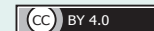


<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550>



## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКОЙ КОАГУЛОПАТИИ – ПРИОБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

Суренков А. А., Орел Е. Б., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Образование циркулирующих аутоантител, способных ингибировать факторы свертывающей системы крови, сопровождается возникновением спонтанных и/или посттравматических кровотечений у больных без предшествующих нарушений системы гемостаза в анамнезе. Одной из причин развития таких состояний является приобретенная гемофилия.

**Цель** — представить алгоритмы лабораторной диагностики приобретенной гемофилии.

**Основные сведения.** Первичная диагностика и контроль терапии заболевания осуществляются на основании результатов коагулологических исследований, при расшифровке и интерпретации которых часто возникают сложности, обусловленные низкой осведомленностью врачей об алгоритмах лабораторной диагностики и тактике ведения больных. При приобретенной гемофилии отсутствует прямая связь между результатами лабораторных исследований и клиническими проявлениями, что определяется кинетикой взаимодействия аутоантител с фактором свертывания крови (F) VIII. Встречается «ложное» *in vitro* снижение активности факторов внутреннего пути (FIX, FXI и FXII), ассоциированное с эффектом «быстродействующего» ингибитора в высоких титрах. Важной задачей представляется определение волчаночного антикоагулянта, который затрудняет своевременную диагностику и верификацию диагноза.

**Ключевые слова:** приобретенная гемофилия, лабораторная диагностика, активность фактора свертывания крови VIII, ингибитор фактора VIII, волчаночный антикоагулянт

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Суренков А.А., Орел Е.Б., Зозуля Н.И., Двирнык В.Н. Особенности клинико-лабораторной диагностики редкой коагулопатии — приобретенной гемофилии. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(4): 535–550. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550>

# FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF RARE COAGULOPATHY – ACQUIRED HEMOPHILIA

Surenkov A. A.<sup>\*</sup>, Orel E. B., Zozulya N. I., Dvirnyk V. N.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The formation of circulating autoantibodies capable of inhibiting factors of the blood coagulation system is accompanied by the occurrence of spontaneous and/or post-traumatic bleeding in patients without a history of previous disorders of the hemostasis system. One of the reasons for the development of such conditions is acquired hemophilia.

**Aim** — to present algorithms for laboratory diagnosis of acquired hemophilia.

**Main findings.** Primary diagnosis and control of therapy of the disease are carried out based on the results of coagulation studies, the decoding and interpretation of which often causes difficulties due to the low awareness of doctors about the algorithms for laboratory diagnosis and tactics for managing patients. In acquired hemophilia there is no direct relationship between the results of laboratory tests and the clinical manifestations of the disease, which is determined by the kinetics of the interaction of autoantibodies with blood coagulation factor (F) VIII. There is a “false” *in vitro* decrease in the activity of factors of the internal pathway (FIX, FXI and FXII), associated with the effect of a rapid inhibitor in high titers. An important laboratory task is the determination of lupus anticoagulant, which makes it difficult to timely diagnose and verify the diagnosis.

**Keywords:** acquired hemophilia, laboratory diagnostics, coagulation factor VIII activity, coagulation factor VIII inhibitor, lupus anticoagulant

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Surenkov A.A., Orel E.B., Zozulya N.I., Dvirnyk V.N. Features of clinical and laboratory diagnosis of rare coagulopathy – acquired hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(4): 535–550 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550>

## Введение

Приобретенные коагулопатии, характеризующиеся образованием нейтрализующих аутоантител против факторов свертывающей системы крови, представляют собой группу редких, но потенциально опасных для жизни заболеваний. Аутоантитела к фактору внутреннего пути свертывания крови (F) VIII — наиболее распространенная форма ингибитора, которая встречается при приобретенной гемофилии.

**Цель** настоящей работы — представить алгоритмы лабораторной диагностики приобретенной гемофилии.

## Клинические проявления и патогенез приобретенной гемофилии

Приобретенная гемофилия — это остро развивающееся аутоиммунное нарушение свертывания крови, обусловленное образованием ингибитора FVIII, сни-

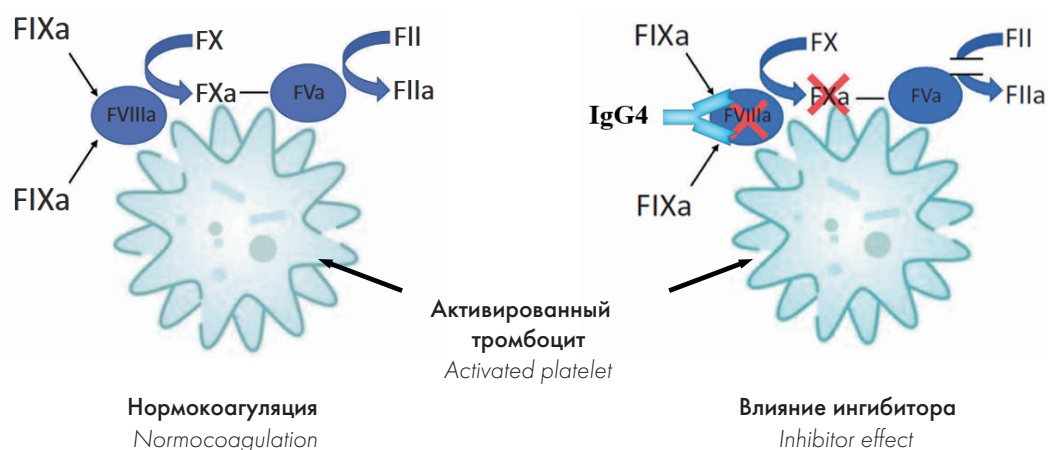
жающего его остаточную активность и ускоряющего клиренс, что клинически проявляется спонтанными и/или посттравматическими, нередко опасными для жизни кровотечениями, у больных без предшествующих нарушений гемостаза в анамнезе. Среди них наиболее часто встречаются обширные подкожные, межмышечные и забрюшинные гематомы, кровотечения из слизистых оболочек (маточные, из мочевыводящих путей, легочные, желудочно-кишечные, носовые). Гемартрозы, типичные для больных с наследственной формой гемофилии А, встречаются редко (до 3 %). Выраженный геморрагический синдром возникает у 80 % больных в дебюте заболевания, как правило, в первые 10–14 дней заболевания [1]. В 35 % случаев диагноз не устанавливается в первые 14 дней, а в 70 % случаев наблюдаются опасные для жизни кровотечения,

требующие экстренного медицинского вмешательства. Редкость этой патологии и низкая осведомленность врачей о тактике ведения больных могут быть причиной несвоевременной диагностики, неверного лечения и, как следствие, высокой смертности (от 9 до 33 %) [2].

Приобретенная гемофилия встречается с частотой 1,5–2 случая на 1 млн населения в год. В отличие от наследственной гемофилии А, которой подвержены преимущественно мужчины, частота развития приобретенной гемофилии практически одинакова у мужчин и женщин. При оценке статистических данных Европейского регистра, выделяют два пика заболеваемости: один приходится на женщин в возрасте 20–40 лет (средний возраст — 34 года), наличие ингибитора у которых ассоциируют с беременностью и родами (заболеваемость — 1 на 350 000 родов); другой — на пожилых людей старше 65 лет (средний возраст — 74 года), встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин [3–5]. Только в 50 % случаев удается установить состоя-

ния, послужившие причиной развития приобретенной гемофилии: аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, заболевания крови (в т. ч. гемобластозы), беременность, инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов. В остальных ситуациях этиологический фактор установить не представляется возможным, и заболевание приобретает первичный (идиопатический) характер [4, 5].

Патогенез заболевания до конца не изучен, однако известно, что при приобретенной гемофилии образуются поликлональные аутоантитела — иммуноглобулины (Ig) класса IgG4, реже IgG1, которые блокируют домены А2, А3 и С2 FVIII, исключая его из каскада коагуляции и значительно снижая остаточную активность [4, 5]. Таким образом, ингибитор препятствует взаимодействию FVIII с FIXa, кофактором которого он является, FXa, FIIa, фактором фон Виллебранда (vWF) и фосфолипидами на поверхности активированных тромбоцитов (рис. 1, 2) [6].

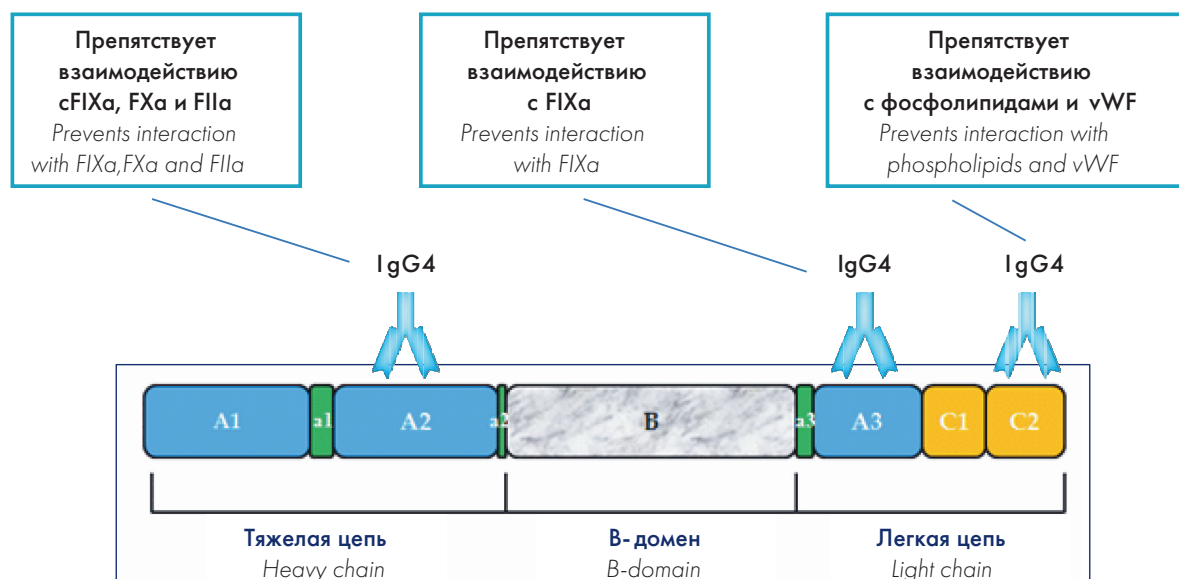


**Рисунок 1.** Влияние ингибитора FVIII на коагуляционный каскад внутреннего пути свертывания крови

**Примечание:** F — фактор свертывания крови, Ig — иммуноглобулин.

**Figure 1.** Effect of a FVIII inhibitor on the coagulation cascade of the intrinsic pathway of blood coagulation

**Note:** F — blood coagulation factor, Ig — immunoglobulin.



**Рисунок 2.** Механизм взаимодействия FVIII с ингибитором (IgG4)

**Figure 2.** Mechanism of FVIII interaction with an inhibitor (IgG4)

## Лечение приобретенной гемофилии

Тактика терапии приобретенной гемофилии определяется тяжестью кровотечения, активностью FVIII и титром ингибитора в дебюте заболевания, а также включает в себя комплексный двусторонний целевой подход, направленный на купирование геморрагического синдрома и устранение (эрадикацию) ингибитора [2, 7]. Первая цель достигается преимущественно гемостатическими препаратами с шунтирующим механизмом действия (антиингибиторный коагулянтный комплекс, рекомбинантный активированный FVII (rFVIIa)) [7]. При отсутствии тяжелых кровотечений, исходной активности FVIII > 2 % и титре ингибитора < 5 БЕ/мл применяют ингибиторы фибринолиза (антифибринолитические препараты), средства, увеличивающие содержание FVIII + vWF, и препараты FVIII [2, 6]. Последние годы появляются новые терапевтические препараты, позволяющие эффективно осуществлять профилактику кровотечений у больных приобретенной гемофилией. Один из таких препаратов — миметик FVIII (эмицизумаб), который представляет собой рекомбинантное гуманизованное биспецифическое моноклональное антитело, не подвергающееся действию ингибитора. Препарат имеет удобную подкожную форму введения, интервал между инъекциями составляет 1–2 недели [8]. Однако лабораторный мониторинг активности FVIII и титра ингибитора при проведении терапии эмицизумабом проводится только хромогенными методами, поскольку препарат искажает результаты всех клоттинговых тестов на основе активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Данный эффект сохраняется до 6 мес. со дня введения последней дозы препарата [6, 8].

Вторая цель терапии заключается в успешной эрадикации ингибитора, при этом лабораторный контроль на фоне проводимого лечения необходим каждые 7–10 дней (табл. 1). Терапия «первой линии» проводится при активности FVIII  $\geq$  2 % и титре ингибитора  $\leq$  20 БЕ/мл в дебюте заболевания и заключается в применении глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 3–4 недель [2, 6]. Отсутствие тенденции к росту активности FVIII и снижения титра ингибитора указывает на необходимость подключения терапии «второй линии», которая включает в себя добавление ритуксимаба или циклофосфамида. При активности FVIII < 2 % и титре ингибитора > 20 БЕ/мл назначается комбинированная терапия ГКС + ритуксимаб (или циклофосфамид) с возможностью смены препаратов на ГКС + циклофосфамид (или ритуксимаб) в случае неэффективности лечения в течение 3–4 недель [2, 6].

Эффект от комбинированной терапии ГКС + ритуксимаб часто отмечается в отсроченные периоды — через 3–5 месяцев. Эрадикационная терапия считается успешной при достижении активности FVIII > 50 %,

титре ингибитора < 0,6 БЕ/мл и отсутствии клинических проявлений.

Учитывая редкость заболевания и отсутствие своевременной лабораторной диагностики, ведение таких больных является сложной клинической задачей. Кроме того, возникает значительное количество ошибок на всех этапах лабораторного процесса, начиная с назначения диагностических тестов, взятия, транспортировки и пробоподготовки биоматериала, применения специальных методик и аналитических алгоритмов, заканчивая интерпретацией полученных результатов и назначением лечения [9].

## Преаналитические ошибки

Самое большое количество лабораторных ошибок (до 65 %) приходится на преаналитический этап. Среди них наиболее часто встречаются: гемолиз, нарушение соотношения крови и консерванта в пробирке («перебор» или «недобор»), сгустки и микросгустки, хилез, несоответствие пробирок по разновидности консерванта, шприцевое взятие крови, нарушение временных и температурных интервалов доставки, попадание гепарина при заборе крови из центрального венозного катетера, взятие крови в условиях гемодилюции и др. [9, 10]. Такие ошибки часто ускользают из видимости врачей клинической лабораторной диагностики и влекут за собой диагностически значимые искажения результатов коагулограммы. Основные лабораторные тесты, такие как АЧТВ, активность FVIII, титр ингибитора FVIII и волчаночный антикоагулянт (ВА), применяемые при диагностике приобретенной гемофилии, являются одними из самых чувствительных к преаналитическим ошибкам. Это нередко затрудняет первичную диагностику и контроль терапии [11].

Лабораторная диагностика ВА на преаналитическом этапе заключается в соблюдении ряда важных факторов, которые следует учитывать при выполнении исследования. Двойное центрифугирование (первичное — 2000 g 15 мин, повторное — 2500 g 10 мин) рекомендовано Международным обществом по тромбозу и гемостазу для получения обедненной тромбоцитами плазмы. Несоблюдение этих рекомендаций приводит к избыточному содержанию фосфолипидов тромбоцитарных мембран, нейтрализации антифосфолипидных антител и маскировке эффекта ВА.

Терапия антикоагулянтами, которая может проводиться больным приобретенной гемофилией до установления диагноза по поводу сопутствующих заболеваний, часто приводит к ложноположительному результату исследования ВА, поэтому лечащему врачу необходимо рассмотреть тактику отмены или замены препарата перед выполнением исследования. Больным, получающим лечение антагонистами

витамина К, рекомендуется отложить исследование до момента окончания терапии и достижения целевых значений результатов международного нормализованного отношения (МНО) < 1,5. В случае невозможности отмены предлагается вариант временного перехода на низкомолекулярные гепарины (НМГ) по причине низкого воздействия терапевтических доз препарата на результат теста. Исследование проводят не ранее, чем через 12 ч после введения последней дозы НМГ [10–12].

### Алгоритм лабораторной диагностики

При выполнении скрининговой оценки системы гемостаза (АЧТВ, протромбин по Квику, фибриноген) отмечается изолированное удлинение АЧТВ. В условиях лаборатории выполняется тест качественного определения ингибитора — индекс циркулирующе-

го антикоагулянта (ИЦА, индекс Рознера), который заключается в выполнении математического расчета на основании следующих данных: АЧТВ нормального контроля (результат внутрилабораторного контроля качества), АЧТВ больного (результат, полученный при выполнении скринингового исследования) и тест смешивания АЧТВ mix (определяется в результате инкубации смеси плазмы больного и нормальной контрольной плазмы в течение 2 ч при температуре 37 °С) (рис. 3) [2, 6, 9]. На сегодня определение ИЦА стало доступным на автоматических коагулометрах последних модификаций.

ИЦА основан на определении АЧТВ и может выполняться в любой лаборатории, не требуя специальных реагентов. Он позволяет определить направление диагностического поиска по двум критериям: наличие коррекции в данном тесте (ИЦА ≤ 15 %) свидетель-

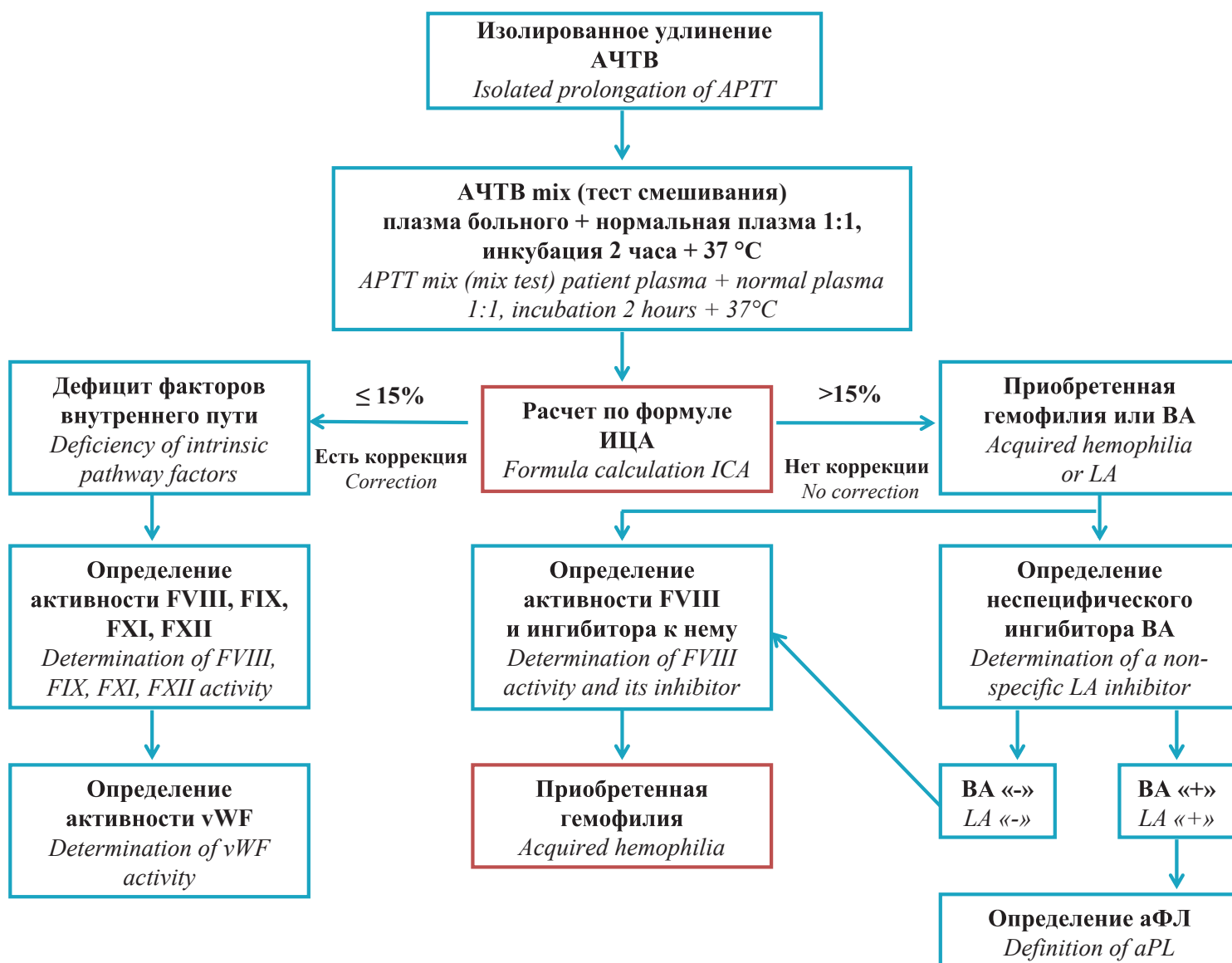


Рисунок 3. Алгоритм лабораторной диагностики приобретенной гемофилии

Примечание: аФЛ — антифосфолипидные антитела

Figure 3. Algorithm for laboratory diagnosis of acquired hemophilia

Note: aPL — antiphospholipid antibodies.

ствуется об истинном дефиците факторов внутреннего пути, а ее отсутствие (ИЦА > 15 %) — о воздействии специфического/неспецифического ингибитора факторов. Отсутствие коррекции указывает на необходимость выполнения дифференциальной диагностики между приобретенной гемофилией и эффектом ВА [13, 14].

Специальные тесты для подтверждения приобретенной гемофилии включают в себя определение активности FVIII и титра ингибитора к нему методом Бетесда в клоттинговых и хромогенных тестах. Преимуществом хромогенной методики является возможность снижения воздействия ВА на результат исследования.

Диагностика циркулирующих волчаночных антител осуществляется в качественных (АЧТВ-реагент, чувствительный к эффекту ВА; тест с разбавленным ядом гадюки Рассела и время свертывания с кварцевым активатором) и количественных (антифосфолипидные антитела к кардиолипину и бета-2-гликопротеину I, изотипов IgM и IgG) лабораторных тестах.

## Определение активности FVIII

Оценку активности FVIII при диагностике приобретенной гемофилии осуществляют двумя лабораторными методами: одностадийным клоттинговым и двухстадийным хромогенным, которые имеют свои преимущества и недостатки.

На сегодняшний день одностадийное клоттинговое исследование на основе АЧТВ является наиболее часто используемым тестом в рутинной лабораторной практике. Принцип метода заключается в определении АЧТВ смеси субстратной дефицитной плазмы по FVIII (реагент) и предварительно разведенной исследуемой плазмы (плазма больного). В результате смешивания происходит коррекция (укорочение) АЧТВ дефицитной плазмы пропорционально активности FVIII плазмы больного, поскольку содержание всех других факторов свертывания реагента соответствует референсным значениям. Это позволяет сопоставить полученный результат со значениями калибровочного графика зависимости АЧТВ в секундах от активности фактора свертывания в процентах и по нему определить активность FVIII в исследуемом образце. Одноэтапный анализ определения активности FVIII и других факторов внутреннего пути имеет ряд недостатков, связанных с относительно плохой воспроизводимостью и вариабельностью между реагентами, высокой чувствительностью метода к воздействию антикоагулянтов и некоторых лекарственных препаратов (эмицизумаб), эффекту ВА и других иммунных агентов, которые могут исказить истинные результаты факторной диагностики [15].

Исключить подобные воздействия позволяет двухстадийный хромогенный метод определения активнос-

сти FVIII. Принцип метода заключается в фотометрическом измерении амидолитической активности фактора при расщеплении хромогенного субстрата в кювете анализатора. На первой стадии плазму больного с неизвестной концентрацией FVIII инкубируют с реагентом, содержащим фосфолипиды, ионы  $Ca^{2+}$ , очищенные FIXa и FX. В результате образуется FXa в количестве, прямо пропорциональном активности FVIIIa. На второй стадии FXa гидролизует специфический для него хромогенный субстрат с высвобождением p-нитроанилина (pNA), окраску среды которым регистрирует спектрофотометр. Количество образовавшегося FXa, а следовательно, и интенсивность окрашивания среды в кювете анализатора пропорциональны активности FVIII в исследуемом образце. Полученные данные переносят на калибровочный график зависимости интенсивности окрашивания от активности фактора, где и формируют окончательный результат [15]. Недостатком хромогенного метода является его недостаточный клинический опыт применения, относительная высокая стоимость и низкая стабильность реагентов.

Клинико-лабораторные наблюдения демонстрируют, что две методики не исключают друг друга и применимы как для первичной диагностики, так и для мониторинга терапии у больных приобретенной гемофилией [15, 16].

## Диагностика наличия ингибитора методом Бетесда

Диагностика титра ингибитора методом Бетесда используется для количественного определения ингибирующих антител на основании их способности снижать активность FVIII. Исследуемую плазму больного в разных разведениях (1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8) имидазоловым буфером (pH 7,4) смешивают с контрольной (нормальной) плазмой. После 2-часовой инкубации при температуре 37 °C определяют остаточную активность FVIII для каждого разведения и сравнивают с контрольным образцом плазмы.

$$\text{Остаточная активность} = \frac{\text{Активность FVIII разведения}}{\text{Активность FVIII контроля}} \times 100\%$$

Полученные результаты переводят в Бетесда единицы (БЕ/мл), где 100%-ная остаточная активность фактора равна 0 БЕ/мл, а 50%-ная остаточная активность фактора — 1 БЕ/мл и т. д. Для разведений с остаточной активностью от 25 до 75 % результат в БЕ/мл можно считать по номограмме (рис. 4) и умножить на коэффициент разведения для получения конечной концентрации ингибитора. Если остаточная активность менее 25 %, то делают разведение плазмы (1 : 16, 1 : 32, 1 : 64, ...) больного имидазоловым буфером (pH 7,4), чтобы остаточная активность находилась в интервале 25–75 % [2, 9, 17].

Результаты внешнего контроля качества демонстрируют высокую межлабораторную вариабельность результатов классического метода Бетесда (рис. 5), которая достигает 50 % [9, 13]. Поэтому с целью повышения чувствительности и специфичности исследований при диагностике ингибиторных коагулопатий рекомендовано использовать метод Бетесда в модификации Неймегена (рис. 6), признанный «золотым стандартом». За счет буферизации контрольной (нормальной) плазмы (рН 7,4) и замены имидазолового буфера (рН 7,4) плазмой, дефицитной по FVIII, удается стандартизировать процедуру выполнения анализа: сохранить постоянство рН исследуемой смеси, свести к минимуму искусственное разрушение фактора [9, 17].

### Особенности кинетики ингибиторов I и II типа

При приобретённой гемофилии, в отличие от наследственной гемофилии, нет прямой зависимости между

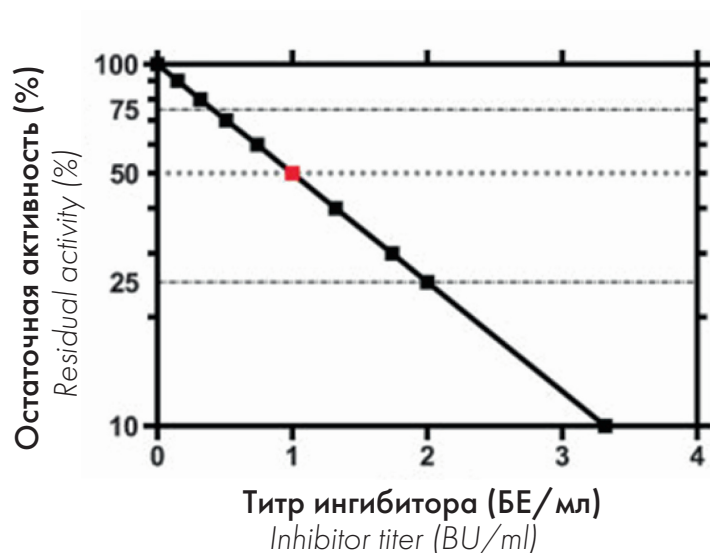


Рисунок 4. Номограмма для перевода остаточной активности FVIII от 25 до 75 % в БЕ/мл

Figure 4. Nomogram for converting residual FVIII activity from 25 to 75 % in BU/ml

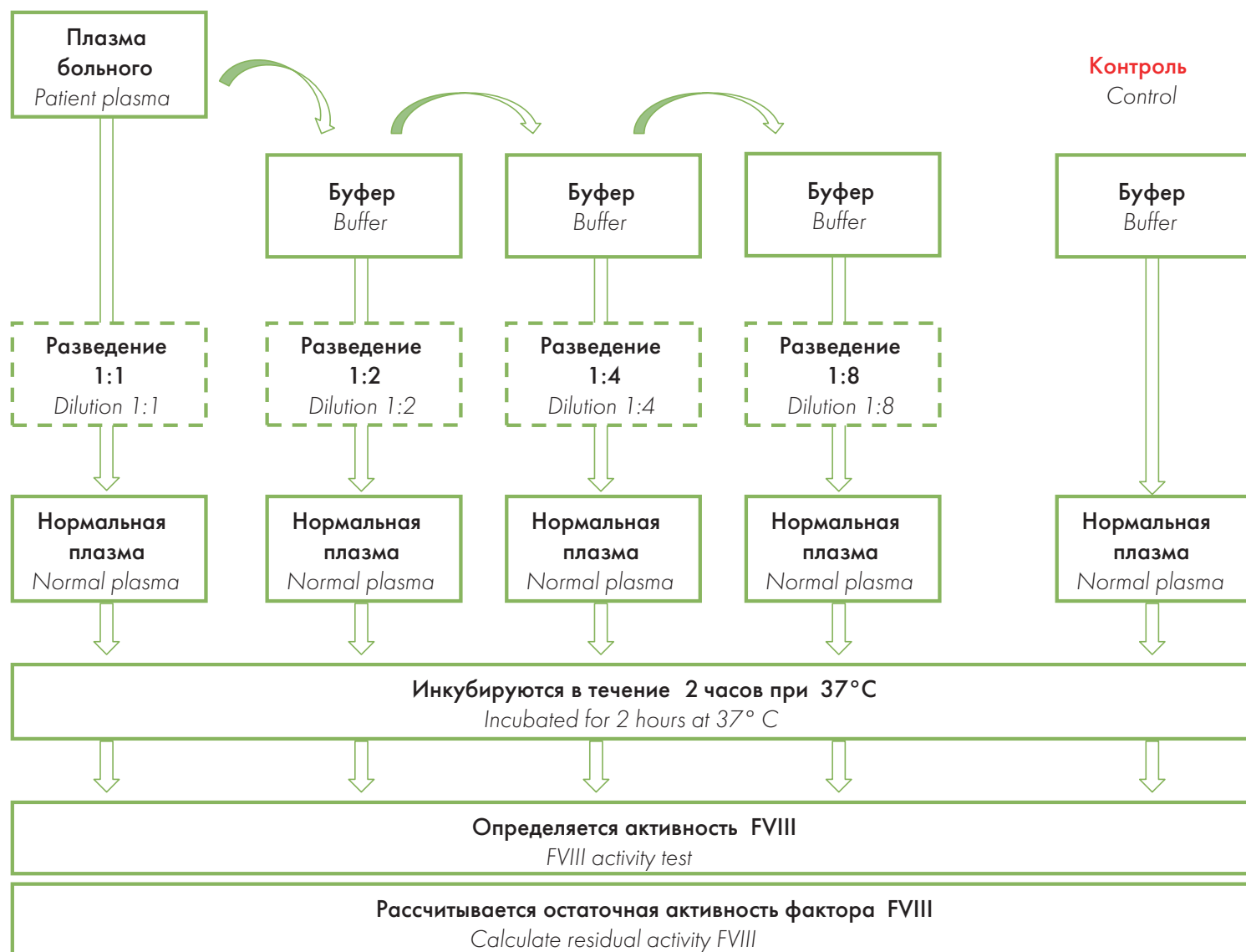
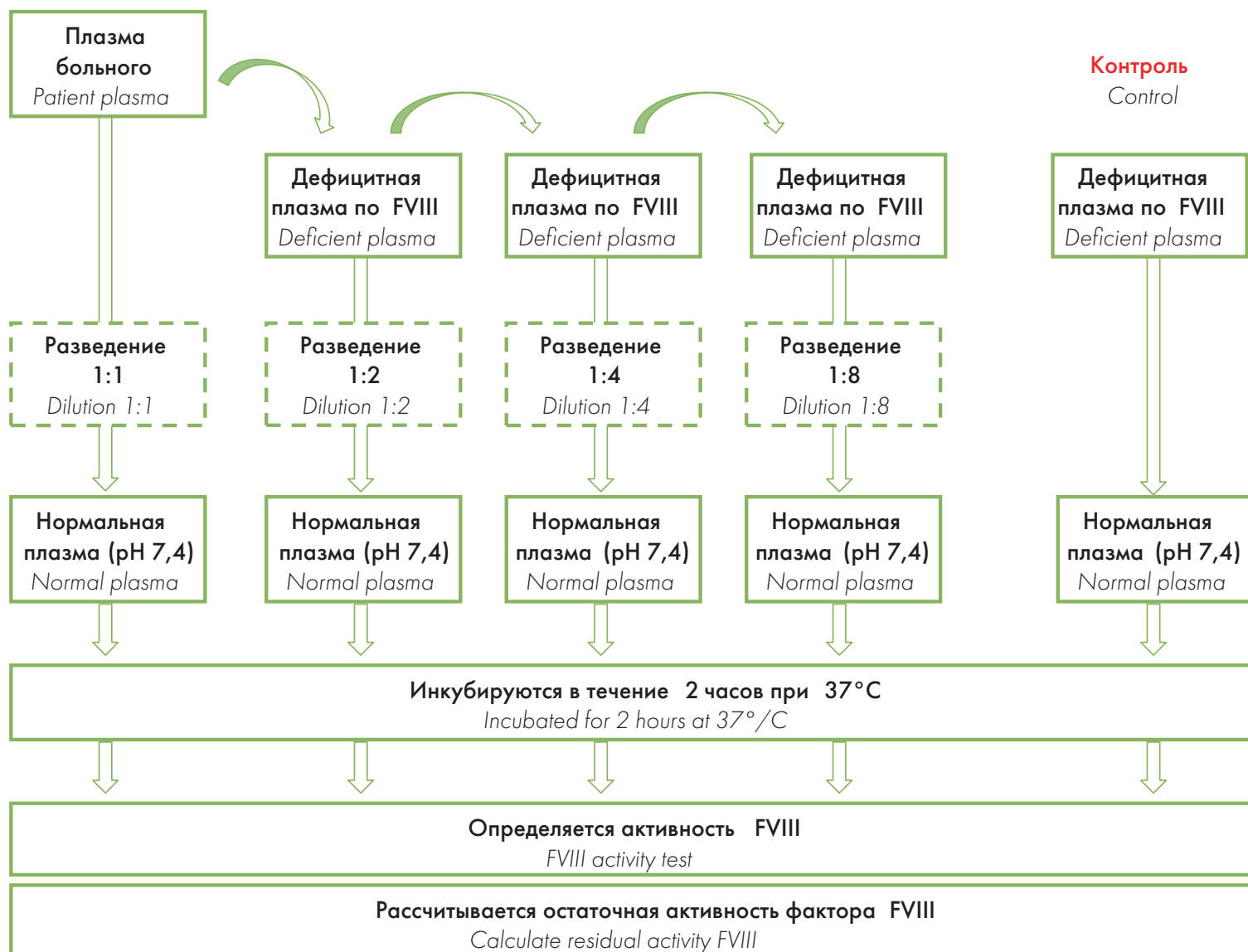


Рисунок 5. Алгоритм определения титра ингибитора методом Бетесда

Figure 5. Algorithm for determining the inhibitor titer by the Bethesda method



**Рисунок 6.** Алгоритм определения титра ингибитора методом Бетесда в модификации Неймегена  
**Figure 6.** Algorithm for determining the inhibitor titer by the Bethesda method modified by Nijmegen

титром специфического ингибитора и степенью подавления активности FVIII, что обусловлено различными кинетическими реакциями взаимодействия между фактором и инактивирующими антителами (рис. 7). При наследственной гемофилии А, осложненной образованием ингибитора, связывание FVIII с антителами происходит посредством реакций кинетики I типа («медленнодействующий» тип ингибитора), таким образом степень снижения активности FVIII прямо пропорционально (линейно) зависит от титра ингибитора и приводит к полному подавлению активности FVIII (необратимое ингибирование) (табл. 1) [9, 18].

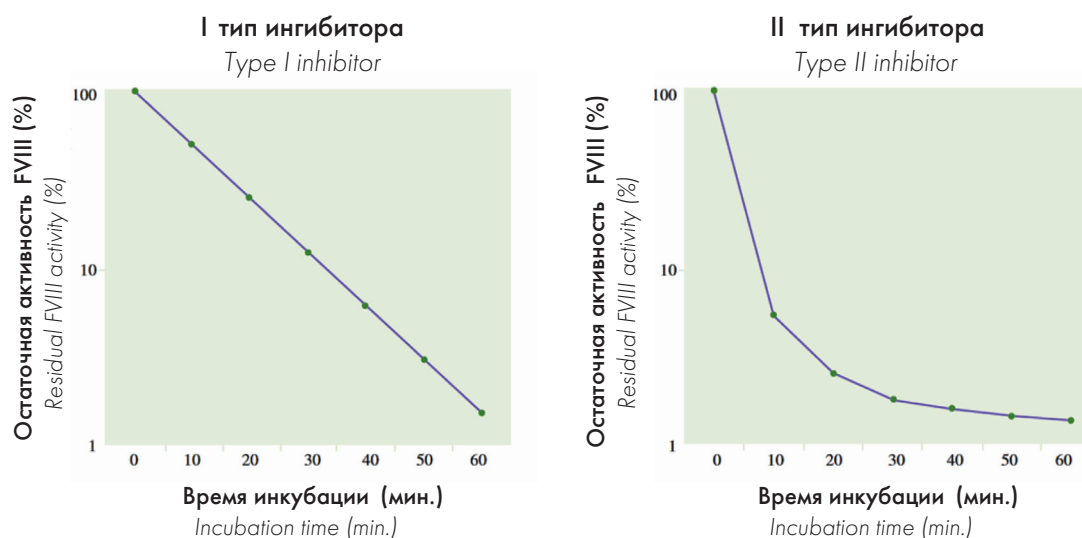
При приобретенной гемофилии наблюдаются кинетические реакции «антиген – антитело II типа» («быстродействующий» тип взаимодействия), поскольку большинство аутоантител имеют высокую начальную скорость инактивации с последующей медленной фазой, при которой остаточная активность FVIII может

определяться методом Бетесда даже при высоких концентрациях ингибитора в плазме (обратимое ингибирование) (табл. 2) [9, 18]. Поэтому при сопоставимой активности FVIII у больных приобретенной гемофилией титр ингибитора и тяжесть кровотечений могут быть значительно выше, чем у больных наследственной гемофилией А.

### Дифференциальная диагностика

Удлинение АЧТВ как основного скринингового теста оценки внутреннего пути плазменного гемостаза может быть вызвано многими причинами (табл. 3). Из основных дифференциальных диагнозов: дефицит плазменного FVIII (гемофилия А, болезнь фон Виллебранда), FIX (гемофилия В) и FXI (болезнь Розенталя) — все связаны с повышенным риском кровотечения, однако анамнез по кровоточивости и характер геморрагических проявлений может





**Рисунок 7.** Особенности кинетики ингибиторов I и II типов  
**Figure 7.** Features of the kinetics of type I and II inhibitors

**Таблица 1.** Больные наследственной гемофилией А, осложненной ингибитором  
**Table 1.** Patients with hereditary hemophilia A complicated by an inhibitor

Тесты Tests	Больной Н. Patient N.	Больной П. Patient P.	Больной С. Patient C.	Больной К. Patient K.	Больной В. Patient V.
<b>Активность FVIII (50–150 %)</b> FVIII activity (50–150 %)	0,4	0	0,8	0	0,2
<b>Ингибитор FVIII (&lt; 0,6 БЕ/мл)</b> FVIII inhibitor (< 0.6 BU/mL)	10	40	2,75	24	15

**Примечание:** Чаще всего активность FVIII составляет < 1 % и нередко достигает 0 % при титре ингибитора > 5 БЕ/мл, что сопровождается клиническим ухудшением и неэффективностью заместительной терапии.  
*Note: Most often, FVIII activity is < 1 % and often reaches 0 % with an inhibitor titer > 5 BU/mL, which is accompanied by clinical deterioration and failure of replacement therapy.*

**Таблица 2.** Больные приобретенной гемофилией  
**Table 2.** Patients with acquired hemophilia

Тесты Tests	Больной П. Patient P.	Больной А. Patient A.	Больной Р. Patient R.	Больной Т. Patient T.	Больной Р. Patient R.
<b>Активность FVIII (50–150 %)</b> FVIII activity (50–150 %)	0,4	2,1	0,5	0,3	37,5
<b>Ингибитор FVIII (&lt; 0,6 БЕ/мл)</b> FVIII inhibitor (< 0.6 BU/mL)	428	53	880	1740	10

**Примечание:** Не всегда активность FVIII < 1 % и редко достигает 0 %, при этом титр ингибитора может превышать > 1000 БЕ/мл и проявляться массивными кровотечениями.  
*Note: FVIII activity is not always < 1 % and rarely reaches 0 %, while the inhibitor titer may exceed > 1000 BU/mL and manifest as massive bleeding.*

отличаться от приобретенной гемофилии [17, 18]. Дефицит FXII, прекалликреина (ПК) и высокомолекулярного кининогена (ВМК), при которых отмечается выраженное удлинение АЧТВ, нельзя в полной мере отнести к геморрагическим заболеваниям. Дефицит активности ВМК или ПК клинически никак не проявляется. У больных с дефицитом FXII (болезнь Хагемана) имеются разнонаправленные тенденции. У большинства из них, даже при глубоком дефиците фактора, нет геморрагических проявлений, однако у других больных этой группы имеет место повышенная кровоточивость. Некоторые больные с дефицитом FXII имеют тенденцию к тромботическим проявлениям.

Среди причин удлинения АЧТВ учитываются и другие дефициты FX, FV, FII, FI, в том числе комбинированный дефицит FV + FVIII, эффект ВА, патология печени. Гепарины и многие другие антикоагулянты, включая антагонисты витамина К и пероральные антикоагулянты прямого действия, также могут вызывать удлинение АЧТВ. У больных с кровотечением следует рассматривать возможность отмены этих препаратов или использования антидотов. Если пролонгация АЧТВ сохраняется, необходимо немедленно определить активность FVIII [9, 14, 15].

Дифференциальную лабораторную диагностику приобретенной гемофилии проводят с наследственной гемофилией А (с ингибитором или без), болез-

нюю фон Виллебранда и приобретенным синдромом фон Виллебранда, антифосфолипидным синдромом (АФС), другими дефицитами факторов и действием антикоагулянтов (табл. 4). При приобретенной гемофилии необходимо учитывать «ложное» *in vitro* снижение активности факторов внутреннего пути в клоттинговых тестах, которое нередко возникает из-за истощения FVIII в субстратной дефицитной плазме по FIX, FXI и FXII под действием высоких титров специфического ингибитора (> 100 БЕ/мл). С целью уменьшения влияния ингибитора на результат активности FIX, FXI и FXII применяются хромогенные факторные тесты, а также лабораторные методики с предварительным разбавлением плазмы больного буферным раствором [2, 3, 6]. Ингибирующие антитела против FVIII у больных легкой формой гемофилии А встречаются редко, но иногда они могут снижать остаточную прокоагулянтную активность, клинически и лабораторно напоминая приобретенную гемофилию.

ВА — один из основных лабораторных маркеров тромбофилии, применяемых для диагностики АФС. Он может искусственно приводить к искажению результатов клоттинговых тестов: изолированному удлинению АЧТВ, снижению активности FVIII и, будучи неспецифическим ингибитором, некорректному определению титра ингибитора методом Бетесда. Исключить эффект ВА у больных приобретенной гемофилией можно с помощью отрицательного результата теста с разбавленным ядом гадюки Рассела (dilute Russell viper venom time, dRVVT), где змеиный яд используется для активации FX и FV, индуцируя свертывание крови в присутствии фосфолипидов и кальция. Поскольку коагуляция *in vitro* активируется, минуя FVIII, FIX, FXI и FXII внутреннего пути свертывания, исследования на основе dRVVT менее чувствительны к дефициту FVIII и наличию ингибитора к нему, чем на основе кварцевого активатора (Silica Clotting Time, SCT), которые напрямую активируют FXII [18]. Также снизить влияние ВА на активность FVIII и титра ингибитора к нему позволяют тесты на основе хромогенного субстрата (хромогенный метод определения активности FVIII и хромогенный метод определения титра ингибитора), которые обычно нечувствительны к действию неспецифического ингибитора [2, 6, 9]. Поэтому ВА необходимо рассматривать

как приоритетный дифференциальный лабораторный показатель, особенно у больных без кровотечений. Приобретенная гемофилия и АФС — аутоиммунные состояния, лабораторные маркеры которых могут одновременно определяться у одного и того же больного [19, 20, 21]. По данным литературы [2], до 20 % больных с ингибитором FVIII выявляют в тестах на определение ВА положительный результат.

По данным литературы [2], 60–80 % больных приобретенной гемофилией достигают полной ремиссии заболевания. В первые 6 мес. необходим ежемесячный лабораторный контроль (АЧТВ, FVIII, ингибитор FVIII), далее каждые 2–3 мес. в течение года и каждые 6 мес. в течение 2–3 лет. Рецидив заболевания возникает в 15–20 % случаев, средний временной интервал до возникновения рецидива заболевания составляет 4–6 мес. Больные с низким титром ингибитора и высокой остаточной активностью FVIII имеют тенденцию к более быстрому достижению ремиссии, однако не все авторы отмечают такую закономерность [2, 21, 22].

При наблюдении за больными после успешной эрадикации ингибитора часто отмечается высокая активность FVIII. Поэтому у больных с повышенным риском тромботических осложнений и отягощенным анамнезом следует рассмотреть возможность проведения тромбопрофилактики с выполнением периодического лабораторного контроля за проводимой терапией [2, 14, 23].

Таким образом, квалифицированная диагностика приобретенной гемофилии является важной клинической задачей, требующей знания актуальных алгоритмов и применения современных лабораторных методик, что позволит осуществлять своевременное установление диагноза и контроль терапии. Описанные в статье дифференциальные подходы и новые лабораторные исследования нуждаются в стандартизации и внедрении в практику врачей профильных лабораторий.

Остается актуальным вопрос выявления лабораторных критериев прогноза течения заболевания, позволяющих с момента верификации диагноза выбирать правильную тактику лечения и проводить мониторинг. Кроме того, важно распространять знания об этом заболевании среди врачей лабораторной диагностики и клиницистов, которые впервые могут столкнуться с больными с приобретенной гемофилией.

**Таблица 3.** Основные причины удлинения АЧТВ  
**Table 3.** Main causes of aPTT prolongation

Причина удлинения АЧТВ Cause of prolongation of aPTT	Клинические проявления Clinical manifestations	Комментарий Comment
<b>Дефицит факторов внутреннего пути:</b> Deficiency of intrinsic pathway factors		<b>Изолированное удлинение АЧТВ в скрининговых тестах</b> Isolated aPTT prolongation in screening tests
<b>Дефицит FVIII</b> FVIII deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Врожденная или приобретенная гемофилия А, некоторые формы болезни фон Виллебранда или приобретенный синдром фон Виллебранда</b> Congenital or acquired hemophilia A, some forms of von Willebrand disease or acquired von Willebrand syndrome
<b>Дефицит FIX</b> FIX deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Гемофилия В (болезнь Кристмаса)</b> Hemophilia B (Christmas disease)
<b>Дефицит FXI</b> Factor XI deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Синдром Розенталя</b> Rosenthal syndrome
<b>Дефицит FXII, ВМК и ПК</b> FXII deficiency, HMWK and PC	<b>Тромбоз/кровотечение отсутствуют</b> No thrombosis/bleeding	<b>Болезнь Хагемана, дефект Вильямса, дефект Фитцджеральда, дефект Флажак, дефект Флетчера</b> Hageman's disease, Williams defect, Fitzgerald defect, Flajac defect, Fletcher defect
<b>Другие дефициты факторов свертывания:</b> Other coagulation factor deficiencies:		<b>Также отмечается и удлинение ПВ</b> Also cause prolongation of PT
<b>Дефицит FX</b> FX deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Болезнь Стюарта—Прауэра</b> Stewart—Prawer disease
<b>Дефицит FV</b> FV deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Гипопротромбинемия (парагемофилия)</b> Hypoprothrombinemia (parahemophilia)
<b>Дефицит FII</b> FII deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Гипопротромбинемия</b> Hypoprothrombinemia
<b>Дефицит FI (фибриноген)</b> FI deficiency (fibrinogen)	<b>Кровотечение/тромбоз</b> Bleeding/thrombosis	<b>Гипофибриногенемия &lt; 1,0 г/л</b> <b>Афибриногенемия &lt; 0,1 г/л</b> <b>Дисфибриногенемия (снижение активности и резистентность к плазмину)</b> Hypofibrinogenemia < 1,0 g/L Afibrinogenemia < 0,1 g/L Dysfibrinogenemia (decreased activity and resistance to plasmin)
<b>Комбинированный дефицит FV + FVIII</b> Combined FV + FVIII deficiency	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Активность факторов составляет 5–20 %</b> A rare autosomal recessive disorder. The activity of factors is 5–20 %
<b>Тяжелая патология печени (печеночная недостаточность)</b> Severe liver disease (liver failure)	<b>Кровотечение</b> Bleeding	<b>Удлинение АЧТВ и ПВ, дефицит факторов свертывания (снижения белковосинтетической функции печени)</b> Prolongation of aPTT and PT, deficiency of coagulation factors (decrease in the protein-synthetic function of the liver)
<b>Эффект ВА</b> The effect of LA	<b>Склонность к тромбозам</b> Tendency to develop thrombosis	<b>Удлинение АЧТВ редко сочетается с удлинением ПВ (зависит от чувствительности реактивов и аналитических особенностей анализаторов)</b> aPTT prolongation is rarely combined with PT prolongation (this depends on the sensitivity of the reagents and the analytical features of the analyzers)
<b>Действие антикоагулянтов:</b> Action of anticoagulants:		

Причина удлинения АЧТВ <i>Cause of prolongation of aPTT</i>	Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>	Комментарий <i>Comment</i>
<b>Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К)</b> <i>Indirect anticoagulant (vitamin K antagonists)</i>	<b>Возрастает риск кровотечения при передозировке</b> <i>Increased risk of bleeding with drug overdose</i>	<b>Влияние на ПВ (МНО) выражено сильнее, чем на АЧТВ (отмечается при передозировке препарата)</b> <i>Effect on PT (INR) often stronger than on aPTT (in case of drug overdose)</i>
<b>Нефракционированный гепарин</b> <i>Unfractionated heparin</i>		<b>Влияние на АЧТВ зависит от используемых реактивов</b> <i>Effect on aPTT depends on the reagents used</i>
<b>Низкомолекулярный гепарин</b> <i>Low molecular weight heparin</i>		<b>Влияние на АЧТВ только при высоких терапевтических дозах, передозировке</b> <i>Effect on aPTT only at high therapeutic doses, overdose</i>
<b>Прямые ингибиторы FXa</b> <i>Direct FXa inhibitors</i>		<b>Влияние на ПВ выражено сильнее, чем на АЧТВ</b> <i>Effect on PT often stronger than on aPTT</i>
<b>Прямые ингибиторы тромбина</b> <i>Direct thrombin inhibitors</i>		<b>Влияние на АЧТВ выражено сильнее, чем на ПВ</b> <i>Effect on aPTT often stronger than on prothrombin time</i>

Примечание: ПК — прекалликреин, ВМК — высокомолекулярного кининоген, ПВ — протромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ВА — волчаночный антикоагулянт.

Note: PC — prekallikrein, HMWK — high molecular weight kininogen, PT — prothrombin time, INR — international normalized ratio, LA — lupus anticoagulant.

**Таблица 4.** Дифференциальная лабораторная диагностика приобретенной гемофилии

**Table 4.** Differential laboratory diagnosis of acquired hemophilia

Патологическое состояние, терапия <i>Pathological condition, therapy</i>	Изменение лабораторных показателей <i>Changes of laboratory parameters</i>	Дополнительные лабораторные исследования и диагностические критерии <i>Additional laboratory tests and diagnostic criteria</i>
<b>Приобретенная гемофилия</b> <i>Acquired hemophilia</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Снижение активности FVIII</b> <b>Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА &gt; 15 %)</b> <b>Ингибитор FVIII &gt; 0,6 БЕ/мл</b> <b>Снижение активности FIX, FXI и FXII <i>in vitro</i> (при высоком титре ингибитора FVIII)</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>Reduced FVIII activity</i> <i>APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %)</i> <i>FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL</i> <i>Reduced FIX, FXI, FXII activity in vitro (with a high duration of action of the FVIII inhibitor)</i>	<b>Семейный анамнез не отягощен</b> <b>Болеют мужчины и женщины</b> <b>Недлительный анамнез по кровоточивости</b> <b>Хромогенный метод определения активности FVIII и титра ингибитора к нему (снижает эффект ВА на результаты тестов)</b> <b>Лабораторная методика с предварительным разведением плазмы больного буферным раствором (снижение действия высокого титра ингибитора FVIII на активность FIX, FXI и FXII)</b> <i>Non-burdened familial history</i> <i>Affects both men and women</i> <i>Not a long history of bleeding</i> <i>Chromogenic method for determining the activity of FVIII and the titer of an inhibitor to it (reduces the effect of LA on test scores)</i> <i>Laboratory technique with preliminary dilution of the patient's plasma with a buffer solution (reducing the effect of a high titer of a FVIII inhibitor on the activity of FIX, FXI and FXII)</i>
<b>Наследственная гемофилия А</b> <i>Hereditary hemophilia A</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Снижение активности FVIII</b> <b>Тест смешивания по АЧТВ — есть коррекция (ИЦА ≤ 15 %)</b> <b>Отсутствует ингибитор FIII &lt; 0,6 БЕ/мл</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>Reduced FVIII activity</i> <i>APTT mixing test — correction (ICA ≤ 15 %)</i> <i>FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL</i>	<b>Семейный анамнез отягощен</b> <b>Чаще болеют мужчины</b> <b>Длительный анамнез по кровоточивости</b> <i>Burdened familial history</i> <i>Men get sick more often</i> <i>Long history of bleeding</i>

Патологическое состояние, терапия <i>Pathological condition, therapy</i>	Изменение лабораторных показателей <i>Changes of laboratory parameters</i>	Дополнительные лабораторные исследования и диагностические критерии <i>Additional laboratory tests and diagnostic criteria</i>
<b>Наследственная гемофилия А, ингибиторная форма</b> <i>Hereditary hemophilia A, inhibitory form</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Снижение активности FVIII</b> <b>Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА &gt; 15 %)</b> <b>Ингибитор FVIII &gt; 0,6 БЕ/мл</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>Reduced FVIII activity</i> <i>APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %)</i> <i>FVIII inhibitor &gt; 0.6 BU/mL</i>	<b>Семейный анамнез отягощен</b> <b>Чаще болеют мужчины</b> <b>Длительный анамнез по кровоточивости</b> <b>Клиническое ухудшение и неэффективность заместительной терапии</b> <i>Burdened familial history</i> <i>Men get sick more often</i> <i>Long history of bleeding</i> <i>Clinical deterioration and failure of replacement therapy</i>
<b>Болезнь фон Виллебранда или приобретенный синдром фон Виллебранда</b> <i>von Willebrand disease or acquired von Willebrand syndrome</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Снижение активности FVIII,</b> <b>Снижение активности vWF:Ag и vWF:Rco (зависит от типа болезни фон Виллебранда)</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>Reduced FVIII activity</i> <i>Reduced vWF:Ag and vWF:Rco activity (depending on the type of von Willebrand disease)</i>	<b>RIPA — ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов</b> <b>vWF:FVIIIb — FVIII связывающая активность vWF</b> <b>vWF:CB — коллагенсвязывающая активность vWF</b> <b>Мультимерный анализ vWF</b> <i>RIPA — ristocetin-induced platelet aggregation</i> <i>vWF:FVIIIb — vWF: FVIII binding activity</i> <i>vWF:CB — vWF: collagen-binding activity</i> <i>vWF multimeric analysis</i>
<b>АФС</b> <i>APS</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Тест смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА &gt; 15 %)</b> <b>ВА «положительный»: может исказить результат определения активности FVIII в клоттинговых тестах</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %)</i> <i>LA "positive": distorts the result of determining the activity of FVIII in clotting tests</i>	<b>АЧТВ-реагент, чувствительный к эффекту ВА</b> <b>Тесты с разбавленным ядом гадюки Рассела (dRVVT Screen / dRVVT Confirm) и кварцевым активатором (SCT Screen / SCT Confirm)</b> <b>Антифосфолипидные антитела к кардиолипину IgM / IgG и бета-2-гликопротеину I IgM / IgG</b> <i>aPTT-reagent sensitive to the effect of LA</i> <i>The dilute Russell viper venom tests (dRVVT Screen / dRVVT Confirm) and quartz activator tests (SCT Screen / SCT Confirm)</i> <i>Antiphospholipid antibodies to anti-cardiolipin antibodies IgM / IgG and anti-β2 -glycoprotein I IgM / IgG</i>
<b>Дефицит факторов внутреннего пути:</b> <b>Дефицит FIX</b> <b>Дефицит FXI</b> <b>Дефицит FXII</b> <i>Deficiency of intrinsic pathway factors:</i> <i>FIX deficiency</i> <i>FXI deficiency</i> <i>FXII deficiency</i>	<b>Изолированное удлинение АЧТВ</b> <b>Снижение активности FIX</b> <b>Снижение активности FXI</b> <b>Снижение активности FXII</b> <i>Isolated aPTT prolongation</i> <i>Reduced FIX activity</i> <i>Reduced FXI activity</i> <i>Reduced FXII activity</i>	<b>Отмечается снижение активности FIX, FXI и FXII in vitro (при высоком титре ингибитора FVIII)</b> <i>Reduced FIX, FXI, FXII activity in vitro (with a high duration of action of the FVIII inhibitor)</i>
<b>Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К)</b> <i>Indirect anticoagulant (vitamin K antagonists)</i>	<b>Влияние на ПВ (МНО) выражено сильнее, чем на АЧТВ (отмечается при передозировке препарата)</b> <i>Effect on PT (INR) often stronger than on aPTT (in case of drug overdose)</i>	<b>Определение ПВ (МНО)</b> <b>Определение активности витамин К-зависимых факторов (FII, FVII, FIX и FX)</b> <i>Determination of PT (INR)</i> <i>Determination of the activity of Vitamin K dependent factors (FII, FVII, FIX и FX)</i>
<b>Нефракционированный гепарин</b> <i>Unfractionated heparin</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <b>Действует как «быстродействующий» ингибитор в тестах смешивания по АЧТВ — нет коррекции (ИЦА &gt; 15 %)</b> <i>Prolongation of aPTT</i> <i>Acts as «fast acting» inhibitor in APTT mixing test — no correction (ICA &gt; 15 %)</i>	<b>Определение тромбинового времени</b> <b>Определение анти-FXa активности для подтверждения или исключения действия антикоагулянтов</b> <i>Determination of thrombin time</i> <i>Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action</i>

Патологическое состояние, терапия <i>Pathological condition, therapy</i>	Изменение лабораторных показателей <i>Changes of laboratory parameters</i>	Дополнительные лабораторные исследования и диагностические критерии <i>Additional laboratory tests and diagnostic criteria</i>
<b>Низкомолекулярный гепарин</b> <i>Low molecular weight heparin</i>	<b>Удлинение АЧТВ (отмечается при передозировке препарата)</b> <i>Prolongation of aPTT</i>	<b>Определение анти-FXa активности для подтверждения или исключения действия антикоагулянтов</b> <b>Отменить препарат и повторить исследование</b> <i>Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action</i> <i>Withdraw drug and repeat testing</i>
<b>Прямые ингибиторы FXa</b> <i>Direct FXa inhibitors</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <i>Prolongation of aPTT</i>	<b>Определение анти-FXa активности для подтверждения или исключения действия антикоагулянтов</b> <b>Влияние на ПВ выражено сильнее, чем на АЧТВ</b> <b>Отменить препарат и повторить исследование</b> <i>Anti-FXa assay to confirm or exclude anticoagulant drug action</i> <i>Effect on PT often stronger than on aPTT</i> <i>Withdraw drug and repeat testing</i>
<b>Прямые ингибиторы тромбина</b> <i>Direct thrombin inhibitors</i>	<b>Удлинение АЧТВ</b> <i>Prolongation of aPTT (in case of drug overdose)</i>	<b>Влияние на АЧТВ выражено сильнее, чем на ПВ</b> <b>Определение тромбинового времени</b> <b>Отменить препарат и повторить исследование</b> <i>Effect on aPTT often stronger than on prothrombin time</i> <i>Determination of thrombin time</i> <i>Withdraw drug and repeat testing</i>

**Примечание:** МНО — международное нормализованное отношение, vWF:Ag — антиген фактора фон Виллебранда, vWF:Rco — ристоцетин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда, RIPA — ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов, vWF:FVIIIb — фактор VIII-связывающая активность фактора фон Виллебранда, vWF:CB — коллагенсвязывающая активность фактора фон Виллебранда, dRVVT Screen/dRVVT Confirm — время свертывания с разбавленным ядом гадюки Рассела Скрининг/Подтверждение, SCT Screen/SCT Confirm — время свертывания с кварцевым активатором Скрининг/Подтверждение, ВА — волчаночный антикоагулянт.

Note: INR — international normalized ratio, vWF:Ag — von Willebrand factor antigen, vWF:Rco — von Willebrand factor ristocetin cofactor activity, RIPA — ristocetin-induced platelet aggregation, vWF:FVIIIb — von Willebrand factor : factor VIII binding activity, vWF:CB — von Willebrand factor : collagen-binding activity, dRVVT Screen/dRVVT Confirm — diluted Russell Viper Venom Time Screen/Confirm, SCT Screen/SCT Confirm — Silica Clotting Time Screen/Confirm, LA — lupus anticoagulant.

**Литература**

- Constantinescu C., Jitaru C., Pasca S., et al. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B. *Blood Rev.* 2021; 53(6): 100907. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100907.
- Andreas T., Peter C., Paul K., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020; 105(7): 1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
- Maria E.M., Ramiro N., Francisco J.R. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin.* 2017; 148(7): 314–22. DOI: 10.1016/j.medcle.2016.11.041.
- Knoebl P., Marco P., Baudo F., et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
- Franchini M., Vaglio S., Marano G., et al. Acquired hemophilia A: A review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017; 22(9): 514–20. DOI: 10.1080/10245332.2017.1319115.
- Al Mahmasani L., Finianos A., Bou-fakhredin R., et al. Acquired hemophilia A: When an overlooked autoimmune disorder causes significant bleeding. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020; 8(2-3): 79–89. DOI: 10.1080/21678707.2020.1740682.
- Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R. и др. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного

**References**

- Constantinescu C., Jitaru C., Pasca S., et al. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B. *Blood Rev.* 2021; 53(6): 100907. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100907.
- Andreas T., Peter C., Paul K., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020; 105(7): 1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
- Maria E.M., Ramiro N., Francisco J.R. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Med Clin.* 2017; 148(7): 314–22. DOI: 10.1016/j.medcle.2016.11.041.
- Knoebl P., Marco P., Baudo F., et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
- Franchini M., Vaglio S., Marano G., et al. Acquired hemophilia A: A review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017; 22(9): 514–20. DOI: 10.1080/10245332.2017.1319115.
- Al Mahmasani L., Finianos A., Bou-fakhredin R., et al. Acquired hemophilia A: When an overlooked autoimmune disorder causes significant bleeding. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020; 8(2-3): 79–89. DOI: 10.1080/21678707.2020.1740682.
- Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R., et al. Treatment tactics for a patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated

- активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(2): 282–94. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
8. Tiede A., Kemkes-Matthes B., Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost*. 2021; 19(3): 637–44. DOI: 10.1111/jth.15208.
9. Tiede A., Werwitzke S., Scharf R.E. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: Limitations, consequences and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(7): 803–11. DOI: 10.1055/s-0034-1390004.
10. Favaloro E.J., Lippi G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018; 24(2): 198–210. DOI: 10.1111/hae.13396.
11. Lippi G., Favaloro E.J. Preanalytical issues in hemostasis and thrombosis testing. *Methods Mol Biol*. 2017; 1646: 29–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_2.
12. Tay Za K., Jayaranee S. Practice and performance of lupus anticoagulant tests: A single centre experience. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1): 51–7.
13. Потылицина В.В., Самойленко В.В., Лобанова С.М. и др. К вопросу использования методов фактор-параллелизма и индекса циркулирующего антикоагулянта в алгоритме диагностики дефицита факторов свертывания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(2): 83–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-83-88.
14. Coppola A., Franchini M., Tripodi A., et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus*. 2022; 20(3): 245–62. DOI: 10.2450/2022.0238-21.
15. Baig M.A., Swamy K.B., Comparative analysis of chromogenic vs clot. based one stage APTT assay for determination of factor VIII level. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021; 64(1): 123–7. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_900\_19.
16. Novembrino C., Anzoletti M.B., Mancuso M.E., et al. Evaluation of an automated chromogenic assay for Factor VIII clotting activity measurement in the patients affected by hemophilia A. *Haemophilia*. 2019; 25(3): 521–6. DOI: 10.1111/hae.13746.
17. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*. 2018; 24(2): 186–97. DOI: 10.1111/hae.13424.
18. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада; 2019: 400.
19. Casas Patarroyo C.P., Agudelo López P.C.D, Galvez K., et al. Adequate diagnosis of acquired hemophilia A. *Rev Med Chil*. 2019; 147(3): 334–41. DOI: 10.4067/S0034-98872019000300334.
20. Seethala S., Collins N.P. Jr., Comerci G. Jr. An unusual etiology for elevation of activated partial thromboplastin time (aPTT) in SLE: Acquired hemophilia and lupus anticoagulant. *Case Rep Hematol*. 2013; 2013: 521785. DOI: 10.1155/2013/521785.
21. Ames P.R., Graf M., Archer J., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time: Difficulties in discriminating coexistent Factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(2): 149–54. DOI: 10.1177/1076029614541516.
22. Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E., et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015; 125(7): 1091–7. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089.
23. Werwitzke S., Geisen U., Nowak-Göettl U., et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 study. *Thromb Haemost*. 2016; 14(5): 940–7. DOI: 10.1111/jth.13304.
- coagulation factor VII and the inhibitor eradication. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(2): 282–94. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294. (In Russian).
8. Tiede A., Kemkes-Matthes B., Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost*. 2021; 19(3): 637–44. DOI: 10.1111/jth.15208.
9. Tiede A., Werwitzke S., Scharf R.E. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: Limitations, consequences and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40(7): 803–11. DOI: 10.1055/s-0034-1390004.
10. Favaloro E.J., Lippi G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018; 24(2): 198–210. DOI: 10.1111/hae.13396.
11. Lippi G., Favaloro E.J. Preanalytical issues in hemostasis and thrombosis testing. *Methods Mol Biol*. 2017; 1646: 29–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1\_2.
12. Tay Za K., Jayaranee S. Practice and performance of lupus anticoagulant tests: A single centre experience. *Malays J Pathol*. 2020; 42(1): 51–7.
13. Potylitsina V., Samoilenko V., Lobanova S., et al. The issue of use parallelism factor method and index of circulating anticoagulant in diagnostic algorithm deficiency of coagulation factors. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(2): 83–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-2-83-88. (In Russian).
14. Coppola A., Franchini M., Tripodi A., et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus*. 2022; 20(3): 245–62. DOI: 10.2450/2022.0238-21.
15. Baig M.A., Swamy K.B., Comparative analysis of chromogenic vs clot. based one stage APTT assay for determination of factor VIII level. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021; 64(1): 123–7. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_900\_19.
16. Novembrino C., Anzoletti M.B., Mancuso M.E., et al. Evaluation of an automated chromogenic assay for Factor VIII clotting activity measurement in the patients affected by hemophilia A. *Haemophilia*. 2019; 25(3): 521–6. DOI: 10.1111/hae.13746.
17. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia*. 2018; 24(2): 186–97. DOI: 10.1111/hae.13424.
18. Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. Moscow, Tver: Triada Publ.; 2019: 400. (In Russian).
19. Casas Patarroyo C.P., Agudelo López P.C.D, Galvez K., et al. Adequate diagnosis of acquired hemophilia A. *Rev Med Chil*. 2019; 147(3): 334–41. DOI: 10.4067/S0034-98872019000300334.
20. Seethala S., Collins N.P. Jr., Comerci G. Jr. An unusual etiology for elevation of activated partial thromboplastin time (aPTT) in SLE: Acquired hemophilia and lupus anticoagulant. *Case Rep Hematol*. 2013; 2013: 521785. DOI: 10.1155/2013/521785.
21. Ames P.R., Graf M., Archer J., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time: Difficulties in discriminating coexistent Factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(2): 149–54. DOI: 10.1177/1076029614541516.
22. Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E., et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015; 125(7): 1091–7. DOI: 10.1182/blood-2014-07-587089.
23. Werwitzke S., Geisen U., Nowak-Göettl U., et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 study. *Thromb Haemost*. 2016; 14(5): 940–7. DOI: 10.1111/jth.13304.

### Информация об авторах

**Суренков Алексей Алексеевич\***, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: aleksei\_surenkov@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

**Зозуля Надежда Ивановна**, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: zozulya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

**Орел Елена Борисовна**, руководитель группы патологии гемостаза централизованной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: orel.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

**Двирнык Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.09.2022

Принята в печать: 28.11.2022

### Information about the authors

**Aleksei A. Surenkov\***, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: aleksei\_surenkov@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-6559>

**Nadezhda I. Zozulya**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: zozulya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

**Elena B. Orel**, Head of the Hemostasis Pathology Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: orel.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7932-7617>

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

\* Corresponding author

Received 20.09.2022

Accepted 28.11.2022