

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А, ВЫЗВАННАЯ ПРИЕМОМ КЛОПИДОГРЕЛА

Галстян Г.М.^{1,2*}, Костюк Д.Ю.¹, Мамлеева С.Ю.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) аспиринот и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов является одним из основных компонентов лечения и вторичной профилактики у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда. Среди побочных эффектов ДАТТ — геморрагические осложнения, обусловленные дезагрегантным действием препаратов. Менее известно о геморрагических осложнениях при приеме клопидогрела, обусловленных коагуляционными нарушениями.

Цель: представить клиническое наблюдение приобретенной гемофилии А, возникшей у больного вследствие приема клопидогрела.

Основные сведения. Больной 68 лет получал клопидогрел в рамках ДАТТ после чрескожного коронарного вмешательства. Через месяц у него возник выраженный геморрагический синдром, обусловленный появлением антител к фактору свертывания VIII (FVIII: C 1,5 %, ингибитор фактора VIII 61 БЕ). Отмена клопидогрела, гемостатическая терапия эптакотом альфа (активированным) и иммуносупрессивная терапия преднизолоном, циклофосфамидом и ритуксимабом позволили не только купировать геморрагический синдром, но и добиться эрадикации ингибитора.

Ключевые слова: клопидогрел, фактор VIII, ингибитор, приобретенная гемофилия, рекомбинантный эптакот альфа (активированный), преднизолон, циклофосфамид, ритуксимаб

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Для цитирования: Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Мамлеева С.Ю. Приобретенная гемофилия А, вызванная приемом клопидогрела. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):188–201. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-188-201>

ACQUIRED HEMOPHILIA A INDUCED BY CLOPIDOGREL

Galstyan G.M.^{1,2*}, Kostyuk D.Yu.¹, Mamleeva S.Yu.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin and a platelet P2Y₁₂ receptor inhibitor is one of the main components of treatment and secondary prevention in patients undergoing percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Among the side effects of DAT are hemorrhagic complications caused by the antiplatelet effect of the drugs. Less is known about hemorrhagic complications caused by coagulation disorders when taking clopidogrel.

Aim: to present a clinical case of acquired hemophilia A, which occurred in a patient as a result of taking clopidogrel.

Main findings. A 68-year-old patient received clopidogrel as part of DAT after percutaneous coronary intervention. One month later, he developed a pronounced hemorrhagic syndrome caused by the appearance of antibodies to coagulation factor VIII (FVIII:C 1.5 %, factor VIII inhibitor 61 BU). The elimination of clopidogrel, hemostatic therapy with eptacog alpha (activated) and immunosuppressive therapy with prednisone, cyclophosphamide and rituximab allowed not only to stop the hemorrhagic syndrome, but also to achieve eradication of the inhibitor.

Keywords: clopidogrel, factor VIII, inhibitor, acquired hemophilia, recombinant eptacog alpha (activated), prednisone, cyclophosphamide, rituximab

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Kostyuk D.Yu., Mamleeva S.Yu. Acquired hemophilia a induced by clopidogrel. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):188–201 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-188-201>

Введение

Дезагрегантная терапия является одним из основных компонентов лечения и вторичной профилактики у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда. Современные подходы к лечению заключаются в том, чтобы при любом типе инфаркта миокарда, при любой стратегии реперфузии или консервативном лечении в ранние сроки назначать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), стандартом которой является сочетание ацетилсалициловой кислоты с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (пасугрел, тикагрелол или клопидогрел) [1]. Аспирин подавляет функцию тромбоцитов, блокируя фермент циклооксигеназу-1, препятствуя тем самым выработке тромбоксана A₂. Ингибиторы P2Y₁₂ блокируют специфические рецепторы на поверхности тромбоцитов, предотвращая их активацию аденозиндифосфатом [2, 3]. Сочетанная терапия ингибитором P2Y₁₂ и аспирином более эффективна, чем монотерапия аспирином [4]. ДАТТ ежегодно

получают более 1,2 млн человек [5]. Одним из наиболее часто употребляемых ингибиторов P2Y₁₂ является клопидогрел [6]. В мире его принимают более 153 млн человек [7]. По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда «РЕГИОН-ИМ», клопидогрел принимают от 41 до 76% пациентов, перенесших инфаркт миокарда [1]. Среди побочных эффектов ДАТТ прежде всего выделяют геморрагические осложнения, обусловленные дезагрегантным действием препаратов. При ДАТТ с клопидогрелом они возникают в 1,1% случаев, среди них в 0,5% случаев регистрируют желудочно-кишечные кровотечения, в 0,1% — внутричерепные кровоизлияния [8]. Меньше известно о другой причине возникновения геморрагических осложнений при приеме клопидогрела, обусловленных не действием препарата на функцию тромбоцитов, а коагуляционными нарушениями вследствие образования антител к фактору свертывания VIII, т.е. развития лекарственно-индуцированной приобретенной гемофилии А.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение приобретенной гемофилии А, возникшей у больного вследствие приема клопидогрела.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 68 лет, страдает ИБС, нестабильной стенокардией. В августе 2025 г. перенес острый коронарный синдром, по поводу которого был госпитализирован в областную клиническую больницу по месту жительства, где произведена коронарография, при которой выявлен неокклюзивный тромбоз передней нисходящей артерии. Выполнено прямое стентирование передней нисходящей артерии, восстановлен кровоток. Была назначена ДАТТ: аспирин 75 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. Состояние и самочувствие больного улучшилось, был выписан домой.

Спустя месяц после бытовой травмы отметил появление гематомы левого плеча и предплечья, спонтанной гематомы на левом бедре. Был вновь госпитализирован в областную клиническую больницу по месту жительства, где отмечено нарастание геморрагического синдрома: появилась напряженные спонтанные гематома на шее, на правом плече и предплечье, сопровождавшаяся развитием карпального синдрома, выраженным болевым синдромом, для лечения которого потребовалось применение наркотических анальгетиков, габапентина. В общем анализе крови отмечено развитие анемии (уменьшение концентрации гемоглобина до 53 г/л), тромбоциты $537 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $7,62 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) колебалось от 48 до 67 сек., протромбиновое время — от 13,1 до 10 сек, МНО — от 1,1 до 1, фибриноген — от 4,62 до 5,1 г/л, агрегация тромбоцитов с АДФ была 45,8%, активность антитромбина III — 76%, активность фактора фон Виллебранда — 214% (норма 60–150%).

При эзофагогастроскопии данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено. Прямая проба Кумбса была отрицательная. Было предположено, что анемия обусловлена множественными гематомами мягких тканей. Клиническая картина не укладывалась в побочное действие ДАТТ. Проводили трансфузии эритроцитной взвеси (суммарно 4 трансфузии, 1330 мл), свежезамороженной плазмы (суммарно две трансфузии, 600 мл), при этом сохранялся выраженный геморрагический синдром, отмечено дальнейшее удлинение АЧТВ до 89 сек. Была выполнена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, заподозрено появление антител к факторам свертывания крови вследствие приема клопидогрела, рекомендовано исследовать их активность в плазме. Активность фактора свертывания VIII составила 2% (норма 60–150%), фактора свертывания IX — 93% (норма 60–150%). Был однократно введен эптакон альфа (рекомбинантный активированный фактор свертывания VII) в дозе 5,6 мг, и для дальней-

шего лечения больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России состояние больного было тяжелым. Температура тела $36,6^\circ\text{C}$. Кожные покровы бледно-розовые, сухие. Имелась подслизистая гематома на задней поверхности глотки справа, под языком, кровоточила слизистая в подъязычной области, определялась гематома на шее справа под нижней челюстью с распространением на подчелюстную область спереди, при пальпации — болезненная, глотание было затруднено, болезненное, признаков сдавления дыхательных путей не было. Имелась также напряженная болезненная гематома на правом предплечье, пальцы правой кисти были ограничены в движениях, в кулак не сжимались, гематомы правого плеча, правой половины грудной клетки, гематомы левого плеча и предплечья в стадии инволюции (рис. 1).

В общем анализе крови: гемоглобин 82 г/л, лейкоциты $11,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $458 \times 10^9/\text{л}$. Маркеры воспаления были повышены незначительно (С-реактивный белок 27 мг/л, прокальцитонин 0,4 нг/мл). При эхокардиографии, электрокардиографии отсутствовали признаки острого повреждения миокарда, тяжелой сердечной недостаточности: тропонин менее 40 нг/л (норма ≤ 50 нг/л), креатинкиназа МВ 6,5 Ед/л (норма 0–24 Ед/л), мозговой натрийуретический пептид 336 нг/мл (норма ≤ 133 нг/мл). Отсутствовали признаки гемолиза: гаптоглобин 1,45 г/л (норма 0,3–2,0 г/л), прямая проба Кумбса отрицательная. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 44,56 мкмоль/л (прямой 15,16 мкмоль/л, непрямой 29,4 мкмоль/л), миоглобин 98 нг/мл (норма 16–76 нг/мл), остальные параметры в норме. При тромбоэластографии выявлена выраженная гипокоагуляция (рис. 2).

При ротационной тромбоэластометрии подтверждено наличие гипокоагуляции по внутреннему пути свертывания, при этом по внешнему пути свертывания гипокоагуляция не выявлялась (рис. 3).

Были исследованы параметры системы гемостаза (табл. 1).

Проведенное обследование позволило исключить болезнь/синдром Виллебранда, антифосфолипидный синдром, гемофилию В, гипофибриногеномию и подтвердило наличие ингибитора фактора свертывания VIII. При этом, несмотря на продолжавшуюся ДАТТ, не было выявлено дезагрегации тромбоцитов под влиянием аспирина и клопидогрела — агрегация, стимулированная арахидоновой кислотой и АДФ, оставалась в пределах нормы. При этом отсутствовали клинические проявления острого коронарного синдрома, значения тропонина были в норме. При электрокардиографии и эхокардиографии также не выявлено данных за острую коронарную патологию.



Рисунок 1. Геморрагический синдром у больного, принимавшего клопидогрел: А — напряженная гематома правого плеча и предплечья с карпальным синдромом; Б — гематома мягких тканей шеи, грудной клетки; В — гематома мягких тканей подчелюстной области; Г — гематома языка

Figure 1. Hemorrhagic syndrome in a patient who received clopidogrel: A — strained hematoma of the right shoulder and forearm with carpal syndrome; B — hematoma of the soft tissues of the neck, chest; C — hematoma of the soft tissues of the submandibular region; D — hematoma of the tongue

Повышенные значения миоглобина были расценены как следствие карпального синдрома. Было назначено обезболивание трансдермальной формой фентанила 25 мкг/час в сочетании с габапентином (1200 мг/сут).

Поскольку предполагалось, что нарушение свертываемости крови обусловлено приемом клопидогрела, последний был отменен. Лечение пациента проводили по двум направлениям. С одной стороны, необходимо было купировать геморрагический синдром, с другой — добиться эрадикации ингибитора фактора VIII.

Для лечения геморрагического синдрома был использован эптакон альфа (активированный), т.е. рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, обладающий шунтирующим механизмом действия. Согласно уже описанной ранее методике [9, 10], была начата постоянная инфузия эптакон альфа со скоростью 30 мкг/кг/ч. Разведения препарата под-

бирали таким образом, чтобы инфузия длилась не более 3 часов, чтобы избежать инактивации препарата при комнатной температуре (рис. 4).

Гемостатический эффект был достигнут уже на вторые сутки лечения, по мере увеличения активности фактора свертывания VIII и нормализации свертывания скорость инфузии эптакон альфа активированного постепенно уменьшали (рис. 5).

Учитывая наличие стента в коронарной артерии, была увеличена до 100 мг/сут. доза аспирина, в результате агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой уменьшалась до 20 %.

С целью эрадикации ингибитора фактора VIII была начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном (1 мг/кг/сут), циклофосфамидом (1,5 мг/кг/сут) и ритуксимабом (375 мг/м² раз в неделю, всего 4 введения). Спустя месяц после начала терапии у больного исчез

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	132,6*	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	43,9*	2,0 - 9,0	мин
Угол α	7,2*	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	9,6*	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	65,7*	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	1,0		
Амплитуда тромбоэластограммы, A	73,3		мм
Индекс коагуляции, CI	0	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



Рисунок 2. Гипокоагуляция, выявленная с помощью тромбоэластографии при поступлении: у больного отсутствует образование сгустка
Figure 2. Hypocoagulation detected by thromboelastography at the time of admission: the patient has no clot formation

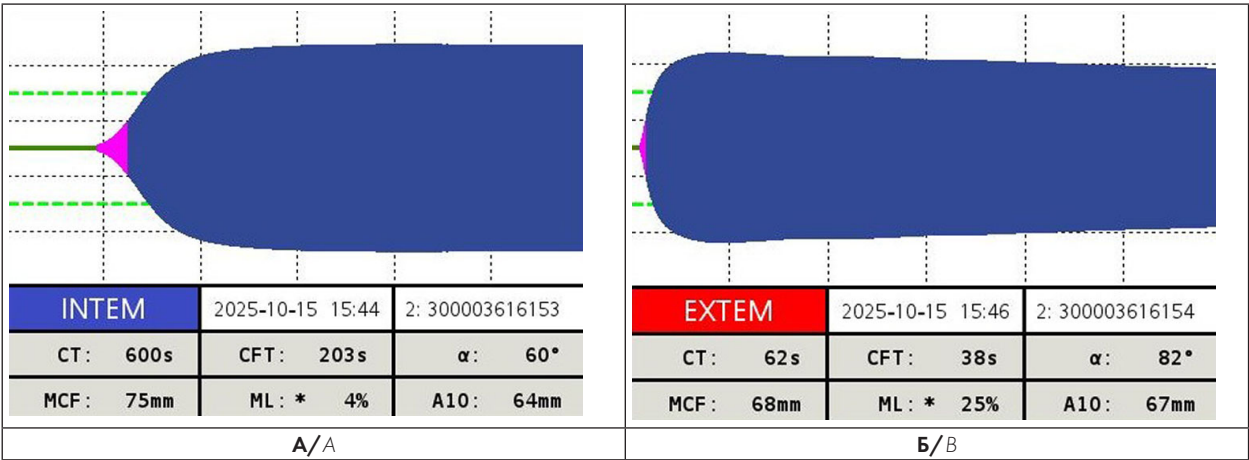


Рисунок 3. Гипокоагуляция, выявленная с помощью ротационной тромбоэластометрии, у больного при поступлении: А — тест INTEM (внутренний путь свертывания) — выраженное удлинение начала свертывания (параметр CT норма до 240 с); Б — тест EXTEM (внешний путь свертывания) — нормокоагуляция по внешнему пути свертывания (параметр CT норма до 79 с)
Figure 3. Hypocoagulation detected by rotational thromboelastometry in the patient upon admission: A — INTEM test — marked prolongation of the onset of coagulation (CT parameter norm to 240 s); B — EXTEM test — normal coagulation along the external coagulation pathway. CT parameter norm to 79 s);

ингибитор фактора VIII, нормализовалась активность фактора VIII, эптаког альфа был постепенно отменен, прекращена иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом и ритуксимабом, начата постепенная отмена преднизолона. Геморрагический синдром полностью регрессировал, больной в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении подозрение на приобретенную гемофилию А возникло при выяв-

лении изолированного удлинения АЧТВ у больного с геморрагическим синдромом. Нормальные значения тромбинового времени, низкая анти-Ха активность позволили исключить действие гепарина. Отрицательный волчаночный антикоагулянт, в пределах референсных значений антикардиолипиновые антитела, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину позволили исключить антифосфолипидный синдром. Нормальные значения активности фактора XII и фактора фон Виллебранда исключили болезнь Хагемана и болезнь Виллебранда. Выявленная низкая активность фактора VIII, соста-

Таблица 1. Параметры системы гемостаза у больного при поступлении
Table 1. Parameters of the hemostasis system in the patient at admission

Показатель Parameter	Единицы Units	Результат Result	Референсные значения Reference values
АЧТВ / APTT	с / s	108,7	25,1–36,5
Протромбина по Квику / Quick prothrombin	%	126	70–130
Тромбиновое время / Thrombin time	с / s	15,8	10,3–16,6
Фибриноген / Fibrinogen	г/л / g/L	3,48	2,00–3,92
Анти-Ха активность / Anti-Xa	МЕ/мл / IU/mL	0,08	-
Антитромбин III / Antithrombin III	%	135	83–128
Антиген фактора фон Виллебранда / vWF antigen	%	118	60–176
Активность фактора фон Виллебранда / vWF activity,	%	320	40–150
Протеин С / Protein C	%	128	70–140
Протеин S / Protein S	%,	69,8	54,7–146,1
Активность фактора VIII / FVIII activity	%	1,5	50–150
Ингибитор фактора VIII / FVIII inhibitor	БЕ/мл / BU/mL	61	0,00–0,06
Активность фактора IX / FIX activity	%	37,3	50–150
Активность фактора XII / FXII activity	%	118	50–150
D димер / D dimer	нг/мл / ng/mL	3151	0–243
АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов ADP-Induced Platelet Aggregation	%	72	60–100
Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов Ristocetin induces platelet aggregation	%	88	60–100
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов Collagen induces platelet aggregation	%	81	60–100
Агрегация тромбоцитов, стимулированная арахидоновой кислотой AA induces platelet aggregation	%	80	60–100
Волчаночный антикоагулянт / Lupus anticoagulant	-	Отриц. Negativ	Отриц. Negativ
Гомоцистеин / Homocystein	мкмоль/л / $\mu\text{mol/L}$	6,96	4,30–11,1
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgG Beta-2 Glycoprotein Antibodies, IgG	Ед/мл / U/mL	17,3	≤ 20
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgM / Beta-2 Glycoprotein Antibodies, IgM	Ед/мл / U/mL	$< 1,1$	≤ 20
Антикардиолипиновые антитела IgM / IgM anticardiolipin antibodies	Ед/мл / U/mL	2,2	≤ 20
Антикардиолипиновые антитела IgG / IgG anticardiolipin antibodies	Ед/мл / U/mL	8,5	≤ 20

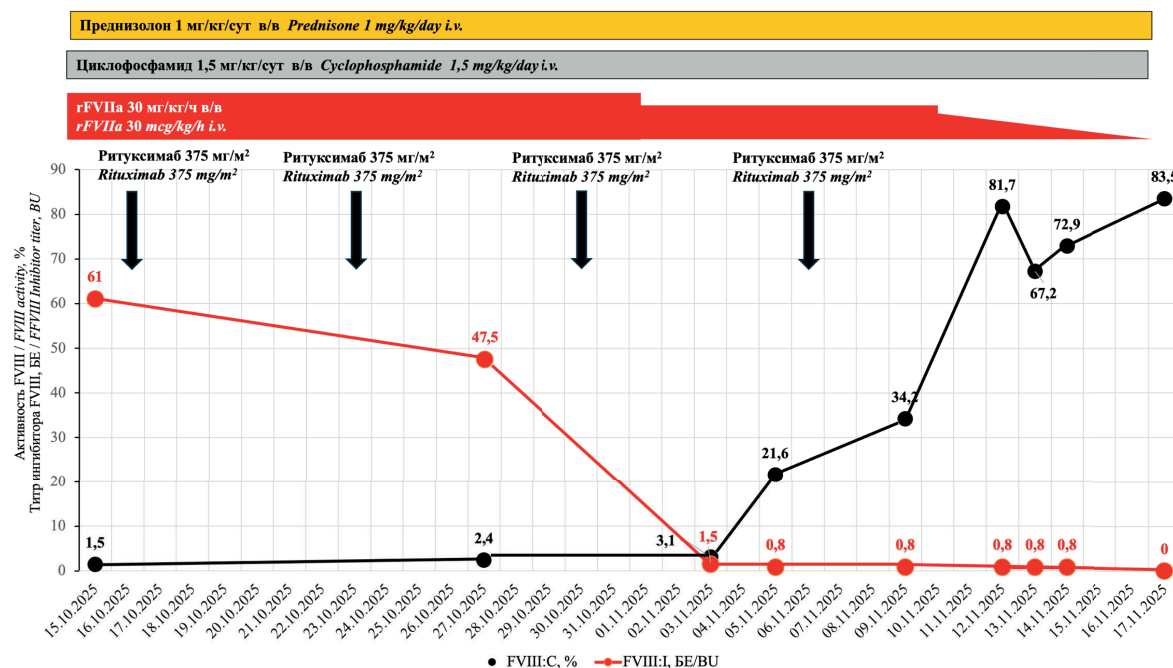
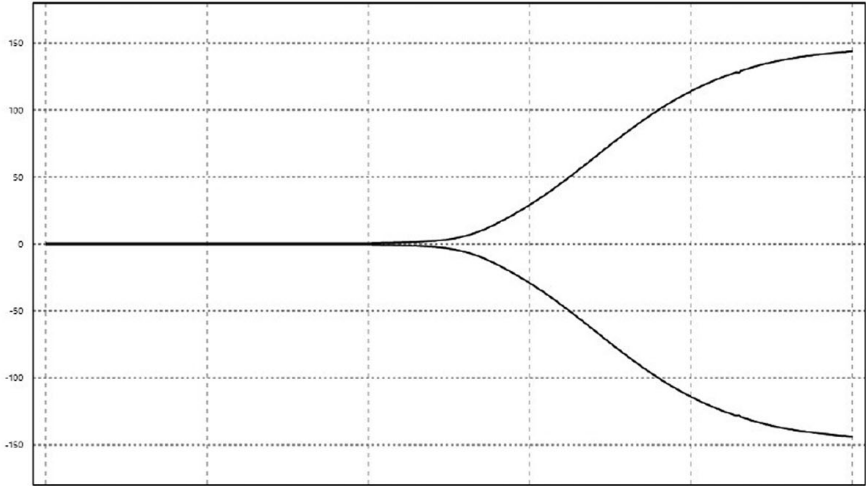


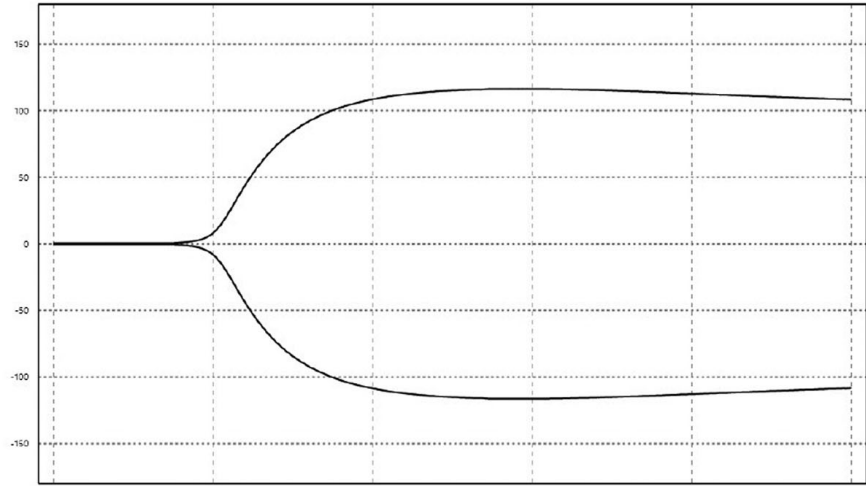
Рисунок 4. Схема лечения больного с приобретенной гемофилией А
Figure 4. Treatment regimen for a patient with acquired hemophilia A

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	67,8*	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	16,2*	2,0 - 9,0	мин
Угол α	15,4*	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	12,0*	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	70,6*	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	1,0		
Амплитуда тромбозластограммы, A	71,9		мм
Индекс коагуляции, CI	-10,1*	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



А/А

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	20,2	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	5,2	2,0 - 9,0	мин
Угол α	34,5	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	6,6	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	56,8	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	0		
Амплитуда тромбозластограммы, A	54,2		мм
Индекс коагуляции, CI	-1,3	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



Б/В

Рисунок 5. Изменения тромбозластограммы в процессе лечения: А — спустя сутки после начала инфузии rFVIIa; Б — спустя месяц после начала лечения

Figure 5. Changes in the thromboelastogram during treatment: A — one day after the start of the rFVIIa infusion; B — on month after the start of treatment

вившая 1,5%, подтвердила диагноз приобретенной гемофилии А. Антитела при приобретенной гемофилии А относятся к ингибиторам 2-го типа, эти антитела не полностью инактивируют фактор VIII, при их действии сохраняется резидуальная активность фактора VIII [11, 12]. Этим можно объяснить сохранившуюся активность 1,5% фактора VIII в данном клиническом наблюдении.

Приобретенная гемофилия А — это аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются антитела против собственного фактора свертывания VIII. Появление ингибиторов фактора VIII у больных без гемофилии выявляется с частотой от 1 до 1,48 случая на миллион населения в год [13–15]. Согласно данным Европейского регистра приобретенной гемофилии (European Acquired Haemophilia Registry — EACH2) [16], который в 2012 г. включал сведения о 510 больных из 117 центров 13 стран Европы, среди самых различных причин, которые вызвали ее развитие, в том числе беременность, опухолевые, аутоиммунные заболевания, лекарственно индуцированная форма была зарегистрирована в 5,3% случаев. Она возникала в самых разных возрастных подгруппах от 18 до 84 лет (средний возраст 54,3 года) и сопровождалась выработкой антител к фактору свертывания VIII в высоком титре, в среднем 67,7 Бетесда единиц (БЕ) [17].

Эти антитела относят к классу иммуноглобулинов (Ig) IgG1 и IgG4: они направлены против A2-, A3- и C2-доменов молекулы фактора VIII. Антитела против A3-домена нейтрализуют прокоагулянтную активность фактора VIII, блокируя его взаимодействие с фактором IXa, антитела против C2-домена нарушают связь фактора VIII с фосфолипидами и фактором фон Виллебранда, в то время как антитела к A2- и A3-доменам нарушают взаимосвязь фактора VIII с факторами X и IXa [18]. C1-домен во многом определяет иммуногенность фактора VIII, антитела к A2-, C1- и C2-доменам обнаружили у 23, 78 и 68% больных с приобретенной гемофилией А [19].

Возникновение лекарственно индуцированной приобретенной гемофилии А — далеко не новое явление. Среди наиболее частых препаратов указывают флу-дарабин и интерферон-α, имеются также сообщения о ее развитии после приема сульфаниламидов, метил-допы, а также клопидогрела [17]. Причем о возможности развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела указано даже в Регистре лекарственных средств России [20]. В литературе имеются описания не менее 14 случаев приобретенной гемофилии А, индуцированной клопидогрелом (табл. 2).

В настоящем наблюдении, поскольку больной после стентирования нуждался в ДАТТ, после того, как в развитии приобретенной гемофилии А заподозрили клопидогрел и последний был отменен, обсуждался вопрос о назначении тикагрелолола. Однако в литературе имеется сообщение о развитии приобретенной

гемофилии А у 52-летнего больного при проведении ДАТТ с тикагрелололом после чрескожной коронарной ангиопластики [30]. В связи с этим, а также учитывая выраженный геморрагический синдром, было решено не назначать ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов, а увеличить дозу аспирина, что позволило снизить агрегацию тромбоцитов, стимулированную арахидоновой кислотой, до 20%.

Лечение больных приобретенной гемофилией А должно быть направлено, с одной стороны, на обеспечение гемостаза, с другой, — на эрадикацию ингибитора. Применение в этих ситуациях такого «универсального» гемостатического средства, как свежезамороженная плазма, не только неэффективно, но и может привести к усилению геморрагического синдрома, поскольку плазма содержит фактор VIII и в ответ на ее введение происходит нарастание титра ингибитора фактора VIII, что проявляется дальнейшим удлинением АЧТВ, как это и было в приведенном наблюдении. Гемостатическую терапию осуществляют введением шунтирующих препаратов, для чего используют рекомбинантный активированный фактор свертывания VII (эптаког альфа активированный) и антиингибиторный коагулянтный комплекс.

Эффективность эптакога альфа при приобретенной гемофилии рассмотрена в систематическом обзоре литературы [31]. Всего было проведено 12 исследований, в которых принял участие 671 больной и проанализированы 1063 случая кровотечений, при которых применяли рекомбинантный активированный фактор свертывания VII. Средняя начальная доза рекомбинантного активированного фактора свертывания VII составила 90–105 мкг/кг массы тела, в отдельных исследованиях она варьировала в пределах 25–181 мкг/кг. Введения повторяли каждые 2–3 ч, в среднем общее количество доз составило от 10 до 28. В 39–90% случаев кровотечения были тяжелыми. В 5 из 6 исследований эффективность лечения составила >90%.

Болюсное введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа [32] используют при инвазивных вмешательствах. Вне оперативных вмешательств может быть применена непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора VII. Сообщается [33] о 7 больных с ингибиторной гемофилией из 5 госпиталей стран Бенилюкса, у которых было суммарно 9 ситуаций, при которых возникли показания к гемостатической терапии (4 кровотечения и 5 хирургических вмешательств). Постоянную инфузию рекомбинантного активированного фактора свертывания VII проводили с целью достижения его концентрации в плазме 10 Ед/мл и укорочения протромбинового времени на 3 с по сравнению с нормальными значениями. Это достигалось начальной болюсной инъекцией в дозе 90 мкг/кг и последующей непрерывной инфузией в дозе от 30 до 6 мкг/кг/ч (в среднем 17 мкг/кг/ч).

Таблица 2. Клинические наблюдения индуцированной клопидогрелом приобретенной гемофилии А
Table 2. Case reports of clopidogrel induced acquired hemophilia A.

Авторы Authors	Возраст, пол Age, Sex	Проявления Manifestation	Клопидогрел Clopidogrel		Гемостаз Hemostasis		Лечение Treatment	Исход Outcome
			Показания Indications	Срок Duration	АЧТВ, с APTT, s	FVIII:C FVIII:C	FVIII:I BE/мл BU/mL	
Haj et al. [21]	70 Ж / F	ГМТ STH	ЗПА PAD	2–3 мес. 2–3 mos	49	3,9 МЕ/дл / IU/dL	2,2	ГК / GC
	67 Ж / F		ЗПА PAD		78	1 МЕ/дл / IU/dL	17,6	ГК, АЗА GC, AZA
Shimizu et al. [22]	80 М	Подкожные гематомы Subcutaneous hematomas	ЧТА при ЗПА PTA for PAD	10 мес. 10 mos	нд / nd	нд / nd	449	ГК / GC
Hwang et al. [23]	65 М	Кровотечение из трахеостомы Bleeding from tracheostomy site	ИИ IS	3 нед. 3wks	99	<1 %	5,4	АЧТВ норма, FVIII:I исчез через несколько дней APTT norm, FVIII:I disappeared after a few days
Liu et al. [24]	73 М	ЖКК GIB	ИИ IS	3 года 3 years	90	1 %	>8	нд / nd
Ali et al. [25]	87 М	Гематома подвздош- ной области Iliac region hematoma	ЧТА при ЗПА PTA for PAD	4 мес. 4 mos	60	4 %	нд / nd	АЧТВ норма через 3 нед. APTT norm in 3 wks
Donath et al.	72 Ж / F	НК, ЖКК NB, GIB	ЧКВ PCI	2 мес 2 mos	85	<1%	>30	нд / nd
Qolbi et al. [26]	60 М	Гемартроз, НК Hemarthrosis, NB	ЧКВ PCI	нд / nd	102	нд / nd	нд / nd	АЧТВ норма через 8 д APTT norm in 8 days
Zaman et al. [27]	63 Ж / F	ГМТ STH	ТИАК TAVR	4 мес. 4 mos	60	0,02 МЕ/мл 0,02 IU/mL	145	нд / nd
Beauverd et al. [28]	94 М	ГМТ STH	ТИА TIA	3 дня 3 days	81	0,001 МЕ/мл IU/mL	8,2	Ремиссия Remission
EACH 2006 [29]	78 М	ВЧК / ICH	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,01 МЕ/мл IU/mL	16	Умер / Died
	70 Ж / F	нд / nd	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,04 МЕ/мл IU/mL	2,2	Ремиссия Remission
	67 Ж / F	нд / nd	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,01 МЕ/мл IU/mL	17	Ремиссия Remission
Данный случай Present case	68 М	ГМТ STH	ЧКВ при ОИМ PCI for MI	1 мес. 1 mo	109	1,5 МЕ/мл IU/mL	61	Ремиссия Remission

Примечания. АЗА — азатиоприн, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГМТ — гематома мягких тканей, ГК — глюкокортикоиды, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИИ — ишемический инсульт, ИД — нет данных, НК — носовое кровотечение, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РТМ — ритуксимаб, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ВЧК — внутрисердечное кровоизлияние, ЦФ — циклофосфамид, FVIII:C — коагуляционная активность фактора VIII, FVIII:I ингибитор фактора VIII
Notes. AZA — azathioprine, CP — cyclophosphamide, GC — glucocorticoid, ICH — intracranial hematoma, IS — ischemic stroke, IVIG — intravenous immunoglobulin, RTX — rituximab, STH soft tissue hematoma, MI — Myocardial infarction, nd — no data, PAD — peripheral artery disease, PCI — Percutaneous coronary intervention, PTA — percutaneous transluminal angioplasty, RTX — rituximab, TAVR — Transcatheter Aortic Valve Replacement.

В 8 из 9 случаев (89 %) лечение было признано эффективным, в 1 (11 %) случае — частично эффективным [33].

В систематическом обзоре [34] проанализированы случаи применения постоянной инфузии рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных ингибиторной гемофилией с 1995 по 2016 гг. Всего выявлены сообщения о 241 больном, у которых были 453 кровотечения, 223 хирургических вмешательства и 46 эпизодов кровотечений при хирургических вмешательствах. Постоянная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в дозе 50 мкг/кг/ч, которую начинали после болюсной инъекции 90 мкг/кг, была столь же эффективна, как и лечение только болюсными инъекциями. Эффективность при постоянной инфузии рекомбинантного активированного фактора свертывания VII была достигнута в 80 %, частичная эффективность — в 20 % случаев [34].

Ранее в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было показано, что при приобретенной гемофилии А эффективно введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в виде непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 30 мкг/кг/ч [10]. Было установлено, что введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII не приводит к нормализации АЧТВ, но укорочение АЧТВ на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины ассоциируется с нормализацией времени реакции R и максимальной амплитуды на тромбоэластограмме, протромбиновое время оказалось менее чувствительным показателем [9].

Именно поэтому поддержание АЧТВ в пределах 50–60 с достаточно для обеспечения гемостаза. Использование малых доз рекомбинантного активированного фактора свертывания VII для разведения (флаконы по 1,0–2,4 мг) позволяет сохранить активность препарата, поскольку в разведенном виде он вводится не более 3 часов и сохраняет активность при комнатной температуре. Эта тактика гемостатической терапии была выбрана для лечения настоящего больного.

Другой задачей лечения приобретенной гемофилии А является эрадикация ингибитора. В этой связи для оценки эффективности терапии вводятся понятия частичной ремиссии и полной ремиссии приобретенной гемофилии А. Под частичной ремиссией понимают отсутствие активного кровотечения после прекращения приема любого гемостатического препарата в течение более чем 24 ч и активности фактора VIII в плазме крови >50 МЕ/дл. Под полной ремиссией понимают отрицательные результаты исследования на наличие ингибитора фактора VIII при уменьшении дозы преднизолона до менее 15 мг/сут и прекращении любой другой иммуносупрессивной терапии [35].

Целью лечения приобретенной гемофилии А является достижение как минимум частичной, а лучше — полной ремиссии. Возможна ли спонтанная ремиссия при приобретенной гемофилии А? Да, возможна, но исход при этом непредсказуем. В одном из наблюдений «естественного течения» приобретенной гемофилии А, опубликованном в 1987 г., когда еще не было шунтирующих препаратов и не была разработана тактика иммуносупрессивной терапии, у 16 больных, не получавших ни иммуносупрессивной терапии, ни шунтирующих препаратов, спонтанной ремиссии достигли 5 (31 %) больных и 2 больных умерли от фатальных кровотечений [36].

В качестве первой линии терапии для этого применяют глюкокортикоидные гормоны [37]. Согласно исследованиям, проведенным в 1980-х годах, терапия только глюкокортикоидами позволила добиться эрадикации ингибитора лишь у 30 % больных [38, 39]. Согласно данным регистра EACH2 [40], полная эрадикация ингибитора фактора VIII при терапии только глюкокортикоидами достигается у 58 % больных, среднее время до эрадикации ингибитора составило 34 дня, однако у 18 % больных развились рецидивы. Это означает, что стабильная ремиссия при терапии только глюкокортикоидами была только у 48 % больных. Добавление к глюкокортикоидам циклофосфамида позволило увеличить частоту достижения ремиссии до 60–80 % [38–40] и уменьшить до 12 % частоту рецидивов [40]. Согласно данным EACH2 [40] добавление ритуксимаба не увеличивало частоту и не укорачивало время достижения ремиссии, но значительно (от 0 до 3 %) уменьшало частоту рецидивов. В то же время в кокрейновском обзоре [41], в который было включено 2702 опубликованные работы по применению ритуксимаба для лечения приобретенной гемофилии, не нашли ни одного рандомизированного контролируемого исследования и поэтому не смогли сделать вывод об эффективности ритуксимаба. Авторы [41], однако, отмечают результаты отдельных работ, в которых частота ответа достигала более 90 %, а частота полной ремиссии — 78,6 %, при этом время до достижения ремиссии составляло 8,3 недели. Ремиссия при лечении ритуксимабом достигается медленнее, чем при лечении по другим режимам.

В рекомендациях 2009 г. (рис. 6) было предложено начальное лечение только глюкокортикоидами или комбинацией глюкокортикоидов с циклофосфамидом на срок до 6 недель, в то время как терапия ритуксимабом второй линии была рекомендована в случаях, при которых лечение первой линией оказалось неэффективным или имелись противопоказания. Протокол исследования GTN-AN 2010 [42] был разработан как вариант этой рекомендации. Выживаемость в течение 1 года составила 68 %. Наиболее частой причиной смерти среди 34 умерших больных была

Недели	Рекомендации 2009 Guideline 2009	Протокол GTN 2010 Protocol GTN 2010	Рекомендации 2020 Guideline 2020	
			FVIII ≥ 1 % и ≤ 20 БЕ	FVIII < 1 % и > 20 БЕ
1	1-я линия ГК с или без ЦФ в течение 4–6 нед. 1 st line GC with or without CP 4–6 wks	Только ГК 3 недели Only GC 3 wks	Только ГК 3–4 недели Only GC 3–4 wks	ГК + ЦФ или ритуксимаб на 3–4 нед. GC + CP or RTX 3–4 wks
2				
3		ГКС + ЦФ 3 недели GC+CP 3 wks	Добавить ЦФ или ритуксимаб, если не ответил Add CP or RTX if there is not response	Добавить ЦФ или ритуксимаб, если не ответил Add CP or RTX if there is not response
4				
5				
6				
7	2-я линия Ритуксимаб 2 nd line RTX	ГК + ритуксимаб № 4 GC + RTX # 4		
8				
9				
10				

Рисунок 6. Схемы эрадикации ингибитора в различных рекомендациях [32]. ГК — глюкокортикоиды, ЦФ — циклофосфамид
Figure 6. Schemes of inhibitor eradication in various recommendations [32]. GS — glucocorticoid, CP — cyclophosphamide, RTX — rituximab

инфекция ($n = 16$), за которой следовали сердечно-сосудистые заболевания ($n = 6$), сопутствующие заболевания ($n = 3$) и кровотечения ($n = 3$). Эти результаты показали, что смертность от инфекционных осложнений, обусловленная иммуносупрессивной терапией, превышала риск смертельного кровотечения. При лечении по этому протоколу 83 % больных достигли частичной ремиссии в среднем через 5 недель (от 1 до 52 недель) [42]. Было установлено, что активность фактора VIII была наиболее важным прогностическим фактором: больные с активностью фактора VIII < 1 % достигали частичной ремиссии реже по сравнению с другими больными (77 % против 89 % соответственно) и после значительно более длительного периода лечения иммуносупрессивными препаратами (43 и 24 дня соответственно).

Титр ингибитора фактора VIII также является предиктором рецидива. Больным, у которых активность фактора VIII ≥ 1 % и титр ингибитора ≤ 20 BU, рекомендуется использовать только глюкокортикоиды. У больных с активностью фактора VIII < 1 % или титром ингибитора > 20 БЕ предпочтительно использовать ком-

бинированную терапию. Ритуксимаб используют в дозе 375 мг/м² раз в неделю. Из цитотоксических препаратов применяют циклофосфамид в дозе 1,5–2 мг/кг/сут перорально в течение максимум 6 недель или микофенолата мофетил в дозе 1 г/сут в течение 1 недели, затем 2 г/сут. Высокие дозы иммуноглобулинов не оказывают эффекта при приобретенной гемофилии А.

В настоящем наблюдении, учитывая угрожающий жизни геморрагический синдром, высокий титр ингибитора, сразу было принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом и ритуксимабом, что позволило добиться эрадикации ингибитора в течение 4 недель.

Таким образом, развитие геморрагического синдрома гематомного типа и изолированное удлинение АЧТВ при приеме клопидогрела позволяет заподозрить появление ингибитора фактора свертывания VIII. Гемостатическая терапия шунтирующим препаратом и иммуносупрессивная терапия позволили не только купировать геморрагический синдром, но и добиться эрадикации ингибитора фактора свертывания

Литература

1. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022. 2022;62(9):44–53. DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n2278.

2. Wadowski P., Eichelberger B., Kopp C., et al. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. O Cardio-vasc Trans Res. 2017;10:359–67. DOI: 10.1007/s12265-017-9746-0.

3. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A.D., Barinagarrementeria-Aldatz F., et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of Fibrinogen in Subjects with Cerebral or Coronary Atherosclerotic Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(2):169–77.

4. Yusuf S., Fox K., Tognoni G., et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. New Engl J Med. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.

References

1. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., et al. Features of anti-platelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. Kardiologiya. 2022. 2022;62(9):44–53 (In Russian). DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n2278.

2. Wadowski P., Eichelberger B., Kopp C., et al. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. O Cardio-vasc Trans Res. 2017;10:359–67. DOI: 10.1007/s12265-017-9746-0.

3. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A.D. la, Barinagarrementeria-Aldatz F., et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of Fibrinogen in Subjects with Cerebral or Coronary Atherosclerotic Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(2):169–77.

4. Yusuf S., Fox K., Tognoni G., et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. New Engl J Med. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.

5. Orok E., Adeniyi F., Akawa O. Dual Antiplatelet Therapy. In: Karcioğlu O, Akarca FK, editors. *Atrial Fibrillation — Diagnosis and Management in the 21st Century*. 1st ed. Istanbul; 2022. DOI: 10.5772/intechopen.105139.
6. Ye X., Shami J., Yan V., et al. Global antiplatelet sales trend: A focus on P2Y12 inhibitors from 2008 to 2018. *Am Hear J Plus*. 2021;4:100020. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100020.
7. Toms M. Haemophilia risk with clopidogrel. *React Wkly*. 2013;1471:3. DOI: 10.1007/s40278-013-6063-5.
8. Zhou Z., Xie H., Fan F., et al. Comparison of in-hospital net clinical outcomes of ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome patients stratified by CRU-SADE score: findings from the CCC-ACS registry. *Platelets*. 2025;36(1):2570743. DOI: 10.1080/09537104.2025.2570743.
9. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Терехова И.В. и др. Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(4):33–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
10. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р. и др. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного 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.
11. Ma A.D., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2006;432–7. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.432.
12. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(1):59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509.
13. Collins P., Macartney N., Davies R., et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2004;124(1):86–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04731.x.
14. Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., et al. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21–35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
15. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870–7. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029850.
16. 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.
17. Franchini M., Capra F., Nicolini N., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):RA55–61.
18. Oh J., Lim Y., Jang M.J., et al. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48(1):58–62. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.58.
19. Kahle J., Orlowski A., Stichel D., et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 2017;130(6):808–16. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751347.
20. Клопидогрел. РЛС. Информационная система. 2026. <https://www.rlsnet.ru/drugs/klopidogrel-36819>
21. Haj M., Dasani H., Kundu S., et al. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004;329:323.
22. Shimizu T., Nogami K., Mizutani C., et al. Acquired hemophilia A with high-titer factor VIII inhibitor developing subsequent to clopidogrel administration. *Rinsho Ketsuek*. 2019;60:291–5. DOI: 10.11406/rinketsu.60.291.
5. Orok E., Adeniyi F., Akawa O. Dual Antiplatelet Therapy. In: Karcioğlu O, Akarca FK, editors. *Atrial Fibrillation — Diagnosis and Management in the 21st Century*. 1st ed. Istanbul; 2022. DOI: 10.5772/intechopen.105139.
6. Ye X., Shami J., Yan V., et al. Global antiplatelet sales trend: A focus on P2Y12 inhibitors from 2008 to 2018. *Am Hear J Plus*. 2021;4:100020. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100020.
7. Toms M. Haemophilia risk with clopidogrel. *React Wkly*. 2013;1471:3. DOI: 10.1007/s40278-013-6063-5.
8. Zhou Z., Xie H., Fan F., et al. Comparison of in-hospital net clinical outcomes of ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome patients stratified by CRU-SADE score: findings from the CCC-ACS registry. *Platelets*. 2025;36(1):2570743. DOI: 10.1080/09537104.2025.2570743.
9. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V., et al. The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor. *Rossiyskiy Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*. 2017;4(4):33–8 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
10. Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R., et al. Treatment tactics for patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and the inhibitor eradication. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2022;67(2):282–94 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
11. Ma A.D., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2006;432–7. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.432.
12. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(1):59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509.
13. Collins P., Macartney N., Davies R., et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2004;124(1):86–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04731.x.
14. Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., et al. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21–35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
15. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870–7. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029850.
16. 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.
17. Franchini M., Capra F., Nicolini N., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):RA55–61.
18. Oh J., Lim Y., Jang M.J., et al. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48(1):58–62. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.58.
19. Kahle J., Orlowski A., Stichel D., et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 2017;130(6):808–16. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751347.
20. Clopidogrel. RLS. Information system. 2026 (In Russian). <https://www.rlsnet.ru/drugs/klopidogrel-36819>
21. Haj M., Dasani H., Kundu S., et al. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004;329:323.
22. Shimizu T., Nogami K., Mizutani C., et al. Acquired hemophilia A with high-titer factor VIII inhibitor developing subsequent to clopidogrel administration. *Rinsho Ketsuek*. 2019;60:291–5. DOI: 10.11406/rinketsu.60.291.

23. Hwang H., Kong J., Ju D., et al. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol.* 2012;47:80–2. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.80.
24. Liu C., Xu L., Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Pan-minerva Med.* 2024;66(3):347–9. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.05023-1.
25. Ali N., Malik F., Jafri S. Between the devil and the deep blue sea: clopidogrel-induced acquired hemophilia A. *Anticancer Res.* 2016;36:6710–1.
26. Qolbi C., Purwanto I., Anggraeni V.. Acquired Hemophilia A induced by Clopidogrel: A Case Report. *Smart Med J.* 2021;4(2):60–5. DOI: 10.13057/smj.v4i2.45329.
27. Zaman M., Pan Z., Kohli R., et al. Clopidogrel-induced acquired haemophilia A in a post-TAVR patient: a case report and literature review. *Eur Hear J Case Rep.* 2025;9(11):yt4f459. DOI: 10.1093/ehjcr/yt4f459.
28. Beauverd Y., Boehlen F., Fisch L., et al. A Unique Case of Acquired Hemophilia A Presenting with Transient Ischemic Attack. *Acta Haematol.* 2021;144(1):88–90. DOI: 10.1159/000506273.
29. EACH. European Acquired Haemophilia (EACH) Registry. [www. eachreg-istry.org](http://www.eachregistry.org). 2006.
30. Pasquino P., Canaparo R., Capello T., et al. Acquired hemophilia A may be associated with ticagrelor therapy in a 52-year-old man after a recent percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Med Insights Case Rep.* 2016;9:79–81. DOI: 10.4137/CCRep.S39788.
31. Tiede A., Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1889–901. DOI: 10.1007/s00277-018-3372-z.
32. Tiede A., Collins P., Knoebl P., et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
33. Mauser-Bunschoten E.P., De Goede-Bolder A., Wielenga J.J., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors: Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med.* 1998;53(6):249–55. DOI: 10.1016/S0300-2977(98)00111-9.
34. Rajpurkar M., Cooper D.L. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: A review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. *J Blood Med.* 2018;9:227–39. DOI: 10.2147/JBM.S184040.
35. Reich L., Gatzke F., Rauchfuss S., et al. Prognostic factors for recurrence in acquired hemophilia A—results from a long-term observational study. *Res Pr Thromb Haemost.* 2025;9(2):102707. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102707.
36. Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. Acquired hemophilia natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077–81.
37. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A., et al. Acquired Haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):1–14. DOI: 10.4084/MJHID.2020.045.
38. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Corticosteroid Therapy for Acquired F VIII:C Inhibitors. *Br J Haematol.* 1981;48(4):635–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1981.00635.x.
39. Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200–3.
40. Collins P., Baudo F., Knoebl P., et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47–55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
41. Remington T., Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD011907. DOI: 10.1002/14651858.CD011907.pub3.
42. 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. Hwang H., Kong J., Ju D., et al. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol.* 2012;47:80–2. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.80.
24. Liu C., Xu L., Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Pan-minerva Med.* 2024;66(3):347–9. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.05023-1.
25. Ali N., Malik F., Jafri S. Between the devil and the deep blue sea: clopidogrel-induced acquired hemophilia A. *Anticancer Res.* 2016;36:6710–1.
26. Qolbi C., Purwanto I., Anggraeni V.. Acquired Hemophilia A induced by Clopidogrel: A Case Report. *Smart Med J.* 2021;4(2):60–5. DOI: 10.13057/smj.v4i2.45329.
27. Zaman M., Pan Z., Kohli R., et al. Clopidogrel-induced acquired haemophilia A in a post-TAVR patient: a case report and literature review. *Eur Hear J Case Rep.* 2025;9(11):yt4f459. DOI: 10.1093/ehjcr/yt4f459.
28. Beauverd Y., Boehlen F., Fisch L., et al. A Unique Case of Acquired Hemophilia A Presenting with Transient Ischemic Attack. *Acta Haematol.* 2021;144(1):88–90. DOI: 10.1159/000506273.
29. EACH. European Acquired Haemophilia (EACH) Registry. [www. eachreg-istry.org](http://www.eachregistry.org). 2006.
30. Pasquino P., Canaparo R., Capello T., et al. Acquired hemophilia A may be associated with ticagrelor therapy in a 52-year-old man after a recent percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Med Insights Case Rep.* 2016;9:79–81. DOI: 10.4137/CCRep.S39788.
31. Tiede A., Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1889–901. DOI: 10.1007/s00277-018-3372-z.
32. Tiede A., Collins P., Knoebl P., et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
33. Mauser-Bunschoten E.P., De Goede-Bolder A., Wielenga J.J., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors: Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med.* 1998;53(6):249–55. DOI: 10.1016/S0300-2977(98)00111-9.
34. Rajpurkar M., Cooper D.L. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: A review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. *J Blood Med.* 2018;9:227–39. DOI: 10.2147/JBM.S184040.
35. Reich L., Gatzke F., Rauchfuss S., et al. Prognostic factors for recurrence in acquired hemophilia A—results from a long-term observational study. *Res Pr Thromb Haemost.* 2025;9(2):102707. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102707.
36. Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. Acquired hemophilia natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077–81.
37. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A., et al. Acquired Haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):1–14. DOI: 10.4084/MJHID.2020.045.
38. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Corticosteroid Therapy for Acquired F VIII:C Inhibitors. *Br J Haematol.* 1981;48(4):635–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1981.00635.x.
39. Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200–3.
40. Collins P., Baudo F., Knoebl P., et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47–55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
41. Remington T., Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD011907. DOI: 10.1002/14651858.CD011907.pub3.
42. 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.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Костюк Дарья Юрьевна, аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 27.03.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Research Center for Hematology; Professor of Department of Anesthesiology and Intensive Care of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Daria Yu. Kostyuk, Postgraduate Student, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of Express-Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Corresponding author**

Received 27 Mar 2026

Accepted 29 May 2026