

АУТОАНТИТЕЛА К ФАКТОРАМ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Юрий Фаатович Гатиятов, Намжил Нанзатович Цыбиков

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра патологической физиологии, зав. — д.м.н., проф. Н.Н. Цыбиков)

Резюме. В данной статье обобщены современные знания об аутоантителах к факторам свёртывания крови. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений и лабораторной диагностики.

Ключевые слова: аутоантитела к факторам свёртывания крови, натуральные аутоантитела, абзимы.

AUTOANTIBODIES TO COAGULATION FACTORS

Yu.F. Gatiyatov, N.N. Tsybikov
(Chita State Medical Academy)

Summary. The paper summarizes modern knowledge of antibodies to the clotting factors. The problems of etiology, pathogenesis, clinical manifestations and laboratory diagnostics have been considered in the paper.

Key words: autoantibodies to blood coagulation factors, natural autoantibodies, abzymes.

Общепризнано, что основная роль иммунной системы заключается в распознавании, деструкции и элиминации чужеродных антигенов независимо от их экзо- или эндогенного происхождения. В последние 40 лет накапливаются данные, свидетельствующие, о гораздо более обширной функции иммунной системы [3, 4]. В частности, установлено, что иммунная система способна продуцировать в относительно больших количествах иммуноглобулины, направленные против эволюционно высоко консервативных антигенов собственных тканей. Этим доказано потенциальное наличие аутоантител (ААт) к собственным неизменённым антигенам [52]. В исследованиях натуральных ААт (антител, реагирующих с собственными структурами организма и обнаруживаемых в сыворотке здоровых людей и животных вне антигенной и митогенной стимуляции) были получены данные, подтверждающие постоянную продукцию иммунной системой антител в норме, взаимодействующих с собственными структурами организма [28, 52]. Эти ААт относятся к классам IgM, IgG, IgA и по своей природе полиреактивны (то есть способны реагировать как с чужеродными, так и с собственными антигенами) [28, 52]. Исходя из этих данных, можно заключить, что В-клеточная часть иммунной системы в нормальных физиологических состояниях и/или при экспериментальной иммунизации синтезирует и секретирует полиреактивные ААт. Остается невыясненным вопрос о том, являются ли подобные ААт исключительно патологическими или им присущи регуляторные функции? На этот счёт имеются две позиции. Первая заключается в том, что иммунная система организована для высоко-специфичного распознавания чужеродных антигенов, а натуральные ААт представляют собой ненужный балласт, возникший и незелементированный в процессе эволюции. Вследствие этого натуральные ААт не имеют ясной биологической роли и могут взаимодействовать неспецифически со многими антигенами. Вторая позиция опирается на принцип естественного отбора: если ААт сохранились в процессе филогенеза, то они отражают фундаментальные характеристики В-клеточного отдела иммунной системы, и их наличие необходимо для жизнедеятельности организма и в первую очередь для регуляции гемостаза [52].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие ААт практически ко всем факторам свёртывания крови как в норме, так и в патологии. Практическую и теоретическую значимость приобретает решение вопроса об их физиологической и патофизиологической роли. С одной стороны, ААт выявленные для многих факторов свертывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII), появляясь в организме, определяют клиническое течение и исход основного заболевания. Имеются многочислен-

ные данные, подтверждающие наличие ААт к активированным факторам свёртывания в отсутствии патологии вообще и системы гемостаза в частности [1, 3, 4]. С открытием ААт с ферментативной активностью (абзимов) становится актуальным вопрос о роли иммунной системы [2] по отношению к организму, о её функции как регулятора гомеостаза [3, 4]. Лабораторное определение ААт к факторам свёртывания затруднено по многим причинам [52]:

— присутствие специфических монореактивных ААт может маскироваться относительным преобладанием полиреактивных иммуноглобулинов;

— наличие ААт к факторам свёртывания крови определяется преимущественно косвенно по изменению стандартных коагулологических показателей, тесту смешивания с нормальной плазмой, что не даёт представления о специфике распространения ААт в норме и патологии [47];

— в тестах выявления ААт к факторам свёртывания используется преимущественно сыворотка [27, 47, 52], тогда как ААт могут потребляться в процессе коагуляции активированными факторами свёртывания. Установлено, что в каскаде свёртывания крови и при фибринолизе изменяется концентрация и соотношение классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA [1, 3, 4];

— остаются нерешёнными методические и технические сложности в отношении лабораторной диагностики и количественной оценки распространённого класса ААт — абзимов [2].

Учитывая вышеперечисленные факты, проблема физиологической и патологической роли ААт к активированным факторам свертывания крови остается недостаточно изученной. В связи этим некоторые исследователи считают, что ААт, взаимодействующие с факторами свёртывания крови, встречаются очень редко [27]. Однако, присутствуя в кровотоке, они обычно изменяют процесс свёртывания крови. Последний представляет собой каскад ступенчатых протеолитических реакций, где неактивные циркулирующие проферменты, переходя в активное состояние, получают способность активировать другие факторы свёртывания крови, что приводит к образованию фибринового сгустка и остановке кровотечения. Общая схема организации коагуляционного гемостаза даёт возможность локализовать те этапы свёртывания крови, где специфические ААт, связываясь с факторами свёртывания крови и нейтрализуя их активность и/или ускоряя клиренс из кровотока, могут его нарушать [12, 17, 31]. Патологические ААт могут быть направлены как против отдельных факторов свёртывания, например, приобретённые к VIII и IX факторов при гемофилиях А и В, так и против множества — при антифосфолипидном синдроме [3, 4, 27].

Клинические проявления носят разнообразный и часто теоретически трудно предсказуемый характер: у больных с ААт к отдельным факторам коагуляции имеет место появление спонтанных кровотечений, тогда как при наличии антифосфолипидных ААт характерно или асимптоматическое течение, или развитие венозных и артериальных тромбозов [49]. Для антифосфолипидного синдрома характерна принадлежность большинства ААт к классам IgG и IgM, в меньшей степени к IgA [3]. При патологии появление ААт чаще всего имеет связь с первичными острыми геморрагическими расстройствами, системными аутоиммунными заболеваниями, приёмом некоторых лекарственных препаратов, перенесёнными хирургическими вмешательствами, попаданием в организм перекрестно реагирующих антигенов, а также в послеродовом периоде [27]. Антитела и ААт при этом могут быть направлены практически против всех факторов свёртывания крови [39, 43].

Таким образом, выявление ААт к определённым факторам свёртывания крови и выяснение их физиологической и патологической функции может оказать помощь в верификации диагноза, связав воедино патогенез с клиническими и лабораторными данными, и улучшить прогноз заболевания при назначении адекватной терапии.

Антитела к VIII фактору. Наиболее часто встречаются ААт к VIII фактору свёртывания крови и к сопутствующей молекуле — фактору фон Виллебранда (vWF) [27]. В силу сложности молекулярной структуры VIII фактора, ААт к нему характеризуются большим разнообразием. Молекула VIII фактора состоит из нескольких доменов, упорядоченных линейно: A1-A2-B-A3-C1-C2. Доменная структура VIII фактора должна учитываться при определении в реакциях антиген-антитело, так как некоторые ААт могут взаимодействовать с двумя и более разными доменами, находящимися на его поверхности. Они могут участвовать в инактивации VIII фактора (VIIIa) напрямую [3, 4] или посредством фагоцитоза [52]. При интерпретации результатов иммунологических исследований необходимо помнить, что в зависимости от активации VIII фактора в кровотоке может сразу находиться несколько форм молекулы в разных соотношениях с различными антигенными свойствами, что влияет на связывание ААт. Также имеются предпочтительные области VIII фактора, распознающиеся анти-фактор VIII антителами [38]. Существует две категории ААт (анти-FVIII) против VIII фактора: ингибирующие и неингибирующие его функцию. Ингибирующие (функциональные) антитела подразделяются на две подкатегории, I тип и II тип, что определяется различной кинетикой подавления функции VIII фактора. I тип анти-FVIII полностью подавляет функцию VIII фактора дозозависимым образом. II тип анти-FVIII — не подавляет, даже при высоких концентрациях. Это функциональное различие определяется соответствующей афинностью: I тип ААт высокоафинны в противоположность II типу. Вторая категория анти-FVIII составляют антитела, которые являются специфичными к данной молекуле, но не нейтрализуют функцию VIII фактора. ААт к VIII фактору обычно имеют неклональную природу, реже продуцируются небольшим числом клонов плазмочитов. Определение изотипов методом иммуноблоттинга показывает преобладание подкласса IgG4 (часто в ассоциации с IgG1), редко выявляется наличие IgG2 и IgG3 подклассов. ААт к VIII фактору ассоциированы с доброкачественными или злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, парапротеинемиями, миеломами IgA и IgM, макроглобулинемиями. В этих случаях ААт обычно являются антителами II типа и имеют относительно низкую аффинность, которая не приводит к полной нейтрализации функции VIII фактора [27]. ААт, наблюдаемые у больных с приобретённой гемофилией А, отличаются по многим аспектам от антител появляющихся у больных с врождённой гемофилией А после заме-

стительной терапии (аллоантитела). Как и в последнем случае, приобретённые ААт VIII фактора характеризуются поликлональностью, принадлежностью к подклассу IgG4. В противоположность врождённой гемофилии А, у пациентов с приобретённой гемофилией А, связанной с опухолями кроветворной системы описаны моноклональные IgA и IgM. Несмотря на связывание с подобными эпитопами молекулы VIII фактора (A2, A3 и C2 домены), в обоих случаях итог инактивации VIII фактора при взаимодействиях различен. Аллоантитела обычно инактивируют VIII фактора полностью (I тип кинетики), а ААт — неполностью (II тип кинетики). В том и другом случае в плазме больных могут быть обнаружены некоторые остаточные активные молекулы VIII фактора [15]. Используемый тест смешивания Bethesda, оценивающий титр ААТ к VIII фактору, может давать ложные результаты о содержании их *in vivo* из-за образования комплексов антиген-антитело и нелинейных кинетических реакций [19, 30].

ААт к VIII фактору, обнаруживаемые при сепсисе, и при развитии синдрома системного воспалительного ответа, характеризуются абзимной активностью. Степень повышение абзимной активности при данных патологических процессах напрямую коррелирует с выживаемостью больных. На основании этих данных был сделан вывод о контролирующей функции иммунной системы по отношению к системе гемостаза [35]. Функциональные ААт действуют на каскад коагуляции значительно медленнее, чем скорость, с которой X фактор способен превращается в свою активную Xa форму под действием VIIIa фактора. Механизмы подавления активности VIII фактора ААт различны [7]:

- маскировка сайтов VIII фактора, которые напрямую вовлечены в его протеолитическое расщепление, требуемое для полной активации VIII фактора. Из-за чего предотвращается энзиматическая активация;

- влияние на связывание VIII фактора с vWF и уменьшение периода полувыведения циркулирующего VIII фактора (VIII фактор в норме предохранен от расщепления vWF);

- модификация трёхмерной структуры VIII фактора и повышение её резистентной к энзиматической активации;

- ускорение клиренса не нейтрализующими функцию молекул Анти-FVIII ААТ и облегчение фагоцитоза комплекса VIII фактор — ААт. Механизм теоретически обоснован, но лабораторно не подтверждён [7, 27];

- протеолиз VIII фактора (ААт выступают в качестве протеаз — абзимов) [34, 35].

Распределение носителей ААТ по возрасту обычно двухфазное с малым пиком между 20 и 30 годами (послеродовые ингибиторы) и большим пиком у больных в возрасте 68-80 лет. ААТ VIII фактора встречаются одинаково часто у обоих полов: женщины преобладают в младшей возрастной группе (часто появление их связано с беременностью), а мужчины составляют большинство пациентов в возрасте старше 60 лет [12]. В половине случаев ААт к VIII фактору наблюдается у больных без значимых сопутствующих заболеваний (спонтанные) [28]. Приблизительно у 10% пациентов ААт к VIII фактору появляются в послеродовом периоде, обычно у первородящих женщин в течение 3 месяцев после родоразрешения [32, 55]. Однако, и другие состояния и болезни (например, аутоиммунные расстройства, злокачественные опухоли и приём лекарственных препаратов) могут быть ассоциированы с появлением ААт к VIII фактору [22, 23, 44, 50, 51, 60]. Появление ААт с абзимной активностью к VIII фактору описано при септических состояниях [35], у 50% больных с врождённой гемофилией А после заместительной терапии (появляются аллоантитела), у больных с приобретённой гемофилией из-за появления ААт к VIII фактору [34], в связи с трансплантацией почки. В последнем случае параллельно выявляются ААт к IX фактору [58]. По результатам исследований выявлено, что среди негемо-

фильных больных со спонтанными ААт к VIII фактору 46% больных не имеют никакой сопутствующей патологии. Риск появления их повышается с возрастом: 17% больных с ААт находятся в интервале от 50 до 60 лет и 48% больных — старше 60 лет [47]. Ауто-анти-FVIII антитела исчезают самопроизвольно у 1/3 больных, но могут персистировать в течение нескольких лет и приводить к тяжёлым жизнеугрожающим кровотечениям [27]. Обнаружение данных ААт вне патологических процессов, вероятно, отражает фундаментальные свойства систем иммунитета, гемостаза и фибринолиза как единой защитной и регуляторной системы организма [4].

Клиническая картина приобретённой гемофилии отличается от таковой при наследственной гемофилии А. У 80% больных приобретённой гемофилией с ААт к VIII фактору наблюдаются геморрагии в кожу, мышцы, слизистые оболочки или другие мягкие ткани, носовые, желудочно-кишечные, урологические кровотечения, ретроперитонеальные гематомы. Типичны для наследственной недостаточности VIII фактора гемартрозы не характерны для этих больных. Нередко геморрагии при приобретённой гемофилии являются тяжёлыми или угрожающими для жизни, как, например, церебральные кровоизлияния или быстро прогрессирующие ретроперитонеальные гематомы [10, 59, 60]. Встречаемость приобретённой гемофилии А оценивается как 0,2-1 случая на 1 млн. человек в год, со смертностью от 8 до 22%. Это самая распространённая причина антителоопосредованного подавления системы коагуляции [22]. Большинство геморрагических смертей наблюдается в течение первых недель после выявления заболевания [27].

Диагностика данной патологии базируется на лабораторных методах исследования. Удлинение активированного частичного протромбинового времени (АЧТВ) с неизменным протромбиновым и тромбиновым временем, нормальным числом тромбоцитов является необходимым условием для исследования наличия антител к VIII фактору. Установлена общая корреляционная зависимость между титром ААт и активностью процесса при аутоиммунных заболеваниях. Современные методы анализа достаточно чувствительны для определения клинически значимых количеств ААт, которые взаимодействуют с подавляемыми прокагулянтами. Методы определения ААт, направленные против нефункциональных частей VIII фактора, для использования в рутинных исследованиях требует всестороннего уточнения [27, 47]. При патологических состояниях другие ААт к факторам свёртывания встречаются реже, чем ААт к VIII фактору [43].

Аутоантитела к фактору фон Виллебранда. Большинство ААт к vWF повышают скорость его клиренса ретикулоэндотелиальной системой. Функция vWF может нарушаться если ААт действуют на сайты молекулы, необходимые для взаимодействия с рецепторами GPIb, GPIIb/IIIa тромбоцитов или коллагена. Имеется информация, указывающая на то, что ААт могут вмешиваться во взаимодействие vWF с VIII фактором. Описаны изотипы IgG и IgM, ингибирующие связывание vWF с коллагеном [33]. Не существует стандартных методов определения ААт к vWF. Рекомендованы тесты смешивания, в которых может быть обнаружено нарушение функции vWF, однако такие методики не выявляют циркулирующие комплексы аутоантитело-vWF. Для обнаружения таких ААт рекомендуется выделять фракцию плазмы обогащённую IgG, с предварительным отделением иммунных комплексов. При этом отрицательные результаты не позволяют исключить наличие ААт, так как множество из них взаимодействуют с функциональными сайтами молекулы vWF и не нарушают её функцию [27]. Приобретённые антитела к vWF редкая и часто недиагностируемая патология, которая может существовать самостоятельно и может быть связана с миело- и лимфопролиферативными заболева-

ниями, множественной миеломой. Как и обычные ААт к факторам коагуляции, ААт к vWF определяются при аутоиммунных заболеваниях (системной красной волчанке, тиреоидите, болезни Крона). Приобретённые ААт к vWF также определяются при вирусной инфекции Эпштейна-Барра и терапии ципрофлоксацином [27, 33]. Симптомы наличия ААт к vWF неотличимы от наследственной болезни фон Виллебранда, кроме тех случаев, когда имеется ассоциированное заболевание. Наблюдаются кровотечения из слизистых (носовые, дёсны, желудочно-кишечные) и экхимозы. ААт к vWF лабораторно проявляют себя удлинением времени кровотечения и АЧТВ, нормальным содержанием тромбоцитов, неизменным тромбиновым временем. Тромбоцитарный vWF остаётся в пределах нормальных величин. Оценка активности vWF в присутствии ристотетина или тромбин-активированных тромбоцитов является завершающим этапом диагностики и позволяет дифференцировать приобретённый синдром Виллебранда от врождённых форм этой болезни [20].

Аутоантитела к протромбину и тромбину. ААт, направленные против бычьего тромбина, перекрёстно реагирующие с тромбином человека, появляются иногда в комбинации с ААт против V бычьего фактора у субъектов, которые имели контакт с тромбином или фибриновым клеем во время хирургических вмешательств [9]. Антитромбиновые ААт появляются в связи с аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой и ревматоидным артритом) [37, 53]. При исследовании коагуляционного гемостаза в этих случаях выявляется удлинение протромбинового времени, АЧТВ и тромбинового времени, на которые не влияют тесты смешивания плазмы. Антипротромбиновые ААт обычно обнаруживаются у больных с антифосфолипидным синдромом параллельно с анти-β-2-гликопротеиновыми антителами [21, 26]. Редко эти ААт вызывают уменьшение уровня протромбина достаточное для удлинения протромбинового времени и АЧТВ, а также для возникновения клинического значимого кровотечения, в противоположность тромботическим тенденциям, наблюдаемым при антифосфолипидном синдроме. Однако, некоторые антитромбиновые ААт наблюдаются в отсутствии волчаночных антикоагулянтов [8]. При антифосфолипидном синдроме ААт к протромбину, вероятно, приводят к развитию гипопротромбинемии [3]. В плазме человека, крыс, быков, как в норме так и в патологии обнаружены ААт к тромбину (IIa фактору) [3, 6].

Аутоантитела к V фактору. ААт против V фактора появляются спонтанно или ассоциированы со злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, операциями, приёмом лекарственных препаратов [45, 56, 57]. Описаны перекрёстные реакции антител к V фактору быков у людей, которые могли получить малые количества бычьего V фактора через местное применение препаратов тромбина и фибринового клея (в обоих средствах имеются следы V бычьего фактора) [18]. Диагностика ААт V фактора основывается на выявлении удлинённого протромбинового времени и АЧТВ. Снижение уровня V фактора и смешанное исследование могут подтвердить наличие ААт V фактора. Клинические проявления присутствия ААт к V фактору может варьировать от асимптомных форм (выявляемых только лабораторно) до тяжёлых кровотечений, которые обычно сочетаются с выраженным снижением активности V фактора [42]. Опубликованный V. Wiwanitkit (2006), литературный обзор включает 33 случая заболевания с доказанными ААт против V фактора [57]. Автор выявил широкий спектр симптомов, среди которых преобладают гематурия и кровотечения после хирургических вмешательств. Чаще ААт V фактора обычно не сочетаются с жизнеугрожающими геморрагиями, но некоторые случаи являются фатальными. Приблизительно в 40% наблюдений невозможно установить причину появления ААт к V фактору, тогда

как в остальных случаях выявляется связь с приёмом лекарственных препаратов (антибиотики или препараты бычьего тромбина), опухолями или аутоиммунными расстройствами как наиболее частыми причинами. [11, 18]. В плазме здоровых людей ААт к неактивированному V фактору обнаруживаются в низких концентрациях. У больных с антифосфолипидным синдромом обнаружены ААт к V фактору, которые препятствуют его инактивации протеином C [3].

Аутоантитела к VII, X, XI факторам. В литературных источниках достаточно редко упоминаются приобретённые ААт VII, X и XI факторов свёртывания в связи со злокачественными опухолями, аутоиммунными заболеваниями или приёмом лекарств [13, 29, 48]. Как ААт к тромбину (IIa фактору), так ААт к Ха относятся к впервые выявленным. ААт к Ха обнаруживаются в крови здоровых людей. In vitro ААт к IIa и Ха проявляют выраженный антитромбиновый эффект, препятствуют образованию протромбиназы по внешнему и внутреннему механизмам [3, 5, 6].

Аутоантитела к IX фактору. Подавляющие функцию ААт IX фактору обнаруживаются у 1-3% больных с гемофилией В [3]. Приобретённые ААт IX фактора, наблюдаются часто при аутоиммунных расстройствах или после родов [14, 36, 46]. ААт IX фактора являются поликлональными, типа IgG. Их наличие устанавливается опосредовано через удлинение АЧТВ с неполной коррекцией при тесте смешивания с нормальной плазмой и снижением активности IX фактора [15]. ААт IX фактора могут самопроизвольно исчезать из организма [47].

После трансплантации почки ААт к IX и VIII фактору имеют прямую корреляционную связь с уменьшением риска развития нефропатии трансплантата [58].

Аутоантитела к XIII фактору. Описаны спонтанные появляющиеся ААт против факторов конечной фазы коагуляции (полимеризация и стабилизация фибрина) [25, 41, 49]. ААт подавляющие функцию XIII фактора, необходимого для образования перекрёстных связей и стабилизации фибринового сгустка, могут взаимодействовать с неактивным XIII фактором, препятствуя тем самым активации его тромбином, блокировать некоторые сайты и нарушать связывание с фибриногеном. Лица с врождённым дефицитом XIII фактора и с приобретёнными ААт XIII фактора могут иметь повышенную склонность к гематомам, кровоизлияниям в мягкие ткани и внутричерепным кровотечениям [16].

Закключение. ААт, направленные против факторов свёртывания крови, изучены в настоящее время недостаточно, несмотря на то, что они связаны с жизнеугрожающими и тяжёлыми кровотечениями. Более глубокое понимание аутоиммунных механизмов позволит повысить эффективность лечения данных заболеваний [47]. Изучение физиологических ААт позволит определить их значение в регуляции системы гомеостаза. Всестороннего изучения требуют ААт к факторам свёртывания крови из недавно открытого класса — абзимов. Эти иммуноглобулины с ферментативной активностью могут играть роль не только в патогенезе описанных патологических процессов, но и участвовать в хронизации заболеваний, в частности — ДВС синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Влияние свёртывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2001. — Т. 4, №8. — С.21-23.
2. Генералов И.И., Кундер Е.В., Моисеева А.М. Абзимы (каталитические антитела): применение в медицине // Иммунология. — 2009. — №2. — С.123-128.
3. Кузник Б.И., Цыбилов Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза // Сибирский онкологический журнал. — 2005. — Т. 1, №13. — С.88-95.
4. Кузник Б.И., Цыбилов Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. — 2004. — №4. — С.13-19.
5. Цыбилов Н.Н., Медведев В.Л. Состояние системы гемостаза и уровень аутоантител к трипсину и Ха-фактору у крыс при экспериментальном панкреатите // Патологическая физиология. — 1987. — №2. — С.47-50.
6. Цыбилов Н.Н., Рудник М.П., Кузник Б.И. Выявление аутоантител против факторов свёртывания крови реакцией пассивной гемагглютинации и ИФА // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1985. — Т. 99, №4. — С.497-499.
7. Ananyeva N.M., et al. Inhibitors in hemophilia A: Mechanisms of inhibition, management and perspectives // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2004. — Vol. 15, N2. — P.109-124.
8. Bajaj S.P., et al. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management // Blood. — 1985. — Vol. 65, N 6. — P.1538-1543.
9. Banninger H., et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V // Br. J. Haematol. — 1993. — Vol. 85, N 3. — P.528-532.
10. Baudo F., de Cataldo F. Acquired factor VIII and IX inhibitors: survey of the Italian Haemophilia Centers (AICE). Register of acquired factor VIII/IX inhibitors // Haematologica. — 2002. Vol. 87. — P.22-28.
11. Bayani N., et al. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors // Am. J. Hematol. — 2002. — Vol. 71, N 1. — P.33-36.
12. Boggio L.N., Green D. Acquired hemophilia // Rev. Clin. Exp. Hematol. — 2001. — Vol. 5. — P.389-404.
13. Campbell E., et al. Factor VII inhibitor // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 68. — P.962-964.
14. Castro O., Farber L.R., Clyne L.P. Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus // Ann. Intern. Med. — 1972. — Vol. 77, N 4. — P.543-548.
15. Cohen A.J., Kessler C.M. Acquired inhibitors // Balleres Clin. Haematol. — 1996. — Vol. 9. — P.331-354.
16. Daly H.M., Carson P.J., Smith J.K. Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor: successful response to factor XIII // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1991. — Vol. 2, N 4. — P.507-514.
17. Delgado J., et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 121, N1. — P.21-35.
18. DeRaucourt E., et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors // Am. J. Hematol. — 2003. — Vol. 74, N 3. — P.187-190.
19. Factor VIII inhibitor with catalytic activity towards factor VIII // Haematologica. — 2000. — Vol. 85 (10 Suppl). — P.89-92.
20. Federici A.B. Acquired von Willebrand syndrome: An underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders // Semin. Hematol. — 2006. — Vol. 43(Suppl. 1). — P.48-58.
21. Fleck R.A., Rapaport S.I., Rao L.V. Antiprothrombin antibodies and the lupus anticoagulant // Blood. — 1988. — Vol. 72, N 2. — P.512-519.
22. Franchini M., et al. Acquired hemophilia A: a concise review // Am. J. Hematol. — 2005. — Vol. 80, N1. — P.55-63.
23. Franchini M., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review // Med. Sci. Monit. — 2007. — Vol. 13, N 4. — P.55-61.
24. Franchini M., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors // Blood. — 2008. — Vol. 112, N 2. — P.250-255.
25. Fukue H., et al. A unique factor XIII inhibitor to a fibrin-binding site on factor XIIIa // Blood. — 1992. — Vol. 79, N 1. — P.65-74.
26. Galli M., Barbui T. Antithrombin antibodies: detection and its significance in the antiphospholipid syndrome // Blood. — 1999. Vol. 93, N 7. — P.2149-2157.
27. Gilles J.G., Saint-Remy J.-M. Coagulation factor autoantibodies // Autoantibodies / Y. Shoenfeld et al.; ed. Y. Shoenfeld. — Elsevier, 2007. — P.495-510.
28. Gilles J.G., Vanzielenghem B., Saint-Remy J.M. VIII inhibitors. Natural autoantibodies and anti-idiotypes // Semin. Thromb. Hemost. — 2000. — Vol. 26, N 2. — P.151-155.
29. Goodrick M.J., et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia // J. Clin. Pathol. — 1992. — Vol. 45, N4. — P.352-353.
30. Green D., Blanc J. Spontaneous inhibitors of factor VIII: kinetics of inactivation of human and porcine factor VIII // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 133, N 3. — P.260-264.

31. Hay C.R.M., et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation // Br. J. Haematol. — 2000. — Vol. 133, N 6. — P.591-605.
32. Kashyap R., et al. Postpartum acquired haemophilia: clinical recognition and management // Haemophilia. — 2001. — Vol 7, N 3. — P.327-330.
33. Keeney S., Cumming A.M. The molecular biology of von Willebrand disease // Clin. Lab. Haematol. — 2001. — Vol. 23, N4. — P. 209-230.
34. Lacroix-Desmazes S., et al. Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII // J. Immunol. — 2006. — Vol. 177, N 2. — P.1355-1363.
35. Lacroix-Desmazes S., et al. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcomes in sepsis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102, N 11. — P.4109-4113.
36. Largo R., et al. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease // Br. J. Haematol. — 1974. — Vol. 26, N 1. — P. 129-140.
37. La Spada A.R., et al. Brief report: fatal hemorrhage in a patient with an acquired inhibitor of human thrombin // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 8. — P. 494-497.
38. Lenting P.J., van Mourik J.A., Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function // Blood. — 1998. — Vol 92, N 11. — P.3983-3996.
39. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part II. Fibrinogen, prothrombin, thrombin, factor V, factor XI, factor XII, factor XIII, the protein C system and von Willebrand factor // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, N 7. — P.1385-1391.
40. Lorand L., et al. Autoimmune antibody in a hemorrhagic patient interacts with thrombin-activated factor XIII in a unique manner // Blood. — 1999. — Vol. 93, N 3. — P.909-917.
41. Lorand L., et al. Haemorrhagic syndrome of autoimmune origin with a specific inhibitor against fibrin stabilizing factor (factor XIII) // Br. J. Haematol. — 1972. — Vol. 23, N 1. — P.17-27.
42. Lu L., et al. Acquired inhibitor of factor V: first report in China and literature review // Haemophilia. — 2004. — Vol. 10, N 5. — P.661-664.
43. Mc Vey J.H. Coagulation factors. // Clinical Hematology/ ed. N.S. Young, S.L. Gerson, K.A. High. — Philadelphia, 2006. — P.103-112.
44. Meiklejohn D.L., Watson H.G. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease // Haemophilia. — 2001. — Vol. 7, N 5. — P.523-525.
45. Ortel T.L. Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 133, N 4. — P.326-334.
46. Ozsoylu S., Ozer F.L. Acquired factor IX deficiency. A report of two cases // Acta. Haematol. — 1973. — Vol. 50. — P.305-314.
47. Petrelli C.T., et al. New research on autoantibodies / ed. C.T. Petrelli. — N.Y.: Nova Science Publishers Inc., 2008. — 213 p.
48. Rao L.V., et al. Antibody-induced acute factor X deficiency; clinical manifestations and properties of the antibody // Thromb. Haemost. — 1994. — Vol. 72, N 3. — P. 363-371.
49. Sallah S., Aledort L. Treatment of patients with acquired inhibitors // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, N 3. — P.595-600.
50. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon-alpha and fludarabine // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86, N 4. — P.1119-1121.
51. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer // Cancer. — 2001. — Vol. 91, N 6. — P.1067-1074.
52. Shoenfeld Y., Isenberg D.A. Natural autoantibodies: their physiological role and regulatory significance / ed. Y. Shoenfeld, D.A. Isenberg. — CRC Press, 1993. — 356 p.
53. Sie P., et al. An acquired antithrombin autoantibody directed toward the catalytic center of the enzyme // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 1. — P.290-296.
54. Sievert R., Goldestein M.L., Surks M.I. Graves' disease and autoimmune factor VIII deficiency // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 3. — P.245-247.
55. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey // Am. J. Haematol. — 1998. — Vol. 59, N 1. — P.1-4.
56. Streiff M.B., Ness P.M. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure // Transfusion. — 2002. — Vol. 42, N 1. — P.18-26.
57. Wiwanitkit V. Spectrum of bleeding in acquired factor V inhibitor: a summary of 33 cases // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2006. — Vol. 12, N 4. — P.485-488.
58. Wootla B., et al. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia // J. Immunol. — 2008. — Vol. 180, N 11. — P.7714-7720.
59. Yee T.T., et al. A survey of patients with acquired hemophilia in a hemophilia centre over a 28-year period // Clin. Lab. Haematol. — 2000. — Vol. 22, N 5. — P.275-278.
60. Yee T.T., et al. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-97 // Br. J. Haematol. — 1999. — Vol. 104, N 4. — P.909-914.

Информация об авторах:

Гатиятов Юрий Фаатович — аспирант, e-mail: yu.f.g@mail.ru,
 Цыбиков Намжил Нанзатович — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: thybikov@mail.ru.