

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Потылицина В.В.¹, Самойленко В.В.⁴, Лобанова С.М.¹, Ольховский И.А.^{2,3}, Пальгова И.В.⁵

К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ФАКТОР-ПАРАЛЛЕЛИЗМА И ИНДЕКСА ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО АНТИКОАГУЛЯНТА В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ

¹КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, 660074, Красноярск, Россия;

²Красноярский филиал ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр гематологии» Минздрава РФ, 660036, Красноярск, Россия;

³ФГБУН Федеральный исследовательский центр Сибирского отделения Российской академии наук, 660036, Красноярск, Россия;

⁴ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия;

⁵ЗАО «Фирма Гален», 109044, Москва, Россия

В работе представлен опыт сравнительного использования алгоритмов выявления причин дефицита факторов свертывания у пациентов с удлинением АЧТВ, включая определение индекса циркулирующего антикоагулянта (ИЦА) и метод фактор-параллелизма (ФП). Продемонстрированы результаты, полученные у детей с наследственной гемофилией и взрослых с приобретенной формой гемофилии. Показано, что ИЦА является эффективным методом предварительного отбора пациентов с наследственной формой гемофилии при подозрении на ингибитор для последующего подтверждения тестом Bethesda. Метод ФП зарекомендовал себя наилучшим образом при диагностике приобретенных форм гемофилии. Использование метода ФП наиболее целесообразно на этапе скрининга для выявления ингибиторов в условиях лаборатории. Метод ФП теряет диагностическое значение, если результаты активности фактора во всех разведениях близки к нулю, что характерно для отдельных вариантов наследственных гемофилий.

Ключевые слова: гемостаз; ингибиторная форма гемофилии; индекс циркулирующего антикоагулянта; фактор-параллелизм.

Для цитирования: Потылицина В.В., Самойленко В.В., Лобанова С.М., Ольховский И.А., Пальгова И.В. К вопросу использования методов фактор-параллелизма и индекса циркулирующего антикоагулянта в алгоритме диагностики дефицита факторов свертывания. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (2): 83-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-83-88>

Potylytsina V.V.¹, Samoilenko V.V.⁴, Lobanova S.M.¹, Olkhovskiy I.A.^{2,3}, Palgova I.V.⁵

THE ISSUE OF USE PARALLELISM FACTOR METHOD AND INDEX OF CIRCULATING ANTICOAGULANT IN DIAGNOSTIC ALGORITHM DEFICIENCY OF COAGULATION FACTORS

¹CGBOT Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternity and Childhood, 660074, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk Branch of FGBU "National Research Medical Center of Hematology" of the Ministry of Health of Russia, 660036, Krasnoyarsk, Russia;

³FGBUN Federal Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 660036, Krasnoyarsk, Russia;

⁴SBHI MR MONICA named M. Vladimirovsky, 129110, Moscow, Russia;

⁵CJS Company "Company Galen", 109044, Moscow, Russia

The paper presents the comparative use of algorithms to identify the causes of deficiency of coagulation factors in patients with a prolonged APTT, including the definition of the index of circulating anticoagulant (ICA) and the factor-parallelism (FP) method. The results obtained in children with hereditary hemophilia and adults with acquired hemophilia. It is shown that ICA is an effective method for pre-selection of patients with hereditary hemophilia if you suspect an inhibitor to subsequent confirmation test Bethesda. The method the FP has just proved itself in the diagnosis of acquired forms of hemophilia. The use of FP method is most expedient at the stage of screening to identify inhibitors in the laboratory. Method FP loses diagnostic value if the results of the activity factor in all dilutions is close to zero, which is characteristic for individual variants of hereditary hemophilia.

Key words: hemostasis; hemophilia; inhibitor of coagulation factors; factor-parallelism.

For correspondence: Potylytsina V.V., candidate of medical Sciences, head of the express laboratory KDL; e-mail: Gemostaz63@mail.ru

For citation: Potylytsina V., Samoilenko V., Lobanova S., Olkhovskiy I., Palgova I. The issue of use parallelism factor method and index of circulating anticoagulant in diagnostic algorithm deficiency of coagulation factors. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019;64 (2): (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-83-88>

Information about authors:

Potylytsina V. <https://orcid.org/0000-0002-3168-4105>

Samoilenko V. <https://orcid.org/0000-0001-9970-841X>

Lobanova S. <https://orcid.org/0000-0002-8753-1554>

Olkhovskiy I. <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

Palgova I. <https://orcid.org/0000-0001-5655-0712>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support*

Received 14.02.2019
Accepted 24.02.2019

Введение. Протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ) — два наиболее часто используемых лабораторных теста для выявления дефицита факторов свертывания [1, 17]. Существенное влияние на результаты этих классических коагуляционных тестов оказывают аутоантитела - ингибиторы факторов свертывания. Ингибиторы могут быть специфическими, то есть направленными против конкретного фактора свертывания. В этом случае развивается ингибиторная форма гемофилии [2, 9, 13, 14]. Неспецифические ингибиторы — это, как правило, волчаночные антикоагулянты, которые блокируют фосфолипид-зависимые реакции свертывания *in vitro*, что удлиняет АЧТВ и ПВ и является фактором риска развития тромбозов и потери плода [7, 12, 18].

Только используя специально модифицированные тесты, можно отличить кровоточивость, связанную с истинным дефицитом факторов, от кровоточивости, связанную с возможным появлением ингибитора к факторам свертывания. Метод вычисления индекса циркулирующего антикоагулянта (ИЦА) основан на тесте АЧТВ с использованием люпус отрицательного контроля. Альтернативный метод фактор-параллелизм (ФП) основан на оценке уровня активности конкретного фактора свертывания в серии последовательных разведений плазмы пациента с пересчетом активности на степень разведения. Автоматизированный вариант метода ФП реализован в меню автоматического анализатора ACL TOP (Instrumentation Laboratory, США).

Появление ингибиторных антител к факторам свертывания крови является редкой патологией (0,2-1,0 случай на миллион обследуемых пациентов в год), но не редким осложнением гемостатической и профилактической терапии при наследственной гемофилии и составляет в среднем при гемофилии А 33%, а при гемофилии В 7,5% [4, 5, 15]. Ингибитор может появиться уже после 2-3 введений гемостатических препаратов. При возникновении ингибиторов на фоне лечения гемофилии коренным образом меняется схема лечения и резко возрастают финансовые затраты как на лечение, так и на лабораторное сопровождение больного с ингибитором [6, 10, 11, 16].

Редкая встречаемость приобретенной формы гемофилии и, как следствие, отсутствие настороженности в отношении этой жизнеугрожающей патологии (смертность составляет 10-22%), значительная отдаленность от специализированных гемостазиологических лабораторий зачастую делает невозможным или отсроченным выполнение специализиро-

ванных методов диагностики ингибиторной формы гемофилии.

Методом «золотого стандарта» для специфической количественной оценки титра ингибитора признан метод Bethesda в модификации Nijmegen [3, 9]. Вместе с тем, этот метод является весьма трудоемким и дорогостоящим, выполняется только в специализированных лабораториях, поэтому актуальным является поиск менее затратных методов диагностики ингибиторной формы гемофилии.

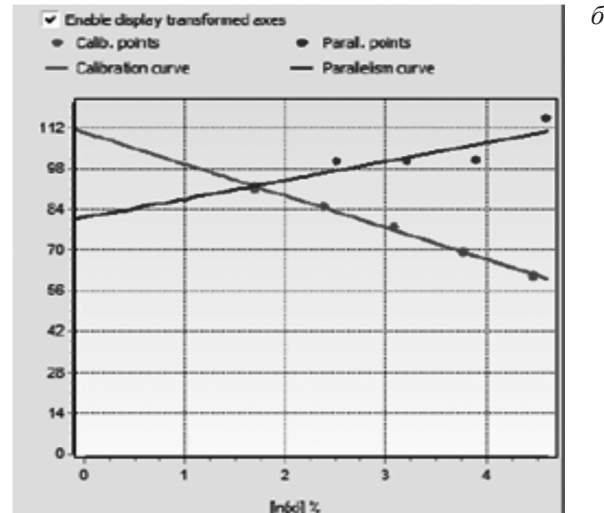
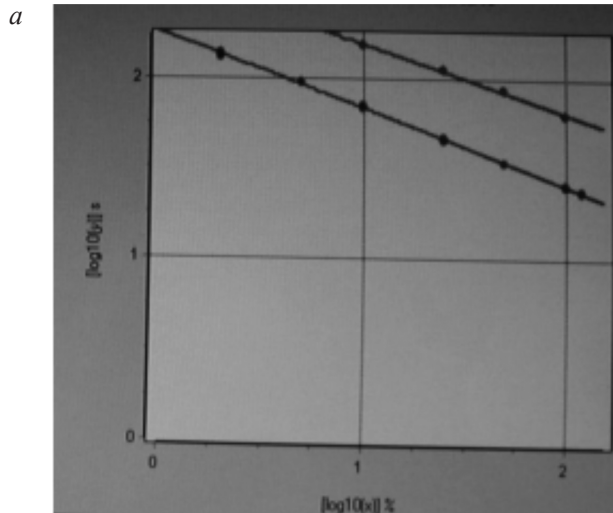
Целью настоящей работы явилась оценка двухэтапного алгоритма диагностики ингибиторных форм гемофилии. На первом этапе мы использовали методы вычисления ИЦА и значения ФП. На втором этапе пробы, потенциально содержащие ингибитор, тестировались методом Bethesda.

Материал и методы. В работе обследовано 47 детей с гемофилией, из них 32 ребенка с гемофилией А и 15 детей с гемофилией В. Десять детей обследованы дву- и трехкратно. Всем детям перед исследованием системы свертывания крови концентраты факторов не вводились в течение 48-72 часов. Также были обследованы 2 пациента с приобретенной гемофилией.

Всем пациентам выполнялась классическая коагулограмма, включающая тесты: АЧТВ, протромбиновую активность по Квику, концентрацию фибриногена и тромбиновое время. При удлиненном тесте АЧТВ проводился тест смешивания с люпус отрицательной плазмой, после 2-часовой инкубации вычислялся ИЦА, также определялась активность дефицитного фактора и проводилась методика ФП. Для части пациентов проводили тест по Bethesda. Все исследования осуществлялись на анализаторе ACL TOP 700 (500) с использованием реагентов Instrumentation Laboratory.

Методика подсчета ИЦА включает определение АЧТВ (ПВ) в тесте смешивания плазмы больного с нормальной плазмой. Значения ИЦА более 15% свидетельствуют в пользу наличия ингибитора [8, 12].

Теория использования метода ФП для исключения наличия ингибитора в плазме изложена в статье P. Mannucci, A. Tripodi еще в 1999 г. [17]. В автоматизированном режиме метод ФП реализован в меню анализаторов ACL Elite Pro и ACL TOP (Instrumentation Laboratory, США), но может быть выполнен в ручном режиме с использованием доступных статистических программ. При выполнении методики ФП анализатор ACL TOP автоматически делает серию разведений и определяет активность искомого фактора в каждом разведении. На основании полученных результатов строится график, аналогичный ка-



Графики фактор-параллелизма.

a – графики параллельны, ингибитор отсутствует; *б* – графики пересекаются, вероятность ингибитора велика.

либровочному, где в качестве калибратора выступает плазма больного. Затем полученный график сравнивается с реальным калибровочным. Оба графика выводятся на дисплее анализатора для визуального сравнения.

При отсутствии ингибитора график разведения плазмы пациента аналогичен калибровочному. На экране можно видеть 2 параллельные линии – калибровочная и на основе плазмы пациента (см. рисунок, *a*).

Если в образце присутствует ингибитор, то при разведении образца происходит снижение концентрации ингибитора, и его ингибирующие свойства ослабевают, в результате чего активность фактора возрастает. В таком случае можно видеть 2 пересекающихся графика (см. рисунок, *б*).

Полученные результаты оценивают по критериям параллелизма.

Визуальная оценка. Если графики калибратора и образца направлены в разные стороны или пересекаются – это 1 балл в пользу наличия ингибитора.

Сравнение значений наклонов данных. Если наклон графика образца отличается больше чем на 20% от наклона графика калибратора – это 0,5 балла в пользу наличия ингибитора.

Значение параметра R^2 . Если при построении графика образца точки далеко отстоят от линии графика, то параметр R^2 будет меньше 0,97, и это 0,5 балла в пользу наличия ингибитора.

Подсчет значений активности фактора, скорректированный на процент разведения. Если активность возрастает или значения разнонаправлены – это 1 балл в пользу наличия ингибитора.

Коэффициент вариации между скорректированными результатами. Если коэффициент вариации больше 20% - это 1 балл в пользу наличия ингибитора.

Если сумма баллов больше или равна 2,5 – вероятность ингибитора расценивалась, как высокая.

Результаты. Сравнение алгоритмов диагностики при ингибиторной гемофилии.

Когорта пациентов, попавших в данное исследование, по результатам тестирования предлагаемым алгоритмом разделилась на следующие группы:

В первой группе в 32 случаях из 47 при проведении диагностики гемофилии результаты метода Bethesda, ИЦА и ФП совпали и свидетельствовали о наличии гемофилии без ингибитора: отрицательный результат метода Bethesda (0 BU/ml), ИЦА менее 15%, сумма баллов по критериям ФП менее 2.

Во второй группе у 8 пациентов из 47 были получены противоречивые результаты: сумма баллов по критериям ФП была более 2,5, что свидетельствовало в пользу наличия ингибитора, а уровень ИЦА был менее 15%. Результаты теста Bethesda исключали наличие ингибитора. Результаты теста ФП, свидетельствующие о наличии ингибитора, мы связываем с, возможно, избыточной чувствительностью методики ФП.

В третьей группе у 4 пациентов из 47 уровень ИЦА в 2-4 раза превышал пограничное значение. Активность ингибитора к фактору VIII по Bethesda была от 2,25 до 96 BU/ml. При этом сумма баллов по критериям ФП была пограничной, то есть равна 2,5, что не позволяло нам сделать однозначный вывод о наличии или отсутствии ингибитора. Стоит отметить, что у всех пациентов этой группы скорректированный на степень разведения уровень фактора VIII был экстремально низкий, менее 1%.

В четвертую группу попали 3 из 47 случаев, где уровень ИЦА и сумма баллов по критериям ФП свидетельствовали в пользу наличия ингибитора. Результаты теста Bethesda также выявляли активность ингибитора.

Пример № 1 из четвертой группы. «Гемофилия А. Ингибиторная форма».

Ребенку С. диагноз впервые выставлен на первом месяце жизни. Был выражен геморрагический синдром (кровотечения из десен, слизистых, гематомы). С 6 мес получал профилактику концентратом факто-

Таблица 1

Показатели плазменного гемостаза у ребенка с гемофилией А

Критерии	Протромбиновая активность, %	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с Отношение	Тромбиновое время, с	ИЦА, %	Баллы ФП	Фактор VIII, %	Ингибитор по Bethesda, BU/ml
	88	2.65	93.0 2.99	22.0	65	4,0	0.3	18.96
Референсные значения	80-140	2.0-3,93	26.4-37.8 ; <1,2	15.8-24.9	<15	< 2,5	70-150	<0.6

Таблица 2

Скорректированные на процент разведения результаты активности фактора VIII у ребенка с гемофилией А

Концентрация (разведение)	100%	50%	25%	12.5%
Скорректированный результат по ФП	0.3%	1.1%	2.0%	2.4%

Таблица 3

Результаты теста ФП, подсчёт баллов

Критерии	Визуальная оценка графиков	Сравнение значения наклона графика, %	R ²	Скорректированные на процент разведения результаты	CV % скорректированных результатов
Результат	Пересекаются	> 20	0,94	Возрастают	126,9
Референсное значение	Параллельны	< 20	> 0,97	Не возрастают, не разнонаправлены	< 20
Баллы	1	0,5	0,5	1	1

Таблица 4

Показатели плазменного гемостаза у пациентки Д.

Критерии	Протромбиновая активность, %	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	Тромбиновое время, с	ИЦА, %	Фактор Виллебранда, активность, %	Волчаночный антикоагулянт (НО)	Антитромбин, %
Результат	116	4,0	88	21	50	169	1.29	130
Референсные значения	80-140	2.0-3,93	26.4-37,8	15.8-24,9	<15	42-141	≤ 1.2	83-123

Таблица 5

Результаты активности факторов свертывания у пациентки Д.

	Активность факторов, %						Баллы ФП		Ингибитор по Bethesda, BU/ml	
	VII	VIII	IX	XI	XII	XIII	VIII	IX	VIII	IX
Результат	136	5,4	10,3	не определяется	9	75	4,0	4,0	576	8
Референсные интервалы	50-129	50-160	65-150	65-150	50-150	75-155	< 2,5		<0.6	

Таблица 6

Скорректированные на процент разведения результаты активности фактора VIII и IX у пациентки Д. (в %)

Концентрация (разведение)	100	50	25	12.5
Скорректированный результат по ФП VIII фактор	5.4	10.9	12.2	не выполнялось
Скорректированный результат по ФП IX фактор	10.3	22.2	48.7	не выполнялось

Результаты теста ФП, подсчёт баллов

Критерий	Визуальная оценка графиков	Сравнение значения наклона графика, %	R ²	Скорректированные на процент разведения результаты	CV % скорректированных результатов
Результат VIII фактор	Пересекаются	0	0,617	Возрастают	65
Баллы VIII фактор	1	0	0,5	1	1
Результат IX фактор	Пересекаются	0,2	0,689	Возрастают	128
Баллы IX фактор	1	0	0,5	1	1
Референсное значение	Параллельны	< 20	> 0,97	Не возрастают, не разнонаправлены	< 20

ра VIII в дозе 25-30 ЕД/кг. В 2 года выявлен ингибитор к фактору VIII, активность 7,2 BU/ml. Клинически кровотечения, гемартрозы 4-5 раз в год. В 4 года активность ингибитора возросла до 44 BU/ml. С сентября 2012 г. получал профилактику ФЕЙБА по 500 ЕД 3 раза в неделю, ингибитор снижался до 6 BU/ml. Клинически наблюдается геморрагический синдром в виде спонтанных гематом. Результаты обследования представлены в табл. 1, 2 и 3. Наблюдается высокий уровень ИЦА, сумма баллов по критериям ФП выше пороговой. Скорректированные результаты в тесте ФП возрастали с разведением. Данные всех лабораторных тестов свидетельствовали в пользу ингибитора.

Пример № 2. Приобретенная гемофилия, ингибиторная форма.

Большая Д., 1955 г.р., поступила в КДО МОНИКИ в мае 2012 г. с жалобами на обширные кровоизлияния в области конечностей, которыми страдала с декабря 2011 г. Результаты обследования представлены в табл. 4,5,6,7. Лабораторные исследования плазменного гемостаза выявили высокий уровень ИЦА, экстремально низкую активность факторов VIII, IX, XI и XII. Активность факторов VII и XIII была в норме. Сумма баллов ФП для факторов VIII и IX была выше пороговой. Скорректированные результаты в тесте ФП для VIII и IX факторов возрастали с разведением. Результаты тестов на агрегацию тромбоцитов были в норме. На базе ГНЦ г. Москвы были выполнены тесты Bethesda на определение активности ингибиторов к VIII и IX фактору. Оба теста были положительными. Пациентке был поставлен диагноз: «Приобретенная гемофилия». Пациентка получила иммуносупрессивную (преднизолон) и гемостатическую терапию препаратом «эптаког альфа» с хорошим эффектом.

Обсуждение. Таким образом, результаты теста ИЦА согласовались с результатами теста «золотого стандарта» Bethesda. Используемое пороговое значение ИЦА 15% не потребовало корректировки. Однако, абсолютные значения теста ИЦА не показали линейной зависимости с получаемыми значениями активности ингибитора в тесте Bethesda. Кроме того, в случаях неизвестной причины кровотечения (приобретенная ингибиторная гемофилия) результаты теста ИЦА не позволяют определить, к

какому именно фактору выработался ингибитор. В этих случаях более детальную информацию можно было бы получить при расчете ФП отдельно для факторов.

Вместе с тем, в нашем исследовании мы наблюдали частое расхождение результатов расчета ФП с результатами теста Bethesda, что вероятнее всего связано с необходимостью корректировки критериев ФП на основании собственных статистических данных. В своей работе мы использовали критерии оценки параллелизма, рекомендованные производителем.

Кроме того, использование ФП ограничено экстремально низким исходным уровнем активности факторов (или полным отсутствием их нормального синтеза), что не редко бывает при наследственных формах гемофилии и практически никогда – при приобретенных вариантах. Метод ФП может иметь перспективны использования в качестве теста предварительного отбора перед тестом Bethesda, если есть уверенность в том, что исходная активность фактора достаточна для проявления его активности в серии последовательных разведений.

Выводы

1. Алгоритм выявления эндогенных ингибиторов к факторам свертывания VIII или IX целесообразно разделить на два этапа: на первом этапе, доступном в любой клинико-диагностической лаборатории, следует использовать скрининговые тесты: ИЦА или метод ФП, а на втором этапе пробы с подозрением на наличие ингибитора следует тестировать подтверждающим количественным методом Bethesda в специализированной лаборатории гемостаза.

2. При подозрении на ингибиторную форму наследственной гемофилии на первом этапе тестирования целесообразно использовать расчет индекса циркулирующего антикоагулянта (ИЦА), так как известен фактор-мишень.

3. При подозрении на ингибиторную форму приобретенной гемофилии в качестве теста выбора на первом этапе тестирования может быть рекомендован метод ФП, так как не известен фактор-мишень.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4-6, 8-9, 12, 14-16, 18
см. REFERENCES)

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед; 2002.
3. Мамаев Н.Н., Рябов С.И. Гематология: руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2008.
7. Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. Москва: Медицина; 2005.
10. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Клиническая гематология детского возраста: учебное пособие. Москва: Вузовская книга; 2010.
11. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск: Наука; 2012.
13. Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1-2008), гемофилия (ГОСТ Р 52600.3-2008). Москва: СТАНДАРТИН-ФОРМ, 2008: 81-197.
17. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва-Тверь: Триада; 2005.

REFERENCES

1. Barkagan Z.S. Diagnosis and therapy controlled hemostasis disorders. Moscow: N'judiamed; 2002. (in Russian)
2. Mannucci P.M., Tripoli A. Factor VIII Clotting Activity. Laboratory techniques in Thrombosis. In: A manual 2-nd revised edition of ECAT Assay Procedures. 1999: 107-113.
3. Mamaev N.N., Rjabov S.I. Hematology: A Guide for Physicians. St.Petersburg: SpetsLit; 2008. (in Russian)
4. Patiroglu T., Ozdemir M.A., Unal E., Torun Y.A., Coskun A., Menku A. et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs. Nerv. Syst.* 2011; 11: 1963-6.
5. Kershaw G., Favaloro E.J. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology.* 2012; 44: 293-302.
6. Doma S.A., Hillarp A., Pajic T., Andoljsek D., Cemec P., Zupan I.P. Concurrent acquired inhibitors to factor VIII and IX, a laboratory artifact: a case report. *Biochemia Medica.* 2016; 26(2): 279-84.
7. Vorob'ev A.I., ed. Guide to Hematology [Rukovodstvo po gematologii]. Moscow: Meditsina; 2005; 3. (in Russian)
8. Kumano O., Leko M., Naito S., Yoshida M., Takahashi N., Suzuki T. et al. Verification of the guidelines for lupus anticoagulant detection:

Usefulness of index for circulating anticoagulant in APTT mixing test. *Thrombosis Research.* 2014; 134: 503-9.

9. Ruinemens-Koerts J., Peterse-Stienissen I., Verbruggen B. Non-parallelism in the one-stage coagulation factor assay is a phenomenon of lupus anticoagulants and not of individual factor inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis.* 2010; 104(5): 1080-2.
10. Kuznik B.I., Maksimova O.G. Clinical hematology childhood: a tutorial [Klinicheskaya gematologiya detskogo vozrasta]. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2010. (in Russian)
11. Kuznik B.I., Sturov V.G., Maksimova O.G. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children [Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey]. Novosibirsk: Nauka, 2012. (in Russian)
12. Collins P.W., Chalmers E., Hart D., Jennings I., Liesner R., Ranagaran S., et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br. J. Haematol.* 2013; 162: 758-73.
13. National standards of the Russian Federation. Treatment Protocol: von Willebrand disease (GOST R 52600.1-2008), Hemophilia (GOST R 52600.3-2008). Moscow: Standartinform, 2008:181-97. (in Russian)
14. Perry D., Berntorp E., Tait C., Dolan G., Holme P.A. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia.* 2010; 16 (1): 80-9.
15. Valentino L.A., Perry D. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patient Aydogan its with inhibitors. *Haemophilia.* 2010; 16 (2): 263-71.
16. Coppola A., Favaloro E.J., Tufano A., Di Minno M.N., Cerbone A.M., Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I acquired hemophilia A. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2012; 38: 433-46.
17. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. Moscow – Tver': Triada; 2005. (in Russian)
18. Tripodi A., Biasiolo A., Chantarangkul V., Pengo V. Lupus Anticoagulant (LA) Testing: Performance of Clinical Laboratories Assessed by a National Survey Using Lyophilized Affinity-purified Immunoglobulin with LA Activity. *J. Clinical Chemistry.* 2003; 49:10, 1608-14.

Поступила 14.02.2019

Принята к печати 24.02.2019