

## ИНГИБИТОРНАЯ ФОРМА ГЕМОФИЛИИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### INHIBITOR FORM OF HEMOPHILIA IN THE POSTPARTUM PERIOD: CLINICAL OBSERVATION

**Z. Medzhidova**  
**Z. Abusueva**  
**N. Stefanyan**  
**A. Saakova**  
**R. Bagomedov**  
**A. Medzhidova**

*Summary.* Hemophilia is a genetic disorder of coagulation hemostasis, which is characterized by a deficiency or defect in the proteins of the blood coagulation system or an imbalance between the coagulation and anticoagulation systems of the blood. Acquired hemophilia is much less common than genetically determined. Hemophilia is common in all ethnic groups. Postpartum acquired hemophilia accounts for 7 to 21% of the total number of cases of acquired hemophilia. There is an assumption that during childbirth, the mother is sensitized by fetal factor VIII. Bleeding is extremely severe and often requires immediate therapy and blood transfusion due to the fulminant development of anemia.

*Keywords:* postpartum acquired hemophilia, inhibitory form of hemophilia, pregnancy, postpartum period.

**Меджидова Зарема Абдуллаевна**

Профессор, ФГБОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Махачкала  
roddom2m@mail.ru

**Абусуева Зухра Абусуевна**

Главный акушер гинеколог, ФГБОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Махачкала  
zuhraabusueva@mail.ru

**Стефанян Нателла Амлетовна**

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Махачкала

**Саакова Анжелика Айрумовна**

Д.м.н., ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ; Заведующая  
отделением, Махачкалинский родильный дом № 2,  
Махачкала

**Багомедов Руслан Гусейнович**

Д.м.н., Заведующий отделением, Заслуженный врач  
РД, Врач высшей категории, ФГБОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
Махачкала

**Меджидова Айшат Меджидовна**

К.м.н, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный  
медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала

*Аннотация.* Гемофилия — генетическое нарушение коагуляционного гемостаза, которая характеризуется недостатком или дефектом протеинов свертывающей системы крови или нарушением баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Приобретенная гемофилия встречается значительно гораздо реже, чем генетически детерминированная. Гемофилия распространена во всех этнических группах. Послеродовая приобретенная гемофилия составляет от 7 до 21% от общего числа случаев приобретенной гемофилии. Есть предположение, что во время родов происходит сенсбилизация матери фетальным фактором VIII. Кровотечения бывают крайне тяжелыми и часто требуют немедленной терапии и гемотрансфузий в связи с молниеносным развитием анемии.

*Ключевые слова:* послеродовая приобретенная гемофилия, ингибиторная форма гемофилии, беременность, послеродовой период.

## Введение

**В** кругах большинства членов медицинского сообщества принято считать, что данная патология является исключительно генетически детерминированной проблемой. В то же время доля приобретённых форм составляет 0,5–4 случаев на 1 млн. населения в популяции в год [1–3]. Именно в связи с такой редкой встречаемостью и установкой на генетический характер этой болезни оно диагностируется поздно. Развитие приобретённой формы гемофилии связано с выработкой организмом аутоантител к факторам свёртывания плазмы крови. Чаще выявляются антитела к фактору VIII в силу относительно большой молекулярной массы этого белка — развивается так называемая приобретённая гемофилия типа А (ПГА) [4–6]. Однако глубокие механизмы и сама этиология развития ПГ неизвестна. Примерно в половине случаев у больных этим заболеванием сопутствующих болезней не выявляется, а у 20% пациентов наблюдается аутоиммунная патология (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, герпетиформный дерматит и т.д.) [7–9]. Ещё у 20% — рак, а у 10%-15% ПГА связана с беременностью, родами и послеродовым периодом (беременность является тромбофилическим состоянием, при котором активация внутрисосудистого тромбоза происходит вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма, направленной к уменьшению кровопотери в родах) [10–14]. Летальность при геморрагических осложнениях в группе в целом составляет 7–21% (своевременная верификация наличия ингибиторов у пациентов с гемофилией, как правило, не представляет особых затруднений, однако важно подобрать терапию) [15].

При первичной диагностике ПГА на первый план выступают изменения в коагулограмме: удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и времени свёртывания при сохранении в пределах нормальных значений показателей протромбинового и итромбинового времени, концентрации фибриногена, времени кровотечения и количества тромбоцитов. Обнаружение снижения уровня фактора VIII и выявление его ингибитора подтверждают диагноз. Количество ингибитора определяется методом Бетезда и выражается в Бетезда-единицах (БЕ) [16–17]. При приобретённой гемофилии также вырабатываются антитела к фактору свертывания VIII: сочетание поликлональных иммуноглобулинов классов G1 и G4, блокирующих участки A2, A3 и C2 доменов фактора VIII. Нарушаются связь фактора VIII с фактором Виллебранда, взаимодействие с фосфолипидами, факторами IX и X. В противоположность ингибиторам, которые синтезируются у больных с тяжелой формой гемофилии А преимущественно в детском возрасте, ау-

тоантитела чаще отмечаются у людей зрелого возраста. Для диагностики этой формы заболевания определяют наличие ингибитора [18–19].

В соответствии с общепринятой классификацией выделяют 2 группы больных с ПГ: с низким (10 ВЕ) и высоким (более 10 ВЕ) титром ингибитора [20]. Течение заболевания включает быстрообратимую фазу, фазу возвратных клинических проявлений и фазу осложнений. При приобретённой ингибиторной форме гемофилии (часто во время беременности и послеродовом периоде) наблюдаются персистирующие некупирующиеся кровотечения после оперативных вмешательств. Для терапии кровотечений используются активаторы протромбинового комплекса. Выбор препарата и дозировка определяются локализацией и тяжестью кровопотери [21,22].

В рамках вопроса в акушерстве и гинекологии генетически-детерминированные тромбофилии усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию у беременных женщин. Опасность связана с повышенным риском различных осложнений беременности, создавая реальную угрозу жизни, здоровью матери и плода, предопределяя рост материнской и перинатальной смертности [23]. По последним данным, в структуре причин акушерских осложнений тромбофилии составляют от 45 до 75%. Проблема является достаточно актуальной в связи с очень высокой частотой генетических и приобретённых тромбофилий в общей популяции, которая, по современным данным, достигает около 20% [23].

## Материалы и методы

В качестве клинико-лабораторной картины ингибиторной формы гемофилии в послеродовом периоде представлено описание клинического случая женщины А., поступившей в отделение оперативной гинекологии ГБУРД (МРД № 2 им. Каримова) от 21 июня 2021 года.

Больная А., (28 лет, 1997 года) доставлена в отделение оперативной гинекологии ГБУРД («Махачкалинский родильный дом № 2 им. Р.А. Каримова»).

Из жалоб при поступлении отмечались общая слабость, а также обильные кровянистые выделения из половых путей.

Из истории болезни следует, что наследственный и аллергологический анамнезы не отягощены, гемотрансфузии отсутствуют. Из перенесенных заболеваний и операций: вирусный гепатит А в детстве, туберкулез; аппендэктомия в 2011 году, резекция верхней доли левого легкого (удаление туберкулемы в 2008 году). Менструальная функция наблюдается с 14 лет (мен-

ситуации — регулярные, умеренные, безболезненные). Начало половой жизни в 18 лет. Перенесенные женские заболевания до начала половой жизни: отрицает. 7 июня 2021 года зарегистрированы роды через естественные родовые пути. Репродуктивная функция: А-О, Р-1. При поступлении пациентке диагностировали следующее: «*Маточное кровотечение (послеродовое). Остатки плацентарной ткани? Анемия средней тяжести*».

Учитывая маточное кровотечение и остатки плацентарной ткани, больной было произведено лечебно-диагностическое выскабливание слизистой полости матки от 24 июня 2021 года (в аспирате получены остатки плацентарной ткани). Ситуация ухудшилась через три дня. В экстренном порядке выполнено (в связи с сохраняющимся обильным кровотечением) 24 июня 2021 года выскабливание слизистой полости матки, лапаротомия по Пфанненштилю и ушивание перфорационного отверстия. После оперативного вмешательства присутствовал геморрагический синдром и анемия тяжелой степени, отягощенные фебрильной лихорадкой. Поэтому в связи с отсутствием эффекта от консервативной гемостатической терапии (гемотрансфузии эритроцитарной взвесью, СЗП, криопреципитата) выполнены релапаротомия через нижний срединный доступ. Со слов супруга больной во время одного из оперативных вмешательств выявлена перфорация мочевого пузыря. Урологом было выполнено ушивание стенки.

1 июля 2021 года принято решение провести больной надвлагалищную ампутацию матки с маточными трубами в связи с внутренним кровотечением и анемией тяжелой степени (из клинического анализа: показатель Hb в пределах от 49 до 75 г/л, эритроциты в пределах от  $1,83$  до  $2,64 \cdot 10^{12}/л$ ). При этом пациентке была произведена гемотрансфузия эритроцитарной массы. Выставлен диагноз: «*Внутреннее кровотечение. Анемия тяжелой степени и производится операция: Релапаротомия. Перевязка внутренних подвздошных артерий с двух сторон. Ревизия брюшной полости, культы шейки матки. Лаваж и дренирование брюшной полости*».

4 июля 2021 года пациентке была проведена операция релапаротомии и удаление культы шейки матки и яичников с двух сторон, а также ревизия и тампонирующая брюшной полости в силу продолжающегося кровотечения и анемии тяжелой степени с дополнительным эпизодом гемотрансфузии эритроцитарной массы.

Была заподозрена ингибиторная форма гемофилии, по данным коагулограммы от 7 июля 2021 года: фактор VIII — 0,9%. Биологический материал отправлен

на исследование в НМИЦ гематологии. По данным коагулограммы от 8 июля 2021 года фактор VIII составил 1,2%, ингибитор — 10 БЕ. Поставлен предварительный диагноз: *ингибиторная форма гемофилии, приобретенный дефицит фактора свертывания VIII*.

В последующем, 9 июля 2021 года больная была экстренно доставлена для дальнейшего лечения и ведения в ОРИТ ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ, Москва.

При поступлении в НМИЦ Гематологии: «лихорадка до  $39^{\circ}C$ , брюшная полость тампонируется марлевыми салфетками, кожа над которыми ушита кроме углов раны (доступа по Пфанненштилю), из которой выведены края марли. Скудные кровянистые выделения из половых путей, гематурия. По данным КТ легких присутствует умеренный двусторонний гидроторакс. Гиповентиляция легких, малый гидроперикард. По данным КТ органов брюшной полости: массивный гемоперитонеум. Гемостатический материал в нижних отделах брюшной полости, геморрагическое пропитывание мышц брюшной стенки, диффузный отек жировой клетчатки, умеренный асцит, гипотония желчного пузыря, желудка, мелкие конкременты желчного пузыря, двухсторонняя каликопиелозэкстазия». В анализе крови: Hb — 74 г/л, тромбоциты —  $229 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $13,1 \times 10^9/л$ , прокальцитонин 0,48 нг/л, СРБ — 249 г/л. По данным коагулограммы: ТЭГ и ROTEM — гипокоагуляция, АЧТВ — 105 сек, дефицит фактора VIII — 1,2%, уровень ингибитора FVIII составил 51 BU.

Начата терапия препаратами Коагил, эскалирована антибактериальная терапия, сопроводительная интенсивная терапия. Гемостаз достигнут на терапии рекомбинантным активированным фактором VII в дозе 30 мкг/кг/ч, на этом фоне достигнут гемостаз.

10 июля 2021 года проведены удаление инфицированных тампонов и санация, дренирование малого таза. В послеоперационном периоде проводилась терапия рекомбинантным активированным фактором VII в дозировке 120 мкг/кг, затем возобновлена терапия 30 мкг/кг/ч. Учитывая наличие очагов инфекции (инфицированная лапаротомная рана, двусторонняя пневмония), а также микробиологического исследования (при посеве операционного материала выявлен рост *Kl. Pneumonia*, *E. Coli*), проводилась антибиотическая терапия меропенемом, колистиметатон натрия, линезолидом. Начата терапия метилпреднизалоном — 60 мг (вес пациентки 45 кг), проведены 4 терапии Ритуксимабом, иммуносупрессивная терапия иммуноглобулином, на фоне чего отмечена более чем 2-х кратное снижение титра ингибиторов в коагулограмме, нормакоагуляция по данным ТЭГ на фоне гемостатической терапии. Стабилизировались цифры Hb.

12 июля 2021 года выполнена программная санация брюшной полости под ЭТН, частично эвакуирована гематома брюшной полости, в проекции дна мочевого пузыря визуализированы швы. Сформирована активная лапаростома (VAC). В этот день (до проведения иммуносупрессивной терапии) было проведено исследование для исключения системного заболевания соединительной ткани на волчаночный антикоагулянт. Результат оказался положительным. Обнаружен АНФ на клеточной линии HEp-2 (полуколичественное определение)- ядерный крапчатый тип свечения, титр 1:160; антитела к двуспиральной ДНК, IgG 5,1 МЕ/л. Диагноз: *антифосфолипидный синдром, гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита* (антитела к тиреоглобулину и тиропероксидазе, снижение Т3 и Т4 с одновременным повышением ТТГ до 17 мкМЕ/мл), положительный антинуклеарный фактор). Учитывая выявление ингибитора, терапия Ритуксимабом продолжена, суммарно проведено 5 введений ритуксимаба 375 мг/м<sup>2</sup>. продолжена терапия метилпреднизолоном. Проводилась терапия L- тироксином (в дальнейшем была лабораторно выявлена надпочечниковая недостаточность от 6 августа 2021 года в виде снижения кортизола в сыворотке крови до 35 нмоль/л, гипонатриемия).

14 и 16 июля 2021 года произведена программная санация брюшной полости под ЭТН. В связи с появлением признаков репарации лапаротомной раны, разрешение перитонита на фоне удаления большей части массивного организованного сгустка, ушита белая линия в области срединной лапаротомной раны.

17 июля 2021 года в связи с диагностированием перфорации мочевого пузыря в срочном порядке выполнена цистоскопия, санация брюшной полости под ЭТН. При цистоскопии и интраоперационной ревизии подтверждена несостоятельность швов дна мочевого пузыря. Выявлен очаговый некроз стенки мочевого пузыря. В биохимическом анализе крови от 18 июля 2021 года отмечена активность амилазы 1400 Е/л. Продолжено дренирование брюшной полости VAC-системой с минимальным разрежением, дренирование мочевого пузыря катетером 22Fr. Применена антисекреторная терапия.

20 июля 2021 года было произведено стентирование мочеточников катетерами Бендера, наружное дренирование через уретру (при следующих ревизиях брюшной полости стали четко определяться границы некроза дна мочевого пузыря между швами размером 2,5x1,5 см).

25 июля 2021 года состоялось иссечение некроза, пластика мочевого пузыря.

4 августа 2021 года — двусторонняя окклюзия мочеточников баллонными катетерами, чрезкожная нефростомия. В дальнейшем, при последующих программных санациях полости малого таза под наркозом, отмечены активное очищение брюшной полости от некротических секвестров тазовой клетчатки, массивного «старого» организованного сгустка из забрюшинного пространства правой подвздошной области, клетчатки правой стенки таза, пространства Ретциуса, что в последствии осложнилось массивными кровотечениями.

В связи с рецидивами кровотечения прекращена VAC-терапия. На фоне контрольных КТ во фрагментированной спайками брюшной полости определялись гематомы, заполняющие полость малого таза. Дренажи удалены в связи с неэффективностью дренирования и попыток проточного промывания полости малого таза заполненной организованным сгустком, развитием агранулоцитоза в период с 25 августа по 3 сентября 2021 года на фоне проведенной иммуносупрессивной терапии. В связи с отсутствием ремиссии было выполнено 5-е введение Ритуксимаба и проведен курс иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом.

6 сентября 2021 года проведено контрольное исследование, в результате которого выяснилось, что АНФ-HEp — отрицательный, ВА не определяется. Антитела к двуспиральной и односпиральной ДНК, фосфолипидам, — не обнаружены. Антинуклеарные антитела (иммуноблот) и антитела к кардиолипину также не обнаружены. Для продолжения лечения абсцесса (нагноившегося организованного сгустка) малого таза, свища мочевого пузыря пациентка переведена из ОРИТ в отделение хирургии (8 августа 2021 года), где была продолжена VAC- терапия ран, проточное промывание абсцесса малого таза. На фоне проводимого лечения деэскалирована антибактериальная терапия (смена на ципрофлоксацин).

9 сентября 2021 года удален ЦВК с посевом (роста микроорганизмов нет). При контрольных КТ-фистулографиях отмечено нивелирование размеров нагноившихся гематом.

С 24 сентября 2021 года уменьшена доза метилпреднизолона до 15 мг/сут, лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности нет.

2 октября 2021 года было произведено удаление окклюзионного катетера из левого мочеточника.

Впоследствии за время наблюдения с 2 по 6 октября 2021 года состояние пациентки было стабильным, показатели крови в пределах нормы.

10 октября 2021 года удалена кольпостома. Проведен курс местной терапии Полииженаксом. В связи с поступлением мочи в небольшом количестве через дренаж из свища абсцесса малого таза на передней брюшной стенке, удален катетер из мочевого пузыря, в свищ послеоперационного рубца установлен трёхходовой катетер Фолейя 20 Fr. В дальнейшем вплоть до выписки проводились ежедневные санации абсцесса малого таза через свищ на передней брюшной стенке, введение синегнойного бактериофага.

С 11 октября 2021 по 20 ноября 2021 года проведен курс терапии флуконазолом 400 мг/сут. Свищ влагища нивелировался, с минимальным количеством отделяемого. Моча отводится в основном через нефростому, восстановлено мочеиспускание через естественные пути малыми порциями. Продолжена постепенная отмена иммуносупрессивной терапии, при выписке дозировка метилпреднизолона составляла 8 мг.

## Результаты и обсуждение

Лабораторные показатели изучались три раза в сутки. В среднем для купирования тяжелого кровотечения применяли до 10 доз гемостатических средств (в сочетании с рекомбинантным активированным фактором VII можно безопасно использовать транексамовую кислоту, которая усиливает гемостатический эффект). Одновременно с введением гемостатических препаратов для купирования кровотечений необходимо подавлять синтез ингибирующего антитела. Иммуносупрессивная терапия должна быть назначена сразу после установления диагноза приобретенной гемофилии. Обычно терапия включает введение преднизолона в дозе 1 мг/кг в сочетании с циклофосфамидом в дозе 50–100 мг/сут перорально. Альтернативным иммунодепрессивным средством является Имуран. Большинство пациентов реагируют на такую комбинированную терапию, однако рецидив — не редкость при отмене или уменьшении дозы препаратов, поэтому пациенты должны лечиться не менее года после курсовой терапии. В нашем случае, пациентка отреагировала положительно, наблюдалась позитивная динамика на протяжении всего лечения. Также больная А. получала комплексно препарат Ритуксимаб. Обычно схема терапии включает 4 отдельных внутривенных введения (в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>) с интервалом в неделю. Такое лечение, как правило, хорошо переносится. Эффект наблюдается уже через неделю после первого введения. Существует распространённое мнение, что Ритуксимаб следует использовать в тех случаях, когда пациенты устойчивы к терапии первой линии, или у больных, которым противопоказаны стероиды и/или цитостатики.

В нашем случае в связи с отсутствием ремиссии было выполнено 5-е введение Ритуксимаба и проведен

курс иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом (200мг/сут с 17.08.2021 года), осложнившийся миелотоксическим агранулоцитозом (отмена 22.08.2021 года). Достигнуто увеличение активности фактора VII (максимально до 194,7%) (06.09.2021 года) и полное подавление секреции ингибитора (0 БЕ с 23.08.2021 года), в связи с чем терапия эптакотом альфа была прекращена. Проводилось поэтапное снижение дозы метилпреднизолона до 20мг/сут, в течение месяца проводилась антикоагулянтная терапия НМГ в профилактической дозе. За время наблюдения проводилась массивная антимикробная и противогрибковая терапия (в связи с неоднократными высевами *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonad putida*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* из брюшной полости, *Staphylococcus epidermidis* из крови, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* из мочи, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* из нестерильных локусов). На фоне агранулоцитоза отмечено расхождение вторичных швов лапаротомией раны доступа по Пфанненштилю, прорезывания мягких тканей силиконовыми трубками от системы для сближения краев лапаротомной раны (удалены), инфицирование подкожной гематомы (организованного сгустка) вокруг левой нефростомы с формированием дерматонекроза. Возобновлена VAC- терапия ран передней брюшной стенки. После нормализации лейкоцитов крови отмечено гноетечение из раны поперечной лапаротомии, гноетечение из влагища (несостоятельность швов культи влагища) — сформировались свищи от нагноившейся гематомы малого таза, поэтому 08.09.2021 года выполнено дренирование малого таза — кольпостомия катетером Фолея 28 Fr через изъязвление в культе влагища, некрсеквестрэктомия.

При контрольном исследовании от 6.09.2021 года АНФ-НЕР- результат отрицательный, ВА не определяется, антитела к двуспиральной и односпиральной ДНК, фосфолипдам, антинуклеарные антитела (иммуноблот), антитела к кардиолипину — не обнаружены. С 24.09.2021 года уменьшена доза метилпреднизолона до 15 мг/сут, лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности нет. Впоследствии за время наблюдения с 02.10.2021 года по 06.10.2021 не лихорадила, диурез в основном через нефростому. По уретральному катетеру суточной дебит мочи 50–200 мл с детритом. Отменен Сульперазон 06.10.2021 года. Кольпостома удалена 10.10.2021 года, проведен курс местной терапии Полииженаксом. С 11.10.2021 по 20.11.2021 проведен курс терапии флюконазолом 400 мг/сут. Продолжена постепенная отмена иммуносупрессивной терапии, при выписке дозировка метилпреднизолона составляет 8 мг. Пациентка отправлена домой с положительной динамикой.

## Выводы

Терапия кровотечений, развивающихся у больных гемофилией, может стать значительной проблемой. У пациентов с низкорезагирующим ингибитором заместительная терапия фактором VIII или IX часто дает хороший результат, позволяя успешно справляться с незначительными и более серьезными кровотечениями, хотя для преодоления действия антител возможно приходится применять большее количество препарата или чаще проводить его введение. В редких случаях, когда при высоком титре антител состояние больного становится угрожающим, только специфическая терапия, например удаление антител методом плазмафереза, приводит к необходимым результатам. Для большинства эпизодов кровотечения больные гемофилией с высокорезагирующим ингибитором должны полагаться на альтернативное лечение, выбор которого зависит от природы кровотечения и типа гемофилии и должны подбираться врачом индивидуально. Следует помнить, что при подозрении на заболевание или при его выявлении больной должен быть направлен в гемофильный центр для проведения полноценного и длительного мониторинга (контроль показателей гемостаза АЧТВ и фактора VIII первые полгода ежемесячно, затем в течение года каждый квартал, на второй год и далее — каждые 6 месяцев). После исчезновения ингибитора у больных с ПГ рекомендуется проведение профилактики тромбозов, особенно при значительном повышении уровня фактора VIII. Заподозрить ПГ необходимо при сочетании массивных или повторяющихся кровотечений с избирательным увеличением АЧТВ. В нашем случае пациентке становилось хуже после каждого оперативного вмешательства с целью устранения данной проблемы с применением гемотрансфузий эритроцитарных масс — динамика в анализах крови оставалась практически стагнационной или ухудшалась.

## Заключение

Развитие ингибиторной формы гемофилии чаще отмечается у больных с определенными наследственными признаками. Частота ее образования выше при более тяжелой степени заболевания (особенно, если пациентка коморбидна, как в описанном нами клиническом случае). Особое положение занимают женщины в послеродовом периоде и во время беременности. Выявление генетической тромбофилии у пациенток с тромботическими осложнениями в анамнезе имеет стратегическое значение для проведения успешной профилактики повторных тромбозов во время гестационного процесса и предотвращения повторных репродуктивных потерь у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе. Для этого необходимо проводить обследование на носительство полиморфизмов генов свертывающей системы и фолатного цикла. Выявление носительства мутантных аллелей у пациенток может диагностировать причину предыдущих неудач, адекватно подобрать терапию и реализовать репродуктивную функцию для женщины.

Открытие генетических форм тромбофилии, изучение их роли в патогенезе тромбозов, разработка эффективной терапии и профилактики венозных тромбозов позволяют говорить о том, что тромботические осложнения являются предотвратимыми причинами материнской смертности. Благодаря своевременной диагностике генетических мутаций и полиморфизмов наследственной тромбофилии (до беременности), правильной прегравидарной подготовке и соответствующей тактике ведения беременности с использованием антиагрегантной и (или) антикоагулянтной терапии, возможно получить хорошие результаты, снизив показатели репродуктивных потерь и осложнений беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barlamov P.N., Shchekotov V.V., Shutylev A.A., Golubeva M.E., Meresiy S.V., Selezneva E.O. et al. Postpartum acquired hemophilia. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93(10): 67–71.
2. Baudo F., Collins P., Huth-Kuhne A. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012; 120(1): 39–46.
3. Bledzhyants G.A., Mishvelov A.E., Nuzhnaya K.V., Anfinogenova O.I., Isakova J.A., Melkonyan R.S. The Effectiveness of the Medical Decision-Making Support System "Electronic Clinical Pharmacologist" in the Management of Patients Therapeutic Profile, *Pharmacophore*, 2019;10(2), 76–81
4. Chernov VM International workshop «Inhibitory hemophilia: screening, diagnosis, treatment». Ukraine, Kiev, June 3, 2009. *Voprosy gematologii/onkologii i immynopatologii v pediatrii*. 2009; 8 (3): 33–9.
5. Dentale N., Fulgaro C., Guerra L. Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. *Blood*. 1997; 90: 3233–4.
6. Ewenstein B.M., Putnam K.G., Bohn R.L. Nonhemophilic inhibitors of coagulation. In: Kitchens C.S., Alving B.M., Kessler C.M., ed. *Consultative hemostasis and thrombosis*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2002: 75–90.
7. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: systematic review. *Critical reviews in Oncology. Hematology*. 2007; 63(1): 47–55.
8. Franchini M., Tagliaferri A., Mannucci P. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin. Int. Aging*. 2007; 2(3): 361–8.
9. Giangrande P. Acquired hemophilia. *Treatment of Hemophilia. WFH-Congress*. Montreal; 2005: 38.

10. Kubanov, S.I., Savina, S.V., Nuzhnaya, C.V., Mishvelov A.E., Tsoroeva M.B., Litvinov M.S. and et al. Development of 3d bioprinting technology using modified natural and synthetic hydrogels for engineering construction of organs, *Int. j. pharm. phytopharm. Res.*, 2019; 9(5), 37–42
11. M.M. Mukhtarova, Z.A. Abusueva Influence of genetic thrombophilias on the course and outcomes of pregnancy and methods of their correction. *Вестник ДГМА*, № 3 (40), 2021.
12. M.M. Mukhtarova, Z.A. Abusueva, T. Kh. Hashaeva Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications. Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia
13. Maslova A. Yu., Bazaeva Kh.L., Abdullaeva Z.A., Khazamova Sh.O., Zeusheva K.A., Grechkina T.A., Semkina E.N., Abramov M.A., Mishvelov A.E., Povetkin S.N. Astrocytes and their phenomenal possibilities in the treatment of various neurodegenerative disorders: an overview. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. T. 33. № 33A. C. 60–68.
14. Maslova A. Yu., Tskaeva A.A., Ashurova Z.A., Abazova A., Ismailov M.M., Ismailova M.M., Baklanov I.S., Mishvelov A.E., Povetkin S.N., Baklanova O.A. Study of the effect of baricitinib on the course of covid-19. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. T. 33. № 35A. C. 204–213.
15. Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Shchetinin E.V., Schetinin V., Mishvelov A.E., Nuzhnaya R.V., Grigороva A.N., Rubanova M.F. 3D reconstruction in surgery of hydatid cyst of the liver. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):220–223. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14019> (In Russ.)
16. Mukhtarova M.M., Abusueva Z.A., Hashaeva T.K. Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications. *Medical alphabet*. 2020;(26):57–61.
17. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Molecular metabolism*. 2015; 4 (6): 437–460. doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005.
18. Prasolov NV, Bulanov A. Yu., Shulutko EM, Eagle E.B. Acquired hemophilia in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2015; 21 (9–10): 16–24. (in Russian)
19. R.I. Gabidullina, E.I. Galimyanova, A.M. Sharapova, R.R. Bagirli Effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on vaginal environment in women Kazan State Medical University, Povolzhsky Centre of Oncodiagnosics; Kazan, Russia
20. Shchetinin E.V., Sirak S.V., Rubnikovich S.P., Kochkarova Z.M., Andreev A.A. [et al.]. Morphometric parameters of reparative regeneration of the bone tissue in terms of medicinal phonophoresis with hydrocortisone and hyaluronic acid. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):660–663.
21. Suleymanov T.A., Kosinkova A.M., Mishvelov A.E., Povetkin S.N., Simonov A.N., Ziruk I.V. Overview of the Holodoctor Software Package, *Pharmacophore*, 2020; 11(2), 65–72.
22. Ulman-Włodarz I, Irzyniec T, Galbierz Kwiatkowska E, Maciejewska-Paszek I. Determination of Ghrelin's Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension. *J Hypertens*. 2015; 4: 201. DOI: 10.4172/2167–1095.1000201.
23. Valsamakis G, Papatheodorou DC, Naoum A, et al. Neonatal birth waist is positively predicted by second trimester maternal active ghrelin, a pro-appetite hormone, and negatively associated with third trimester maternal leptin, a pro-satiety hormone. *Early Hum Dev*. 2014; 90 (9): 487–2. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.001.

---

© Меджидова Зарема Абдуллаевна ( roddom2m@mail.ru ), Абусуева Зухра Абусуевна ( zuhraabusueva@mail.ru ),

Стефанян Нателла Амлетовна, Саакова Анжелика Айрумовна,

Багомедов Руслан Гусейнович, Меджидова Айшат Меджидовна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»