

# Приобретенная идиопатическая гемофилия с новой миссенс-мутацией гена фактора VIII (His2026Arg): обзор литературы и клиническое наблюдение

В.И. ЕРШОВ<sup>1</sup>, И.Ю. ГАДАЕВ<sup>1</sup>, Д.А. БУДАНОВА<sup>1</sup>, Ф.Г. ПЕРИНА<sup>2</sup>, В.Л. СУРИН<sup>3</sup>, В.В. САЛОМАШКИНА<sup>3</sup>, О.С. ПШЕНИЧНИКОВА<sup>3</sup>, Н.И. ЗОЗУЛЯ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В статье приведены сведения о возможных механизмах приобретенной гемофилии А (ПГА). Продемонстрированы данные наблюдения двух клинических случаев разных по механизму развития гемофилий А у женщин, с выявленной новой миссенс-мутацией фактора VIII (His2026Arg). Наибольший интерес вызывает описание развития заболевания у больной с приобретенной идиопатической ингибиторной гемофилией А, где в качестве возможного ее генеза рассматривается асимметричная инактивация X-хромосомы (лайонизация) с поздним проявлением гетерозиготного носительства мутации в гене FVIII и развитием тяжелой формы ингибиторной коагулопатии – ПГА.

*Ключевые слова:* ингибиторные коагулопатии, приобретенная гемофилия А, ген фактора VIII, мутации, антигенные детерминанты.

## Literature review and clinical observation of acquired idiopathic hemophilia with a new missense mutation in the factor VIII gene (His2026Arg)

V.I. ERSHOV<sup>1</sup>, I.Yu. GADAEV<sup>1</sup>, D.A. BUDANOVA<sup>1</sup>, F.G. PERINA<sup>2</sup>, V.L. SURIN<sup>3</sup>, V.V. SALOMASHKINA<sup>3</sup>, O.S. PSHENICHNIKOVA<sup>3</sup>, N.I. ZOZULYA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Funded Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of Healthcare of Sverdlovsk region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1", Ekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup>National medical research center for Hematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article provides review of possible mechanisms of inhibitor coagulopathies, in particular of acquired hemophilia A. This pathology is an extremely rare disease occurring in 1-2 cases in 1 million per year. In the present study we provide data for two clinical cases of hemophilia A in women. These cases had different development mechanisms, although both women have a newly discovered missense mutation His2026Arg in the VIII factor gene. The matter of main interest is the description of the disease development in the patient with an acquired idiopathic hemophilia A with a possible disease occurrence due to an asymmetric X-chromosome inactivation (lyonization). In this particular case lyonization led to the late manifestation of the hemophilia A carrier's state and development of severe form of the inhibitor-associated acquired hemophilia A. We also discuss therapeutic approaches to these forms of the disease, considering there are no concise protocols for case management due to an extreme rarity of the pathology. Acquainting the clinical personnel working in the different areas of medicine with suchlike inhibitor coagulopathies has a major practical importance.

*Keywords:* inhibitor coagulopathies, acquired hemophilia A, factor VIII gene, mutations, antigenic determinant.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
БЕ – единица Бетезда  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ПГА – приобретенная гемофилия А  
ТЭГ – тромбоэластограмма  
ВАФФ – В-лимфоцит-активирующий фактор

Одной из редких форм тяжелых коагулопатий является приобретенная гемофилия А (ПГА), встречающаяся в европейских популяциях со средней частотой 1–2 случая на 1 млн населения в год [1, 2]. Несмотря на орфанность данной патологии, ее изучение представляется весьма важным ввиду чрезвычайно опасных геморрагических проявлений, часто приводящих к фатальным последствиям [острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу, кишечные кровотечения, забрюшинные гематомы] в случае несвоевременно начатых терапевтических мероприятий. Смертность при ПГА, по данным ряда сообщений, находится в пределах от 8 до 22%, причем наибольшее число случаев приходится на пациентов старше 65

лет и пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями [3, 4]. ПГА часто ассоциируется с лимфопролиферативными, парапротеинемическими или солидными неоплазиями, заболеваниями аутоиммунной природы (преимущественно с ревматоидным артритом), может возникать при массивных эритроцитотрансфузиях, а также встречается при беременности и в послеродовом периоде [1, 2, 5].

ПГА относится к группе гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза с аутоиммунным механизмом развития. Она возникает вследствие образования ингибиторных антител к фактору VIII (FVIII), что приводит к нарушению активации фактора X (FX) и развитию геморрагического синдрома различной степени тяжести. К настоя-

шему времени наиболее изучены, хотя и остаются не совсем понятными, иммунологические механизмы развития ПГА. В посвященных данному вопросу работах обсуждаются варианты взаимодействия ингибитора с различными антигенными детерминантами FVIII, локализованными преимущественно в доменах A2, A3 и C2 [6, 7]. Антитела к FVIII, обладая различной аффинностью, могут либо полностью подавлять его активность (нейтрализующие антитела), либо (даже при высоком титре) влиять на нее в очень небольшой степени (не нейтрализующие антитела) [8]. При ПГА, как и при наследственной гемофилии А, осложненной наличием ингибитора к FVIII, доминируют высокоаффинные антитела подкласса иммуноглобулинов (Ig) G4 и в несколько меньшей степени – IgG1. У здоровых людей в достаточно редких случаях (около 3%) также обнаруживаются не нейтрализующие антитела к FVIII, но они обладают низкой аффинностью и относятся в основном к подклассу IgG3 [9].

В настоящее время активно исследуются не только иммунные, но также и молекулярно-генетические механизмы развития ПГА. Исторически генетические аспекты гемофилии А изучались и изучаются главным образом на примере канонических наследственных форм этого заболевания. Выявлено более 3000 различных мутаций в гене FVIII, сведения о которых представлены в международных базах данных: Factor VIII Gene Variant Database, [www.factorviii-db.org](http://www.factorviii-db.org); SHAMP, The CDC Hemophilia A Mutation Project, [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov); HGMD, Human Gene Mutation Database, Cardiff, [www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk). В основном эти мутации уникальны, т. е., найдены у единичных пациентов, но есть два нарушения, которые во всех исследованных популяциях относятся к часто повторяющимся событиям. Это прежде всего инверсия в области интрона 22 (inv22), встречающаяся в разных популяциях у 30–50% пациентов с тяжелой формой гемофилии А и более редкая (2–5% пациентов с тяжелой формой заболевания) инверсия в области интрона 1 (inv1) [10, 11]. Значительный интерес представляет сопоставление результатов мутационного анализа с данными о частоте возникновения ингибиторов у пациентов с наследственной формой гемофилии А. Этому вопросу посвящено большое число работ. Согласно накопленным к настоящему времени данным образование ингибиторных антител чаще всего провоцируется такими фатальными для FVIII мутациями, как инверсии, нонсенс-мутации, frameshift-мутации, протяженные делеции и мутации сплайсинга, но может быть опосредовано и некоторыми миссенс-мутациями, что позволяет выявлять ответственные за ингибиторный эффект эпитопы FVIII [12]. Следует, однако, отметить, что строгой корреляции здесь нет, и наличие той или иной мутации не является обязательным условием для выработки ингибитора. В случае ПГА также предпринимались отдельные попытки связать данную форму заболевания с наличием

ем мутаций в гене FVIII, однако в этих работах речь шла скорее о полиморфизмах, чем о мутациях [13, 14]. Поэтому сочетание тяжелого клинического фенотипа ПГА вкупе с вновь выявленным патологическим дефектом в гене FVIII можно отнести к разряду уникальных событий.

Интерес исследователей к изучению ПГА не ослабевает, поскольку наряду с накапливающимися данными по генетическим и иммунологическим механизмам ее развития до сих пор не удается раскрыть все особенности патогенеза данного заболевания и объяснить существующую вариабельность его клинического течения. Редкость ПГА и как следствие незначительное число описанных в литературе случаев этого заболевания препятствуют созданию четкой стратегии лечения. В этом смысле каждый больной с данной патологией заслуживает тщательного и скрупулезного обследования, что и послужило для нас поводом к написанию данной статьи.

### Клинический пример

Больная З., 59 лет, госпитализирована в отделение гематологии клиники госпитальной терапии ПМГМУ им. И.М. Сеченова 25.02.2016 г. в состоянии средней тяжести, обусловленном выраженной общей слабостью, множественными экхимозами и гематомами конечностей и мягких тканей различной локализации, миалгиями (см. рисунок).



Фото больной З.

Из анамнеза известно, что до февраля 2016 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Наблюдалась у эндокринолога по поводу сахарного диабета II типа, постоянно получала пероральные гипогликемические препараты. Заболела остро 08.02.2016 г.: на верхних и нижних конечностях появились болезненные мягкотканые образования с последующим формированием обширных гематом. В течение нескольких дней геморрагический синдром нарастал. Пациентка госпитализирована в гематологическое отделение УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с диагнозом: геморрагический синдром неясного происхождения.

При поступлении на коже верхних конечностей, туловища, спины и шеи обнаружены гигантские экхимозы различной степени зрелости, при пальпации в мягких тканях нижних конечностей – болезненные межмышечные гематомы. При оценке соматического статуса отмечалась умеренная гипотония (артериальное давление 90/60 мм рт. ст.).

В общем анализе крови при поступлении выявлялись признаки нормохромной анемии: Hb – 50,0 г/л, эр. –

#### Сведения об авторах:

Ершов Владимир Игоревич – проф. каф. госпитальной терапии №1

Гадаев Игорь Юрьевич – доцент каф. госпитальной терапии №1

Буданова Дарья Александровна – врач-гематолог УКБ №1, отделения гематологии клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, ORCID iD 0000-0001-6324-2371

Перина Фариды Галимовны – врач-гематолог высшей квалификационной категории ГБУЗ СО СОКб №1

Саломашкина Валентина Валерьевна – н.с.

Пшеничникова Олеся Сергеевна – н.с.

Зозуля Надежда Ивановна – д.м.н., врач-гематолог, зав. научно-консультативным отделом коагулопатий

#### Контактная информация:

Сурин Вадим Леонидович – с.н.с., e-mail: [vadsurin@mail.ru](mailto:vadsurin@mail.ru); тел.: 8(919)720-96-92

1,6 млн/мкл. В биохимическом анализе крови: повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 708 Ед/л (240–480 Ед/л) и общей креатинфосфокиназы (КФК) до 459 Ед/л (0–190 Ед/л). Прямой и непрямой антиглобулиновые тесты отрицательные. Общий анализ мочи – без отклонений, бензидиновая проба кала отрицательная.

Коагулограмма: фибриноген – 5,91 г/л (1,8–4,0 г/л), протромбин по Квику – 72% (70–30%), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 3,25 с (0,75–1,25 с), тромбиновое время – 13,80 с (14–21 с), FM-тест > 40, агрегация тромбоцитов с ристомиином – 74%, тромбоэластограмма [ТЭГ (Р)] – 31 мин (5–8 мин), ТЭГ (К) – 23,4 мин (1,40–3,40 мин), ТЭГ (МА) – 20 мм (43–55 мин), тест смешивания по АЧТВ – 1,96 с (0,75–1,25 с), волчаночный антикоагулянт не обнаружен, Д-димер – 3,81 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

Детализация гипокоагуляционных нарушений плазменного гемостаза в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ выявила снижение активности FVIII до 0,2% (50–150%), а также наличие ингибитора к FVIII – 315 единиц Бетезда (БЕ), FVII – 70,1%, FIX – 100,4% (50–150%). На основании полученных данных верифицирован диагноз ПГА.

При компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлена гематома левой подвздошно-поясничной мышцы. При ультразвуковом исследовании мягких тканей определялись подкожные организующиеся гематомы в области голени и бедра размерами до 2,6 см в диаметре.

После комплексного обследования пациентки исключили аутоиммунную патологию, в том числе антифосфолипидный синдром, неоплазии, лимфопролиферативные заболевания.

Для купирования геморрагического синдрома проводилась терапия эптаког альфа (активированным) в стандартных режимах (120 мкг/кг массы тела с интервалами между введениями 2–3 ч), трансфузии свежезамороженной плазмы в суммарном объеме около 4000 мл и эритроцитарной взвеси 645 мл. Одновременно с проводимой гемостатической терапией назначен преднизолон по 60 мг/сут с последующим снижением дозы до полной отмены (суммарно 8 нед).

В результате проводимой терапии геморрагический синдром полностью регрессировал в течение 2 нед. Наблюдалась нормализация показателей крови: Hb повысился до 130 г/л. В коагулограмме отмечена нормализация по АЧТВ – 1,06 с, нормализация времени свертывания крови по ТЭГ – 6 мин 40 с, ингибитор не определялся, FVIII – 43%.

В течение последующих 8 мес проводился регулярный мониторинг показателей гемостаза: нарушений не было. Геморрагических эпизодов не отмечалось.

Однако в январе 2017 г. вновь стали появляться спонтанные гематомы на нижних конечностях. В коагулограмме обнаружено увеличение АЧТВ до 52 с, активность FVIII снизилась до 9%, ингибитор не определялся. Проводилась терапия эптаког альфа (активированным) с удовлетворительной эффективностью. Повторно проведено обследование, исключившее паранеопластический характер заболевания, и пациентке назначена повторная терапия глюкокортикоидными гормонами (преднизолон 60 мг/сут в течение 3 нед с последующим медленным снижением до суммарного времени приема 6 мес). В результате терапии показатель АЧТВ нормализовался, активность FVIII повысилась до 58%, геморрагический синдром не рецидивировал.

Необходимо отметить, что во время развития первого эпизода ПГА в связи с неполным восстановлением FVIII при отсутствии ингибитора представилось важным и ин-

тересным проведение мутационного анализа гена FVIII у нашей больной, которое выполнено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Полномасштабный мутационный анализ гена FVIII, проведенный при помощи амплификации и секвенирования всех его функционально важных участков (промоторная область, все 26 экзонов и экзон-интронных сочленений, сигнал полиаденилирования), выявил единственное отклонение от референсной последовательности (GeneBank NCBI Acc№ NG011403) – ранее не описанную в литературе новую миссенс-мутацию *His2026Arg* в гетерозиготном состоянии (замена CAT→CGT) в кодоне 2026, приводящую к замещению остатка гистидина в этой позиции на остаток аргинина.

С учетом неоднократного полного обследования пациентки по программе поиска других заболеваний вкупе с результатами генетического анализа переформулировали диагноз: идиопатическая ПГА, ассоциированная с миссенс-мутацией в гене FVIII (*His2026Arg*), тяжелая форма.

## Обсуждение

Диагностированное у больной З. заболевание – идиопатическая ПГА, относится к числу редких и определяется как остро развившееся патологическое состояние, характеризующееся нарушением свертывания крови в результате появления ингибитора к FVIII, спонтанными и/или посттравматическими кровотечениями, нередко жизнеугрожающими, у пациентов без предшествующих нарушений гемостаза. При анализе первичной структуры гена FVIII у пациентки выявлена миссенс-мутация *His2026Arg* в гетерозиготном состоянии. Аналогичное генетическое нарушение определено ранее и у больной Б., 12 лет (наблюдение ОДКБ №1 г. Екатеринбург, молекулярно-генетический анализ – ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ), страдающей легкой формой наследственной гемофилии А. В анамнезе у этой пациентки первые проявления геморрагического синдрома с 3-летнего возраста. Однако диагноз не был установлен. Лишь в 10-летнем возрасте (!), когда после экстракции зубов возникло отсроченное профузное кровотечение, в ОДКБ №1 г. Екатеринбург верифицировано наличие гемофилии А, легкой формы. Активность FVIII в динамике за последние годы наблюдения 8–21,6 %, ингибитор отсутствовал. При этом выявлена еще одна мутация – микроинсерция *c.4379\_4380 insA (p.Asn1460Lys-fs\*1)* в экзоне 14, описанная ранее [15]. Данная frameshift-мутация приводит к полному отсутствию функционального белка и, следовательно, наблюдавшуюся у пациентки Б. легкую форму гемофилии и минимальное значение остаточной активности фактора VIII (8%) следует отнести на счет второго аллеля, несущего мутацию *His2026Arg*.

Как известно, женщины в подавляющем большинстве случаев являются бессимптомными гетерозиготными носительницами мутаций в гене FVIII. Клинические проявления гемофилии А у них возникают весьма редко и объясняются либо биаллельными нарушениями гена FVIII, либо асимметричной инактивацией X-хромосомы [16–18], причем второй вариант реализуется значительно чаще. Случай больной Б. относится к первому, более редкому варианту. В отличие от больной Б. у больной З. с симптоматикой ПГА и наличием той же мутации *His2026Arg* наблюдалась клинически тяжелая форма болезни с высоким титром ингибитора (315 БЕ). Именно наличием ингибитора к FVIII в данном случае и объ-



яняется тяжелое течение заболевания. Вопросами эффекторных свойств ингибиторов FVIII при различных формах гемофилии (наследственной и приобретенной) активно занимались Себастьян Лакруа-Десмазе и его сотрудники [19, 20]. И в том и в другом случае им удалось идентифицировать антитела, инактивирующие FVIII путем его IgG-опосредованного гидролиза, что впоследствии подтвердилось рядом других исследователей. Вместе с тем обнаружено, что некоторые аутоантитела при ПГА могут оказывать парадоксальное действие, усиливая активность FIX путем его протеолиза и восстанавливая таким образом образование тромбина, т.е. возможна и протективная роль аутоантител, по-видимому, снижающих тяжесть геморрагических проявлений [21].

Имеющиеся на сегодняшний день представления об этиологии приобретенной и наследственной гемофилии А, осложненной наличием ингибитора, остаются далеко не полными.

Различными исследователями рассматриваются возможные механизмы нарушения иммунной толерантности, как генетические, так и негенетические. К генетическим факторам относят некоторые аллельные варианты генов гистосовместимости HLA II класса и генов-регуляторов иммунного ответа (лейкоцитарный Т-антиген CTLA-4, ряд интерлейкинов, TNF- $\alpha$ ) [22]. К негенетическим механизмам развития ингибиторных форм гемофилии можно отнести роль В-лимфоцит-активирующего фактора (BAFF), активно изучающегося в последнее время. В ряде работ показано, что гиперэкспрессия BAFF приводит к выживанию аутореактивных В-клеток, индуцирующих аутоантителогенез [23]. В частности, японские исследователи обнаружили значительное увеличение уровня BAFF у больных с ингибиторной формой врожденной гемофилии А по сравнению с донорами или больными гемофилией А без наличия ингибиторов [24]. Роль BAFF у больных с ПГА еще предстоит исследовать более детально.

Как уже отмечалось выше, случай больной З. уникален, поскольку сведения о сочетании ПГА с мутациями в гене FVIII в литературе отсутствуют. Было ли развитие ингибитора у нашей пациентки связано с наличием мутации, сказать сложно, но есть определенные основания не исключать такую возможность.

Выявленная нами новая миссенс-мутация *His2026Arg* локализована в самом конце домена A3 на границе с доменом C1. Известные миссенс-мутации в позициях 2028–2038, приводящие к заменам аминокислотных остатков, расположенных между *His2026* и связующим пептидом Ser-Asn-Lys (2037–2039) [25], в основном вызывают легкую и реже умеренную форму гемофилии А, снижая активность фактора VIII до 4–50% (Factor VIII Gene Variant Database, [www.factorviii-db.org](http://www.factorviii-db.org)). Аминокислотные замены в позициях, расположенных с другой стороны от *His2026* (Gly2022Asp, Glu2018Gly, Arg2016Pro), напротив, приводят к более серьезным последствиям, снижая активность FVIII до 1–5% и вызывая умеренную или тяжелую форму заболевания. В то же время миссенс-мутации в области 2016–2028 ассоциируются с повышенным риском развития ингибиторной формы при наследственной форме гемофилии А (Factor VIII Gene Variant Database), тогда как для более отдаленного участка между позициями 1990 и 2015 описан целый ряд миссенс-мутаций, но ни в одном случае образования ингибиторных антител не выявлено. То же самое можно сказать и о концевой области домена C1, фланкирующей позицию 2026 с другой стороны. По всей вероятности, участок, прибили-

тельно ограниченный аминокислотными остатками Arg2016 и Gly2028, является одним из важных антигенных эпитопов белковой молекулы FVIII и мутации в нем могут провоцировать развитие ингибитора.

Как уже упоминалось выше, клиническое проявление гемофилии А у женщин чаще происходит вследствие асимметричной лайонизации X-хромосомы, при этом заболевание дебютирует в раннем детском возрасте. Однако по имеющимся на сегодняшний день данным, асимметрия в инактивации X-хромосомы может возникать не только на ранних стадиях эмбриогенеза, но и в более позднем возрасте у здоровых женщин, причем вероятность ее возникновения увеличивается с годами [26]. Использованный для больной З. HUMARA-тест [27] показал явно выраженную (практически 100%) асимметрию в инактивации X-хромосомы, причем один и тот же результат получен на материале, взятом как при первичном кризисном состоянии, так и при последующем рецидиве. Таким образом, одним из возможных объяснений возникшего у больной З. синдрома может быть позднее проявление гетерозиготного носительства мутации в гене FVIII с симптоматикой, характерной для ПГА. В пользу этой версии говорит также полное отсутствие ингибитора при рецидиве заболевания и уровень остаточной активности FVIII (9%), вполне соответствующий характеру найденной мутации.

Следует сказать, что лечение ПГА отличается от терапии наследственных форм гемофилии, осложненных наличием ингибитора.

Лечебная тактика при ПГА к настоящему времени разработана недостаточно из-за редкости этой патологии. Пока отсутствует четкая стратегия длительности терапии. Лечение ПГА предусматривает двоякое направление воздействия на имеющиеся расстройства: во-первых, это подавление антителогенеза (иммуносупрессивная терапия). При этом наиболее эффективны глюкокортикостероиды, рассматривающиеся как средства первой линии иммуносупрессии. Возможно применение монотерапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела в день, а также комбинация преднизолона с циклофосфамидом 50–100 мг/сут. Для купирования возникших кровотечения/кровоточиваний используют препараты шунтирующего действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс или эптаког альфа (активированный).

После стабилизации состояния и элиминации ингибитора иммуносупрессивными препаратами при ПГА возможны рецидивы заболевания с повторным ростом титра ингибитора и возникновением различных кровотечений. О статистике рецидивов из-за редкости заболевания говорить трудно, хотя есть мнение, что они достаточно часты [28]. В последнее время при лечении пациентов с ПГА применяется ритуксимаб [29]. Также есть сообщения о применении микофенолата мофетила при рефрактерности к ранее проводимой терапии [30]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что прием глюкокортикостероидов/иммуносупрессантов должен быть продлен до 4–6 мес с постоянным динамическим контролем за состоянием больного.

Таким образом, обсуждаемый нами случай развития ПГА у больной З., предполагающий пусковые иммунные механизмы, связанные с ранее неизвестной мутацией, делает целесообразным при всех случаях выявления ПГА проводить тщательный анализ мутантных форм FVIII.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *American Journal of Hematology*. 2017; 92(7):695-705. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>
- Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2012; 10:622-631. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
- Гатияров Ю.Ф., Цыбиков Н.Н. Аутоантитела к факторам свертывания крови. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 103(4). [Gatiyarov YuF, Tsybikov NN. Autoantibodies to coagulation factors. *Sibirskii meditsinskiy zhurnal*. 2011;103(4). (In Russ.)]
- Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2009; 20(7):517-523. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32832ca388>
- Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HA, Gut RZ, Cooper DL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016; 27(7):761-769. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000582>
- Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(s1):216-225. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04349.x>
- Shepherd AJ, Skelton S, Sansom CE, Gomez K, Moss DS, Hart DP. A large-scale computational study of inhibitor risk in non-severe haemophilia A. *British journal of haematology*. 2015;168(3):413-420. <https://doi.org/10.1111/bjh.13131>
- Gilles JG, Saint-Remy J-M. Coagulation factor autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, eds. *Autoantibodies*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2007:495-510.
- Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, Allacher P, Horling FM, Lawo JP, Oldenburg J, Tiede A, Male C, Windyga J, Greinacher A, Knöbl PN, Schrenk G, Koehn J, Scheiflinger F, Reipert BM. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015;125(7):1180-1188. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-598268>
- Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4(3):591-598. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01840.x>
- Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002; 99(1):168-174.
- Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH, le Cessie S, van der Bom JG. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119(12):2922-2934. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-379453>
- Tiede A, Eisert R, Czwilinna A, Miesbach W, Scharrer I, Ganser A. Acquired haemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. *Annals of Hematology*. 2010; 89(6):607-612. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0887-3>
- Hwang SH, Lim JA, Kim HC, Lee HW, Kim HS. Identification of a shared F8 mutation in the Korean patients with acquired hemophilia A. *The Korean Journal of Hematology*. 2011; 46(1):49-51. <https://dx.doi.org/10.5045/2Fkj.2011.46.1.49>
- Higuchi M, Kazazian HH Jr, Kasch L, Warren TC, McGinniss MJ, Phillips JA III, Kasper C, Janco R, Antonarakis SE. Molecular characterization of severe hemophilia A suggests that about half the mutations are not within the coding regions and splice junctions of the factor VIII gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991; 88(16):7405-7409. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.16.7405>
- Favier R, Lavergne JM, Costa JM, Caron C, Mazurier C, Viémont M, Delpech M, Valleix S. Unbalanced X-chromosome inactivation with a novel FVIII gene mutation resulting in severe hemophilia A in a female. *Blood*. 2000; 96(13):4373-4375.
- Renault NK, Dyack S, Dobson MJ, Costa T, Lam WL, Greer WL. Heritable skewed X-chromosome inactivation leads to haemophilia A expression in heterozygous females. *European Journal of Human Genetics*. 2007; 15(6):628-637. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201799>
- Di Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, Ni Q, Gerber LM, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*. 2014; 20(2):e136-143. <https://doi.org/10.1111/hae.12364>
- Lacroix-Desmazes S, Wootla B, Dasgupta S, Delignat S, Bayry J, Reinbolt J, Hoebeke J, Saenko E, Kazatchkine MD, Friboulet A, Christophe O, Nagaraja V, Kaveri SV. Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII. *The Journal of Immunology*. 2006;177(2):1355-1363. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1355>
- Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov JD, Bayry J, Lévesque H, Borg JY, Borel-Derlon A, Rao DN, Friboulet A, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia. *The Journal of Immunology*. 2008;180(11):7714-7720. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.11.7714>
- Mahendra A, Padiolleau-Lefevre S, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S. Do proteolytic antibodies complete the panoply of the autoimmune response in acquired hemophilia A? *British journal of haematology*. 2012;156(1):3-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08890.x>
- Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015;125(13):2045-2051. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-535328>
- Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *Journal of Immunology Research*. 2014; 2014:1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/320674>
- Takeda T, Sakurai Y, Tatsumi K, Kato J, Kasuda S, Yoshioka A, Shima M. Elevation of B cell-activating factor belonging to the tumour necrosis family family (BAFF) in haemophilia A patient with inhibitor. *Thrombosis and haemostasis*. 2009; 101(2):408-410. <https://doi.org/10.1160/TH08-08-0543>
- Stoilova-McPhie S, Lynch GC, Ludtke S, Pettitt BM. Domain organization of membrane-bound factor VIII. *Biopolymers*. 2013; 99(7):448-459. <https://doi.org/10.1002/bip.22199>
- Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, Maragh M, Gilleland DG. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood*. 1996; 88(1):59-65.
- Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Rosenblatt HM, Belmont JW. Methylation of Hpall and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *American Journal of Human Genetics*. 1992; 51(6):1229-1239.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin T, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CRM. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007; 109(5):1870-1877. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850>
- Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired haemophilia A: a systematic review. *Clinical reviews in Oncology/Hematology*. 2007; 63(1):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.11.004>
- Lee YS, Ng HJ. Mycophenolate in the remission induction of a patient with acquired hemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16(1):179-189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02107.x>

Поступила 19.03.2018