

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2022
Принята к печати 13.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

Случай лечения эмицизумабом тяжелой формы гемофилии А без ингибитора

Н.Н. Андреева¹, Д.Н. Королева¹, Е.Н. Богатырева¹, А.А. Сергеева¹, Н.И. Пенкина²

¹БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск

Контактная информация:

Андреева Наталья Николаевна,
главный внештатный детский
специалист-гематолог Министерства
здравоохранения Удмуртской Республики,
врач – детский онколог, гематолог
Консультативной поликлиники №1
БУЗ УР «Республиканская детская
клиническая больница Министерства
здравоохранения
Удмуртской Республики»
Адрес: Россия, 426009, Ижевск,
ул. Ленина, 79
E-mail: nataliaizh@yandex.ru

В статье представлен клинический случай терапии препаратом эмицизумаб ребенка в возрасте до 1 года с тяжелой формой гемофилии А без ингибитора. Сделан вывод, что терапия эмицизумабом – это еще один шаг на пути к полному контролю над геморрагическим синдромом при тяжелой гемофилии А, особенно у детей. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гемофилия А, тяжелая форма гемофилии А, без ингибитора, дети

Андреева Н.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 128–130. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.04.2022

Accepted 13.05.2022

Treatment of severe hemophilia A without an inhibitor with emicizumab: a case report

N.N. Andreyeva¹, D.N. Korolyova¹, E.N. Bogatryyova¹, A.A. Sergeeva¹, N.I. Penkina²

¹Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk
²Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Izhevsk

In this article, we report data on the clinical use of emicizumab in a child under 1 year of age with severe hemophilia A without an inhibitor. It was concluded that treatment with emicizumab would be another step toward achieving full control of hemorrhagic syndrome in patients with hemophilia A, especially in children. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: hemophilia A, severe form of hemophilia A, without an inhibitor, children

Andreyeva N.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 128–130.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130

Correspondence:

Natalia A. Andreeva,
Chief External Expert in Pediatric
Hematology of the Ministry of Health
of the Udmurt Republic, a pediatric
oncologist and hematologist at the
Outpatient Clinic No. 1 of the Republican
Children's Clinical Hospital of the Ministry
of Health of the Udmurt Republic
Address: 79 Lenina St., 426009,
Izhevsk, Russia
E-mail: nataliaizh@yandex.ru

Гемофилия – это редкое, сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение плазменного гемостаза, возникающее в результате дефицита или отсутствия фактора свертывания крови VIII (FVIII) – гемофилия А или фактора свертывания крови IX (FIX) – гемофилия В. Примерно у 70% пациентов имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной гемофилии являются мутации гена, кодирующего FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30–35% случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания [1, 2].

В зависимости от уровня активности FVIII или FIX выделяют 3 степени тяжести гемофилии: легкую – активность фактора более 5%, среднетяжелую – активность фактора от 1 до 5% и тяжелую – активность фактора менее 1%.

Около 60% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые и среднетяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [1, 2]. Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни – уже при рождении у ребенка могут быть кефалогематомы, кровотечения после взятия анализов крови, вакцинации, в дальнейшем по мере развития ребенка, расширения его двигательной активности – образование посттравматических гематом мягких тканей, появление кровотечений из слизистых, гемартрозов.

В настоящее время для детей с тяжелой формой гемофилии А стала доступна терапия эмицизумабом, что существенно улучшает их качество жизни за счет

лучшего контроля основного заболевания и более удобного пути введения препарата [3, 4], что проиллюстрировано на примере клинического случая. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П., 2021 года рождения, родился от первой беременности, протекавшей на фоне изосенсибилизации по системе АВО, тромбоцитопении легкой степени без геморрагического синдрома, родов при переднем виде затылочного предлежания, в срок 37 нед. Вес при рождении 3140 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Наследственность: у бабушки по линии отца отмечается повышенная синячковость, установленного диагноза «гемофилия» у родственников нет.

На 5-е сутки мальчик переведен в отделение патологии новорожденных, где лечился с диагнозом: перелом правой теменной кости. Кефалогематома. Анемия I степени. Неонатальная гипербилирубинемия. Проведено лечение препаратами викасол, дицинон.

В возрасте 6 месяцев (после вакцинации пентаксим + превенар) мама заметила уплотнение в месте инъекции. В этот же период отмечено образование гематомы на правом плече мальчика от лямок рюкзака, в котором переносили ребенка. По поводу гематомы правого плеча мальчик госпитализирован в отделение гематологии, где после забора крови из пальцев отмечалось отсроченное кровотечение в течение суток. При исследовании системы гемостаза обнаружено удлинение времени свертывания по Бюркеру более 10 мин, в коагулограмме – удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 58,6 с. При дальнейшем обследовании выявлено снижение активности FVIII – менее 1%, был выставлен диагноз: гемофилия А тяжелой степени.

Таблица

Результаты гемостазиологических исследований пациента П. в динамике

Table

The results of coagulation tests carried out in patient P. over time

| Дата Date | ПВ, с PT, sec | АЧТВ, с aPTT, sec | Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L | ПТИ, % PI, % | FVIII, % | Ингибитор к FVIII, БЕ FVIII inhibitor, BU | FIX, % | Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L |
|---|------------------------|----------------------------|--|-----------------------|-------------|---|-----------|---|
| 08.06.2021 | 11,9 | 58,6 | 1,4 | 103,2 | | | | 390 |
| 09.06.2021 | 12,6 | 60,0 | 2,1 | 98,7 | < 1 | | 53 | 292 |
| 25.06.2021 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (D. Rogachev NMRCPHOI) | | | | | 0,7 | 0 | | |
| 01.10.2021 | 12,8 | 45,0 | 2,7 | 102,6 | | | | 280 |
| 14.12.2021 | 13,0 | 51,7 | 3,1 | 105,4 | | | | 332 |
| 23.12.2021 (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) (D. Rogachev NMRCPHOI) | | | | | 0 | 0 | | |
| 21.01.2022 | 13,5 | 64,0 | 2,3 | 101,8 | | | | |

Примечание. ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ – протромбиновый индекс.
Note. PT – prothrombin time; aPTT – activated partial thromboplastin time; PI – prothrombin index.

Постгеморрагическая анемия I степени. С заместительной целью вводился рекомбинантный FVIII по 250 МЕ в течение 2 дней.

В таблице представлены результаты гемостазиологических исследований пациента П. в динамике.

С возраста 9 месяцев у ребенка чаще начали возникать гематомы из-за расширения двигательной активности. Так, в 9,5 месяца отмечено образование гематомы в области лба размерами 3 × 2,5 см после падения мальчика с кровати. Для исключения кровоизлияния в центральную нервную систему выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга – патологии не выявлено, вводился рекомбинантный FVIII (октоког альфа) в течение 2 дней. Однако возникли сложности с венозным доступом, для введения препарата потребовались неоднократные венопункции даже медицинских сестер гематологического и реанимационного отделений, только после дачи кратковременного масочного наркоза удалось провести внутривенную инфузию. С 10 месяцев рекомендовано профилактическое введение рекомбинантного FVIII (октокога альфа) по 500 МЕ 1 раз в неделю, но редко удавалось ввести препарат с первой попытки из-за плохого венозного доступа. Ребенок очень негативно реагировал на медицинский персонал, на необходимость введения препарата, что еще больше усугубляло сложность поиска венозного доступа.

Учитывая отсутствие венозного доступа у пациента, наличие тяжелой формы гемофилии А, с возраста 1 года (с января 2022 г.) начато профилактическое лечение нефакторным препаратом для подкожного применения эмицизумабом. Терапию данным препаратом ребенок переносит хорошо, аллергических и других нежелательных реакций не выявлено. Подкожное введение переносит спокойнее, уменьшилась паника при виде медицинского персонала. Родители начали обучаться технике введения препарата. Все члены семьи стали более спокой-

ными, ушел постоянный страх возникновения кровотечения у малыша от малейшей травмы.

Родители довольны профилактической терапией препаратом эмицизумаб для подкожного введения, остался в прошлом постоянный стресс поиска венозного доступа для введения FVIII. Значительно улучшилось качество жизни не только ребенка, но и всей семьи.

Уже через 1 мес от начала нефакторной терапии у пациентов отмечается практически полное исчезновение проявлений геморрагического синдрома, а спонтанная кровоточивость отсутствует в 100% случаев. Все члены семьи счастливы – родители приобрели уверенность и спокойствие за своих детей, а также независимость от постоянных медицинских вмешательств, приносящих как физическую боль, так и психологическую травму маленьким пациентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия эмицизумабом – это еще один шаг на пути к полному контролю над геморрагическим синдромом при тяжелой гемофилии А, особенно у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Andreyeva N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1707-2639>

Литература

1. Гематология. Национальное руководство. Под ред. проф. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 784 с.
2. Гемофилия. Клинические рекомендации. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов. М.; 2020. 52 с.
3. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callghan M.U., Young G., et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18.
4. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными линиями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокра-

щений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru