження у Великобританії визначило повну ремісію так: FVIII нормальний, інгібітор не виявляється, а імуносупресія припинена або зменшена до доз, які застосовувалися до розвитку НГА без рецидиву [2]. Дослідження GTN також включало визначення часткової ремісії: FVIII відновлено до >50% і кровотечі немає після припинення будь-якого гемостатичного лікування щонайменше на 24 год [10].

Загальна стратегія та прогностичні фактори

Міжнародні рекомендації 2009 р. пропонували починаючи ICT у всіх пацієнтів із НГА відразу після встановлення діагнозу [1]. Ця рекомендація в основному базується на високій смертності, пов'язаній з кровотечею, у попередніх дослідженнях і спостереженні, що початкова тенденція до кровотечі не передбачала пізнішу серйозну або навіть фатальну кровотечу [61]. Початкове лікування кортикостероїдами окремо або в комбінації з циклофосфамідом рекомендувалося до 6 тиж, тоді як терапію 2-ї лінії ритуксимабом пропонували, якщо ICT 1-ї лінії не дала результату або була протипоказана (рис. 3).

Рисунок 3 Рекомендації щодо ICT у пацієнтів із НГА

Рекомендації, рік			
2009	2010	2020	
		Фактор VIII $\geq 1\%$, титр інгібітора ≤ 20 од. Бетезда	Фактор VIII $< 1\%$, титр інгібітора > 20 од. Бетезда
1-ша лінія: кортикостероїди з циклофосфамідом або без нього протягом 4–6 тиж	Монотерапія кортикостероїдами протягом 3 тиж	Монотерапія кортикостероїдами протягом 3–4 тиж	Кортикостероїди + циклофосфамід або ритуксимаб протягом 3–4 тиж
2-га лінія: ритуксимаб	Кортикостероїди + циклофосфамід протягом 3 тиж Кортикостероїди + ритуксимаб	За відсутності відповіді додати циклофосфамід або ритуксимаб	За відсутності відповіді додати циклофосфамід або ритуксимаб

Протокол дослідження GTN-AN 01/2010 розроблений як варіант цієї рекомендації та був першим протоколом з ICT, дослідженим проспективно [10]. Пацієнти зареєстровані через ≤ 7 днів після початку будь-якої ICT, а дані подальшого спостереження збирали щотижня до досягнення повної ремісії. Річна виживаність становила 68%. Найчастішою причиною смерті серед 34 пацієнтів, які померли, була інфекція ($n=16$), далі серцево-судинні розлади ($n=6$), основні захворювання ($n=3$) та кровотеча ($n=3$). Вважалося, що 14 випадків смерті безпосередньо пов'язані з ICT. Ці результати встановили, що смертність, пов'язана з ICT, зокрема інфекцією, перевищує поточний ризик фатальної кровотечі при НГА. Пацієнти з поганим функціональним статусом за Всесвітньою організацією охорони здоров'я (>2) на момент звернення мали в 4 рази підвищений ризик смертності. Тому ретельний індивідуальний розгляд вимог і протипоказань до ICT, її інтенсивності та часу є виправданим в ослаблених пацієнтів із НГА і має бути пріоритетом для майбутніх досліджень. ICT слід припинити, якщо розвиваються серйозні побічні ефекти лікування.

Рекомендуємо ICT всім пацієнтам із НГА. Однак особливої обережності слід дотримуватися в ослаблених пацієнтів (ступінь 1B).

Успіх ICT, зокрема час досягнення ремісії, значною мірою відрізняється між пацієнтами. У дослідженні GTN 85/102 (83%) пацієнтів досягли часткової ремісії через середній час 5 тиж (діапазон 1–52 тиж) [10]. FVIII:C на момент подання був найважливішим прогностичним фактором; пацієнти з FVIII $< 1\%$ досягали часткової ремісії рідше порівняно з іншими пацієнтами (77 проти 89% відповідно) та після значно більшого часу ICT (43 проти 24 днів відповідно). Аутоантитіла до FVIII IgA були предикторами рецидиву, що відмічали у 45% пацієнтів з титрами анти-FVIII IgA $> 1:80$. Ці дані свідчать, що ICT слід індивідуалізувати у пацієнтів із НГА відповідно до вихідних характеристик, хоча інтервенційних досліджень зі стратифікованими протоколами не проводили.

Пропонуємо використовувати прогностичні маркери (активність FVIII, титр інгібіторів, якщо є) для індивідуалізації ICT (ступінь 2B).

Користь поєднання кортикостероїдів з іншими імуносупресантами для терапії 1-ї лінії є невизначеною, і не можна зробити висновок з опублікованих обсерваційних досліджень. Комбінована терапія скоротила час до ремісії в реєстрі EACH2 [7], але не в наглядовому дослідженні, проведеному у Великобританії [2]. Дані GTN вказували на те, що досягнення часткової ремісії протягом 21 дня стероїдної терапії було малоімовірним (негативне прогностичне значення 84%), якщо FVIII у пацієнтів становив $< 1\%$ або титр інгібітора > 20 од. Бетезда [10]. Тому цим пацієнтам пропонуємо комбіновану терапію. У всіх інших пацієнтів (тобто у пацієнтів з FVIII $\geq 1\%$ та інгібітором ≤ 20 од. Бетезда) пропонуємо застосовувати тільки стероїди, оскільки користь більш інтенсивних схем є невизначеною, а ризик інфекційних ускладнень перевищує ризик кровотечі.

Пропонуємо, щоб пацієнти з FVIII ≥ 1 МО/дл і титром інгібіторів ≤ 20 од. Бетезда на початковому рівні отримували ліку-

вання 1-ї лінії лише кортикостероїдами протягом 3–4 тиж (ступінь 2B).

Пропонуємо комбінувати кортикостероїди з ритуксимабом або цитотоксичним засобом для терапії 1-ї лінії у пацієнтів з FVIII < 1 МО/дл або титром інгібітора > 20 од. Бетезда (ступінь 2B).

У дослідженні GTN у 23 пацієнтів виявили безперервне покращення титру FVIII:C та/або інгібітора, але вони не досягли часткової ремісії протягом перших 3 тиж при застосуванні стероїдних препаратів [10]. Ці пацієнти не були переведені на ICT 2-ї лінії, і всі досягли часткової ремісії в середньому після 29 днів.

Пропонуємо продовжити спостереження пацієнтів, які не досягли ремісії при застосуванні ICT 1-ї лінії, але в яких продовжували покращуватися активність FVIII та титр інгібіторів (ступінь 2B).

Пацієнти, які не реагували на стероїди через 3 тиж, переведені на терапію 2-ї лінії циклофосфамідом, а пізніше — ритуксимабом у дослідженні GTN, з них 83% досягли ремісії.

Пропонуємо терапію 2-ї лінії ритуксимабом або цитотоксичним препаратом, залежно від того, що не застосовували під час терапії 1-ї лінії (ступінь 1B).

Кортикостероїди

Терапія кортикостероїдами преднізолоном або преднізоном 1 мг/кг/добу перорально протягом 4–6 тиж запропонована в міжнародних рекомендаціях 2009 р. [1]. Цей режим також використовували в дослідженні GTN [10].

Для лікування кортикостероїдами пропонуємо преднізолон або преднізон у дозі 1 мг/кг/добу перорально протягом максимум 4–6 тиж (з наступною поетапною відміною) (ступінь 2B).

Ритуксимаб

У міжнародних рекомендаціях 2009 р. рекомендовано лікування ритуксимабом у якості 2-ї лінії для ерадикації інгібітора [1]. Ритуксимаб часто застосовують у ліцензованій дозі для лікування неходжкінської лімфоми (375 мг/м²/тиж), але також у деяких випадках у нижчих дозах 100 мг/тиж [62–65]. Препарат ліцензований для лікування ревматоїдного артриту у фіксованій дозі 1000 мг на 1-й та 15-й дні [66]. Цей режим також застосовували при імунній тромбоцитопенії [67, 68]. Хоча ритуксимаб не ліцензований для лікування НГА, пропонуємо додавати його до ICT 1-ї лінії у пацієнтів із поганими прогностичними маркерами, у тих, у кого є протипоказання до застосування кортикостероїдів, або як терапію 2-ї лінії.

Пропонуємо ритуксимаб у дозі 375 мг/м² щотижня протягом максимум 4 циклів (ступінь 2B).

Цитотоксичні засоби

У міжнародних рекомендаціях 2009 р. рекомендована терапія циклофосфамідом у дозі 1,5–2 мг/кг/добу [1]. Внутрішньовенна імпульсна терапія циклофосфамідом 500–1000 мг/м ліцензована для лікування тяжкого вовчакового нефриту та гранулематозу Вегенера, хоча немає досвіду застосування при НГА [69]. Нещодавно повідомлено про застосування мікофенолату мофетилу в ретроспективній групі з 11 пацієнтів із НГА [70]. Мікофенолату мофетил розпочинали вводити з 1 г/добу та підвищували до 2 г/добу через 1 тиж. Серед 7 пацієнтів, які отримували мікофенолату мофетил разом із преднізолоном як ICT 1-ї лінії, 1 повна та 5 часткових ремісій досягнуті через 4–77 тиж; серед 4 пацієнтів, які отримували препарат для ICT 2-ї лінії після в середньому 14 тиж інших видів лікування, відмічали 3 повні та 1 часткову ремісію. Під час лікування будь-яким цитотоксичним препаратом необхідний ретельний моніторинг лейкопенії, тромбоцитопенії та інфекцій. Ці засоби не слід застосовувати в період вагітності або жінкам, які годують грудью.

Як цитотоксичну терапію пропонуємо циклофосфамід у дозі 1,5–2 мг/кг/добу перорально протягом максимум 6 тиж або мікофенолату мофетил у дозі 1 г/добу протягом 1 тиж, а потім 2 г/добу (ступінь 2B).

Імуноадсорбція, режими імунотолерантності та імуноглобуліни

Протоколи імуноадсорбції успішно використовували для вищення інгібіторів у пацієнтів із НГА. Модифікований протокол Bonp-Malmö поєднував імуноадсорбцію з високими дозами FVIII, внутрішньовенним введенням імуноглобулінів та імуносупресією [71]. Інгібітори були усунені в середньому через 3 дні. Залишається незрозумілим, чи є загальна швидкість відповіді вищою за таку, що досягається лише за допомогою ICT, як і відносний внесок FVIII та імуноглобулінів у цю схему лікування. Тому пропонуємо використовувати цей протокол лише у пацієнтів з особливо сильною кровотечею або тих, хто резистентний до іншої терапії.

Подібно до імунної толерантності при гемофілії А з інгібіторами, високі дози FVIII поєднувалися з ICT декількома дослідниками [71–74]. Однак на основі цих досліджень неможливо зробити висновок про те, чи підвищив FVIII ефективність ICT, через відсутність контрольної групи для порівняння. Тому рекомендуємо це лікування лише пацієнтам із кровотечею, що загрожує життю, у яких доступні гемостатичні методи лікування були не ефективними.

Не рекомендуємо використовувати високі дози людського FVIII для індукції імунної толерантності до НГА (ступінь 2C).

Відомо, що високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів ефективні при ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі; однак вони чинили незначний вплив або взагалі не викликали ефекту у пацієнтів із НГА в одному доступному дослідженні цієї терапевтичної стратегії [75].

Не рекомендуємо використовувати високі дози внутрішньовенних імуноглобулінів для ерадикації інгібіторів у пацієнтів із НГА (ступінь 1B).

Спостереження

Побічні явища виникли у 66% пацієнтів у реєстрі GTN (включаючи події, пов'язані з ICT, у 50%): 25% подій відбулися через >100 днів [10]. Рецидив виник у 12–18% пацієнтів EACH2 в середньому через 138 днів [7]. Враховуючи ризики побічних явищ і рецидивів, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом до досягнення повної ремісії та протягом кількох місяців після цього. Моніторинг FVIII:C є більш чутливим, ніж АЧТЧ для виявлення рецидиву.

Рекомендуємо спостереження після повної ремісії з моніторингом FVIII:C щомісячно протягом перших 6 міс, кожні 2–3 міс до 12 міс та кожні 6 міс протягом 2-го року та далі, якщо можливо (ступінь 1B).

НГА, пов'язана з вагітністю

Гемостатична терапія та реакція на неї були подібними у 42 жінок із НГА, пов'язаною з вагітністю, порівняно з іншими пацієнтами в реєстрі EACH2 [5]. Усього 70% жінок отримували лише стероїди для ICT, тоді як решта — стероїди та ритуксимаб, цитотоксичні засоби або імуноглобуліни для внутрішньовенного введення. Показники успіху та час до ремісії були подібними у цих жінок порівняно з іншими пацієнтами з НГА в реєстрі. Рівень смертності був нижчим, ніж у інших пацієнтів, можливо, через більш молодий вік жінок із НГА, пов'язаною з вагітністю, а ризик рецидиву був низьким (2 пацієнтки). Таким чином, не рекомендуємо інший підхід до ICT при НГА, пов'язаною з вагітністю, за винятком більш ретельного розгляду щодо застосування цитотоксичних засобів у жінок фертильного віку через потенціал цих препаратів знижувати фертильність та викликати ембріотоксичність.

У жінок із НГА, пов'язаною з вагітністю, пропонуємо такий самий підхід до ICT, що і в інших пацієнтів, але з більш ретельним розглядом щодо застосування цитотоксичних засобів (ступінь 2C).

Тромбопрофілактика

Серцево-судинні події, включаючи тромбоз, інфаркт міокарда та інсульт, зареєстровані як причина смерті у 6–7% пацієнтів із НГА в реєстрах GTN і SACHA [9, 10]. Тому видається виправданим рекомендувати тромбопрофілактику відпо-

відно до настанови Американського товариства гематологів (American Society of Hematology — ASH) 2018 р. для пацієнтів без кровотечі, у яких FVIII:C нормалізувався [76]. Якщо є показання до застосування антитромбоцитарних препаратів (наприклад інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі) або пероральних антикоагулянтів (наприклад фібриляція передсердь, штучні клапани серця або рецидивні венозні тромбоемболії), застосування цих препаратів слід починати після повернення FVIII до нормального рівня.

Рекомендуємо проводити тромбопрофілактику згідно з рекомендаціями ASH, якщо рівень FVIII:C повернувся до нормального. Якщо є показання, терапію антитромбоцитарними препаратами або пероральними антикоагулянтами слід розпочати після досягнення нормальних рівнів FVIII:C (ступінь 1C).

Список використаної літератури

- Huth-Kuhne A., Baudo F., Collins P. (2009) International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*, 94(4): 566–575.
- Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P. (2007) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*, 109(5): 1870–1877.
- Knoeb P., Marco P., Baudo F. (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.*, 10(4): 622–631.
- Napolitano M., Siragusa S., Mancuso S., Kessler C.M. (2018) Acquired hemophilia in cancer: a systematic and critical literature review. *Haemophilia*, 24(1): 43–56.
- Tengborn L., Baudo F., Huth-Kuhne A. (2012) Pregnancy-associated acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*, 119(12): 1529–1537.
- Collins P., Chalmers E., Hart D. (2013) Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCO. *Br. J. Haematol.*, 162(6): 758–773.
- Collins P., Baudo F., Knoeb P. (2012) Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*, 120(1): 47–55.
- Baudo F., Collins P., Huth-Kuhne A. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 120(1): 39–46.
- Borg J.Y., Guillet B., Le Cam-Duchez V. et al. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquisée) registry. *Haemophilia*, 19(4): 564–570.
- Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E. (2015) Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*, 125(7): 1091–1097.
- Tiede A., Hofbauer C.J., Werwitzke S. (2016) Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*, 127(19): 2289–2297.
- Holstein K., Liu X., Smith A. (2020) Factor VIII activity and risk of bleeding in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*, 130(1): 22–25.
- Werwitzke S., Geisen U., Nowak-Gottl U. (2016) Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J. Thromb. Haemost.*, 14(5): 940–947.
- Ma A.D., Kessler C.M., Al-Mondhry H.A. et al. (2016) Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 27(7): 753–760.
- Kruse-Jarres R., St-Louis J., Greist A. (2015) Efficacy and safety of OBI-1, an anti-haemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*, 21(2): 162–170.
- Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.*, 64(4): 383–394.
- Chee Y.L., Crawford J.C., Watson H.G., Greaves M. (2008) Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br. J. Haematol.*, 140(5): 496–504.
- Lossing T.S., Kasper C.K., Feinstein D.I. (1977) Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood*, 49(5): 793–797.
- Tiede A., Werwitzke S., Scharf R.E. (2014) Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin. Thromb. Hemost.*, 40(7): 803–811.
- Kasper C.K. (1991) Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2(Suppl. 1): 7–10.
- Blanco A.N., Cardozo M.A., Candela M. et al. (1997) Anti-factor VIII inhibitors and lupus anticoagulants in haemophilia A patients. *Thromb. Haemost.*, 77(4): 656–659.

22. Chandler W.L., Ferrell C., Lee J. et al. (2003) Comparison of three methods for measuring factor VIII levels in plasma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(1): 34–39.
23. de Maistre E., Wahl D., Perret-Guillaume C. (1998) A chromogenic assay allows reliable measurement of factor VIII levels in the presence of strong lupus anticoagulants. *Thromb. Haemost.*, 79(1): 237–238.
24. Taher A., Abiad R., Uthman I. (2003) Coexistence of lupus anticoagulant and acquired haemophilia in a patient with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Lupus*, 12(11): 854–856.
25. Seethala S., Collins N.P., Comerici G. (2013) An unusual etiology for elevation of activated partial thromboplastin time (aPTT) in SLE: acquired hemophilia and lupus anticoagulant. *Case Report Hematol.*, 2013: 521785.
26. Kasper C.K., Aledort L., Aronson D. (1975) Proceedings: a more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 34(2): 612.
27. Gawryl M.S., Hoyer L.W. (1982) Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood*, 60(5): 1103–1109.
28. Kitchen S., McCraw A., Echenagucia M. (2010) *Diagnosis of Haemophilia and Other Bleeding Disorders* (second edition). World Federation of Hemophilia.
29. Rampersad A.G., Boylan B., Miller C.H., Shapiro A. (2018) Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*, 24(5): 807–814.
30. Verbruggen B., Novakova I., Wessels H. et al. (1995) The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb. Haemost.*, 73(2): 247–251.
31. Batty P., Platon S., Bowles L. et al. (2014) Pre-analytical heat treatment and a FVIII ELISA improve factor VIII antibody detection in acquired haemophilia A. *Br. J. Haematol.*, 166(6): 953–956.
32. Boylan B., Miller C.H. (2018) Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*, 24(3): 487–491.
33. Pham T.V., Sorenson C.A., Nable J.V. (2014) Acquired factor VIII deficiency presenting with compartment syndrome. *Am. J. Emerg. Med.*, 32(2): 195.
34. Dachman A.F., Margolis H., Aboulafia E. (1995) Does Sjogren's syndrome predispose surgical patients to acquired hemophilia? *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 95(2): 121–118.
35. Lusher J.M. (1998) Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur. J. Haematol. Suppl.*, 63: 7–10.
36. Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., Villar A. (2003) Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br. J. Haematol.*, 121(1): 21–35.
37. Tiede A., Worster A. (2018) Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann. Hematol.*, 97(10): 1889–1901.
38. Tiede A., Giangrande P., Teitel J. (2019) Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: a global expert consensus statement. *Haemophilia*, 25(6): 969–978.
39. Seita I., Amano K., Higasa S. et al. (2013) Treatment of acute bleeding episodes in acquired haemophilia with recombinant activated factor VII (rFVIIa): analysis from 10-year Japanese postmarketing surveillance. *J. Thromb. Haemost.*, 11(Suppl. 2): 119.
40. Dimichele D., Negrier C. (2006) A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia*, 12(4): 352–362.
41. Leissinger C.A., Becton D.L., Ewing N.P., Valentino L.A. (2007) Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*, 13(3): 249–255.
42. Tjonnfjord G.E., Holme P.A. (2007) Factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) in the management of bleeds in hemophilia patients with high-titer inhibitors. *Vasc. Health Risk Manag.*, 3(4): 527–531.
43. Sallah S. (2004) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*, 10(2): 169–173.
44. Zanon E., Milan M., Gamba G. (2015) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: a sequential study. *Thromb. Res.*, 136(6): 1299–1302.
45. Aroksallasi A., Razzo K., Ilonczai P. (2018) A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 29(3): 282–287.
46. Aledort L.M. (2004) Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J. Thromb. Haemost.*, 10(10): 1700–1708.
47. Ehrlich H.J., Henzl M.J., Gomperts E.D. (2002) Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*, 8(2): 83–90.
48. Giangrande P.L. (2012) Porcine factor VIII. *Haemophilia*, 18(3): 305–309.
49. Turkantoz H., Konigs C., Knobl P. (2020) Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J. Thromb. Haemost.*, 18(1): 36–43.
50. Tarantino M.D., Cuker A., Hardesty B. et al. (2017) Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia*, 23(1): 25–32.
51. EMC. Summary of Product Characteristics DDAVP/Desmopressin Injection 2019. www.medicines.org.uk/emc/product/5447/smpc.
52. Baxter Corp. FEIBA VH, Anti-inhibitor coagulant complex, Vapor-Heated. Summary of Product Characteristics 2005. www.rxlist.com/feiba-vhdrug.htm.
53. Holmstrom M., Tran H.T., Holme P.A. (2012) Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A — a two-centre experience. *Haemophilia*, 18(4): 544–549.
54. Baudo F., de Cathero F. (2004) Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica*, 89(1): 96–100.
55. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Japan. Annual Report FY 2014. www.pmda.go.jp/files/000208305.pdf.
56. EMA. Summary of Product Characteristics Hemlibra 2018. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-eparproduct-information_en.pdf.
57. Knoebel P., Sperr W.R., Schellongowski P. (2018) Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: lessons learned from 4 very different cases. *Blood*, 132(Suppl. 1): 2476.
58. Mohnle P., Pekrul I., Spannagl M. et al. (2019) Emicizumab in the treatment of acquired haemophilia: a case report. *Transfus. Med. Hemother.*, 46(2): 121–123.
59. Hay C.R. (1998) Acquired haemophilia. *Baillieres Clin. Haematol.*, 11(2): 287–303.
60. Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. (1987) Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch. Intern. Med.*, 147(6): 1077–1081.
61. Hay C.R., Brown S., Collins P.W. et al. (2006) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br. J. Haematol.*, 133(6): 591–605.
62. Mumoli N., Giorgi-Pierfranceschi M., Ferretti A. et al. (2016) Acquired hemophilia treated using low-dose of rituximab. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 64(8): 1744–1745.
63. Wermke M., von Bonin M., Gehrisch S. et al. (2010) Successful eradication of acquired factor-VIII-inhibitor using single low-dose rituximab. *Haematologica*, 95(3): 521–522.
64. Xu Y., Zhang X., Zhao Y. et al. (2013) Successful treatment of a patient with acquired hemophilia A with a combination of a low-dose rituximab and recombinant human FVIIa. *Haemophilia*, 19(2): e95–e96.
65. Yao Q., Zhu X., Liu Y. (2014) Low-dose rituximab in the treatment of acquired haemophilia. *Hematology*, 19(8): 483–486.
66. EMA. Summary of Product Characteristics MabThera 2018. www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-productinformation_en.pdf.
67. Tran H., Brighton T., Grigg A. (2014) A multicentre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br. J. Haematol.*, 167(2): 243–251.
68. Gudbrandsdottir S., Birgens H.S., Frederiksen H. (2013) Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 121(11): 1976–1981.
69. EMA. Summary of Product Characteristics Cyclophosphamide 500 mg Powder for Solution for Injection or Infusion 2017. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3526/smpc>.
70. Obaji S., Rayment R., Collins P.W. (2019) Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia*, 25(1): e59–e65.
71. Zeitler H., Ulrich-Merzenich G., Hess L. (2005) Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*, 105(6): 2287–2293.
72. Nemes L., Pitlik E. (2000) New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica*, 85(10 Suppl.): 64–68.
73. Lian E.C., Villar M.J., Noy L.I., Ruiz-Dayao Z. (2002) Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am. J. Hematol.*, 69(4): 294–295.
74. Huth-Kuhne A., Lages P., Hampel H., Zimmermann R. (2003) Management of severe hemorrhage and inhibitor elimination in acquired hemophilia: the modified Heidelberg-Malmö protocol. *Haematologica*, 88(S12): 86–92.
75. Schwartz R.S., Gabriel D.A., Aledort L.M. et al. (1995) A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood*, 86(2): 797–804.
76. Schunemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.*, 2(22): 3198–3225.