

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.10.2022
Принята к печати 10.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-36-42

Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь: 12-летний опыт работы

Е.В. Дмитриев¹, Л.И. Волкова², О.В. Алейникова^{1, 3}, А.В. Любушкин¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Минздрава Республики Беларусь, Республика Беларусь, Минск

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Дмитриев Евгений Вячеславович,
врач-гематолог ГУ «Республиканский
научно-практический центр детской
онкологии, гематологии и иммунологии»,
Республика Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053,
Минский район, д. Боровляны,
ул. Фрунзенская, 43
E-mail: jenyadmitriev24@gmail.com

Поиск мероприятий по снижению риска образования ингибиторов у ранее не леченных пациентов (РНЛП) с тяжелой гемофилией А к вводимому фактору VIII определил актуальность исследования. Цель – определить эффективность профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания у РНЛП (или минимально леченных пациентов) с тяжелой гемофилией А путем введения плазменного концентрата фактора свертывания крови (КФС) VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении 1 года. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). За период с 2010 по 2022 г. тяжелая форма гемофилии А впервые была выявлена у 56 мальчиков. КФС VIII для остановки кровотечения в режиме «по требованию» получил 21 пациент (1-я группа). В режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг массы тела 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед лечения получили 35 мальчиков (2-я группа). Применение разрешенного для введения с периода новорожденности плазменного КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед у РНЛП (или минимально леченных пациентов) способствовало снижению кумулятивной частоты возникновения патологических ингибиторов до $15,9 \pm 7,7\%$ (4 из 35 пациентов) по сравнению с $43,7 \pm 11,8\%$ (8 из 21 пациента) среди детей, получавших гемостатическую терапию в связи с необходимостью остановки кровотечения (log-rank-тест, $p = 0,041$). Таким образом, введение плазменного КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед сопровождается снижением кумулятивной частоты возникновения ингибиторов ($p = 0,009$) к нему до $15,9 \pm 7,7\%$.

Ключевые слова: дети, профилактика, гемофилия А, ингибиторная форма гемофилии

Дмитриев Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 36–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-36-42

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 12.10.2022

Accepted 10.07.2023

The prophylaxis of severe hemophilia A with inhibitors in children in the Republic of Belarus: a 12-year experience

E.V. Dmitriev¹, L.I. Volkova², O.V. Aleinikova^{1, 3}, A.V. Liubushkin¹

¹The Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, the Republic of Belarus, Minsk Region, Borovlyany

²The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of the Republic of Belarus, the Republic of Belarus, Minsk

³The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Evgeny V. Dmitriev,
a hematologist at the Belarusian Research
Center for Pediatric Oncology, Hematology
and Immunology, Belarus
Address: 43 Frunzenskaya St.,
Borovlyany 223053, Minsk Region, Belarus
E-mail: jenyadmitriev24@gmail.com

The development of inhibitory antibodies against FVIII is the most serious complication associated with the use of FVIII concentrates in hemophilia A patients. There is a need for more research on measures that could reduce the risk of inhibitor formation in previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A. The purpose of this study was to determine the effectiveness of the prevention of clotting inhibitor development in PUPs (or minimally treated patients) with severe hemophilia A by administering plasma-derived factor VIII concentrate (pdFVIII) at a dose of 25 IU/kg once a week for a year. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (the Republic of Belarus). Between 2010 and 2022, 56 boys were newly diagnosed with severe hemophilia A. Twenty-one of them received pdFVIII as on-demand treatment to stop bleeding (Group 1). Thirty-five boys received pdFVIII at a dose of 25 IU/kg body weight once a week during the first 50 weeks of treatment for the prevention of inhibitor development (Group 2). The administration of pdFVIII at a dose of 25 IU/kg once a week in the PUPs (or minimally treated patients) contributed to a decrease in the cumulative incidence of inhibitors to $15.9 \pm 7.7\%$ (4 out of the 35 patients who had been treated prophylactically) compared with $43.7 \pm 11.8\%$ (8 out of the 21 patients who had received hemostatic therapy to stop bleeding) (log-rank test, $p = 0.041$). Thus, the administration of pdFVIII concentrate at a dose of 25 IU/kg once a week for the first 50 weeks of treatment lead to a decrease ($p = 0.009$) in the cumulative incidence of inhibitors against the administered coagulation factor VIII to $15.9 \pm 7.7\%$.

Key words: children, prevention, hemophilia A, hemophilia A with inhibitors

Dmitriev E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 36–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-36-42

Современная концепция оказания медицинской помощи пациентам, страдающим гемофилией, предусматривает профилактическое введение концентратов факторов свертывания крови (КФСК). Исследование CANAL (Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe hemophilia A) показало (S.C. Gouw и соавт. 2007) [1], что регулярная профилактика кровотечений была связана со снижением риска возникновения ингибиторов на 60% (относительный риск 0,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–0,8) по сравнению с лечением «по требованию» на протяжении первых 50 дней введения КФСК. В пилотном исследовании K. Kurnik и соавт. (2010) [2] показали, что кумулятивная частота возникновения ингибиторов при профилактическом введении рекомбинантного фактора VIII 3-го поколения в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед ранее не леченым пациентам (РНЛП) была значительно ниже по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную гемостатическую терапию для остановки кровотечения (отношение шансов 0,048; 95% ДИ 0,001–0,372). Авторы [2] предложили эту терапевтическую стратегию для снижения риска образования ингибиторов у пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Режим профилактики образования ингибиторов низкими дозами (25 МЕ/кг 1 раз/нед) рекомбинантного фактора VIII 3-го поколения был протестирован G. Auerswald и соавт. (2015) [3] в клиническом исследовании EPIC Clinical Study, которое было досрочно прекращено из-за чрезмерно частого развития ингибиторов у РНЛП.

В рандомизированном исследовании (SIPPET Survey of Inhibitors in Plasma Product Exposed Toddlers), включавшем РНЛП, получавших лечение рекомбинантными 2–3-го поколения ($n = 126$) или плазменными ($n = 125$) КФСК VIII, определена кумулятивная частота возникновения ингибиторов с плазменным фактором VIII 26,8% (95% ДИ 18,4–35,2) и 44,5% (95% ДИ 34,7–54,3) с рекомбинантным фактором VIII (F. Peyvandi и соавт. 2016) [4].

Возможность снижения риска образования ингибиторов у РНЛП с тяжелой гемофилией А путем систематического введения плазменного КФСК VIII в низких дозах (25 МЕ/кг 1 раз/нед) изучена недостаточно. Данное обстоятельство определило цель исследования.

Цель исследования – определить эффективность профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания у РНЛП (или минимально леченных пациентов) с тяжелой гемофилией А путем введения КФСК VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением

ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В исследование включены 89 мальчиков, состоявших на диспансерном учете ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь) в 1998–2022 гг. по поводу тяжелой гемофилии А. Возраст выявления гемофилии, представленный как медиана (10–90-й процентиля), составил 8,0 (0,2–21,0) месяца, базовая активность фактора VIII – 0,7% (0,4–0,95%). Первое введение препаратов свертывания крови VIII выполнено в возрасте 11,0 (0,5–31,0) месяца. Из 89 пациентов ингибиторная форма тяжелой гемофилии А диагностирована у 23 детей.

Профилактика возникновения ингибиторной формы гемофилии А была начата в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь) в 2011 г. За период с 2010 по 2022 г. тяжелая форма гемофилии А впервые была выявлена у 56 мальчиков. Этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь) были утверждены разработанные информированное согласие пациента и пилотный протокол профилактики ингибиторной формы гемофилии А. Позднее Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена Инструкция по применению алгоритма профилактики ингибиторной формы гемофилии А (№059-0615 от 04.09.2015). Разделение пациентов по группам осуществляли на основании принятия решения родителей: введение гемостатических доз КФСК VIII для остановки кровотечения в режиме «по требованию» или введение в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии 25 МЕ/кг массы тела 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед лечения.

Обязательными условиями старта ранней профилактики ингибиторной формы гемофилии были:

- 1) введение КФСК VIII только для профилактики, а не для остановки кровотечения;
- 2) отсутствие клинических признаков системного воспалительного ответа на инфекцию во время профилактического введения КФСК VIII;
- 3) запрет на выполнение плановых хирургических вмешательств в течение первых 50 дней введения;
- 4) запрет на проведение внутримышечных инъекций, а также на вакцинацию в день профилактического введения фактора VIII в течение первых 100 дней применения;
- 5) начало профилактики ингибиторной формы гемофилии А в возрасте старше 1 года в связи с большей доступностью периферических вен.

При возникновении гемартроза или иного кровотечения на этапе профилактики ингибиторной формы

заболевания пациенту вводили КФС VIII в дозе 30–50 МЕ/кг 2 раза/сут с учетом ситуации в течение 2–3 дней до исчезновения симптомов кровотечения. После ликвидации острых явлений продолжали введение КФС в режиме профилактики из расчета 25–30 МЕ/кг 1 раз в 5–6 дней (первое кровотечение) или 1 раз в 3–4 дня (повторное кровотечение). Дни, на протяжении которых были ликвидированы геморрагические проявления, засчитывали в общее число дней введения.

Терапию в режиме «по требованию» получил 21 пациент (1-я группа). Учитывали время введения в неделях от первого дня введения до события, представленного днем лабораторного выявления патологических ингибиторов свертывания в титре 0,6 ВЕ/мл и более, или достижения 50-го дня введения. На протяжении 93,0 (20,0–144,0) нед имело место 48,0 (11,0–51,0) дня введения, что соответствовало 0,47 (0,28–1,44) дня введения в неделю. Ингибиторы были зарегистрированы у 8 (38%) детей.

В режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII получали 35 мальчиков (2-я группа), при этом до начала программы профилактики у 25 пациентов уже было от 1 до 9 (медиана 6) предшествующих дней введения КФС VIII. Учитывали время введения в неделях от первого дня введения до события, представленного днем лабораторного выявления ингибиторов свертывания в диагностически значимом титре, или достижения 50-го дня введения. На протяжении 47,0 (30,0–85,0) нед имело место 50,0 (48–50,0) дня введения КФС VIII, что обеспечивало 1,0 (0,45–1,56) дня введения в неделю. Из 35 мальчиков ингибиторы выявлены у 4 (11,4%) пациентов.

До 2009 г. для остановки кровотечения у всех детей с гемофилией А использовали криопреципитат или плазменный КФС различных производителей. Среди 56 пациентов за период с 2010 по 2022 г. плазменный КФС VIII (одного производителя), рекомендованный для детей с периода новорожденности, в том числе и для профилактического применения, получал 51 ребенок, 3 пациентам вводили рекомбинантный КФС VIII 4-го поколения, плазменный концентрат КФС VIII различных производителей получали 2 детей. Экстренное хирургическое вмешательство ни одному из включенных в исследование пациентов не проводилось.

Для выполнения генетического исследования гена *F8* было получено информированное согласие родителей пациентов, утвержденное этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). Для генетического исследования использовали венозную кровь,

стабилизированную калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2 ЭДТА). После лизиса эритроцитов из лейкоцитарной суспензии стандартным методом фенол-хлороформной экстракции выделяли геномную ДНК. Инверсию 22-го интрона гена *F8* выявляли по протоколу выполнения инвертированной полимеразной цепной реакции, описанной L.C. Rossetti и соавт. (2005, 2008) [5, 6]. Выявление инверсии 1-го интрона гена *F8* проводили по протоколу R.D. Bagnall и соавт. [7]. Генетический анализ всех экзонов и прилегающих к ним регионов сплайс-сайтов гена *F8* выполняли с применением кастомной панели (Qiagen, Германия), включающей гены *F8*, *F9*, *VWF*, *ADAMTS13*, *F13A1*, *F13B*, методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Все клинически значимые изменения подтверждали с помощью капиллярного секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Scientific, США). Среди 21 пациента, получавшего КФС VIII для остановки кровотечения, нулевые мутации выявлены у 15 детей. Из 35 мальчиков, получавших КФС VIII в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии, нулевые мутации имели 27 детей.

Характеристика пациентов в выделенных группах представлена в таблице.

Коагулологические исследования выполнены на автоматическом коагулометре ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (США) с использованием оригинальных реагентов. Коагулологические исследования включали выполнение рутинных хронометрических показателей (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген), определение активности фактора VIII одностадийным клоттинговым методом. Ингибитор к фактору VIII в единицах Бетезда (ВЕ/мл) определяли методом M. Kasper (1968) с поправкой Nijmegen modification [8]. Для исследований на каждом этапе требовалось до 1,5 мл стабилизированной цитратом натрия (1:9) венозной крови, взятой путем пункции периферической вены без наложения жгута.

Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Результаты представлены как медиана (10–90-й проценти́ли). Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определяли по критерию Манна–Уитни (U-test). Взаимосвязь анализируемых показателей – непараметрическим критерием Gamma (G). Кумулятивную частоту патологических ингибиторов к фактору свертывания VIII рассчитывали методом Каплана–Майера, сравнение результатов проводили с использованием критерия log-rank. При оценке значимости статистических различий использовали

Таблица

Сравнительная характеристика пациентов в выделенных группах в зависимости от режима введения КФСК VIII. Медиана (10-й–90-й процентиля)

Table

Patient characteristics according to the mode of treatment with FVIII concentrate. Median (10th–90th percentiles)

Анализируемый признак Analyzed feature	Режим введения КФСК VIII Mode of treatment with factor VIII concentrate		
	Для остановки кровотечения (1-я группа; n = 21) To stop bleeding (Group 1; n = 21)	Профилактика ингибиторов (2-я группа; n = 35) Inhibitor prevention (Group 2; n = 35)	Достоверность различия (U-test) Significance of difference (U-test)
Семейный анамнез по гемофилии: Family history of hemophilia: да, n (%) yes, n (%) нет, n no, n	13 (61,9) 8	22 (62,8) 13	p = 0,515
Мутации: Mutations: нулевые, n (%) null, n (%) ненулевые, n non-null, n	15 (71,4) 6	27 (77,1) 8	p = 0,785
Базовая активность фактора VIII, % Baseline FVIII activity, %	0,8 (0,36–1,0)	0,7 (0,36–1,1)	p = 0,165
Возраст выявления гемофилии, месяцы Age at diagnosis of hemophilia, months	3,5 (0,1–15,0)	6,0 (0,5–13,0)	p = 0,469
Возраст первого введения КФСК VIII, месяцы Age at first exposure to FVIII, months	7,5 (0,5–16,0)	10,0 (3,5–16,0)	p = 0,362
Количество дней введения КФСК VIII от первого введения до события The number of exposure days to FVIII, from the first exposure day to an event	48,0 (11,0–51,0)	50,0 (8,0–50,0)	p = 0,873
Время от первого введения до события, нед Time from the first exposure to an event, weeks	93,0 (20,0–144,0)	47,0 (8,0–85,0)	p = 0,007
Количество дней введения в неделю The number of exposure days per week	0,47 (0,28–1,44)	1,0 (0,45–1,56)	p = 0,001
Количество кровотечений за первые 50 дней введения The number of bleeding episodes within the first 50 EDs	8,5 (3,0–14,0)	4,0 (0,0–9,0)	p = 0,001
Ингибиторы свертывания: Clotting inhibitors: да, n (%) yes, n (%) нет, n no, n	8 (38,1) 13	4 (11,4) 31	p = 0,048
Пациенты, получавшие плазменный концентрат: Patients who received plasma-derived FVIII concentrate: одного производителя, n from one manufacturer, n различных производителей, n (%) from different manufacturers, n (%)	19 2 (9,5)	32 3 (8,5)	p = 0,915

Примечание. Событие – выявление патологических ингибиторов 0,6 БЕ/мл и более или достижение 50-го дня введения.
Note. An event is the detection of FVIII inhibitors at ≥ 0.6 BU/mL or the completion of 50 exposure days.

порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено на 29.05.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 89 мальчиков с тяжелой гемофилией А на протяжении 22 лет патологические ингибиторы к фактору свертывания крови VIII выявлены у 23. Ингибиторная форма гемофилии А у 11 пациентов, родившихся с 1998 по 2009 г., была зарегистрирована с 50-го по 109-й дни введения спустя 12–33 мес после первого применения КФСК VIII. Отсутствие гемостатического эффекта на введение достаточной для остановки кровотечения дозы лекарственного средства было поводом для первого в жизни ребенка обращения в целях регистрации титра ингибиторов 4,0 (1,23–14,0) БЕ/мл и показателя восстановления 0,1% (0,01–0,16%)/МЕ $\times$ кг⁻¹.

Внедрение с 2010 г. систематического (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100-й дни введения) контроля свертывания крови позволило выявить у 12 пациентов присутствие ингибиторов на протяжении первых 50 дней введения после начала использования КФСК VIII. Кумулятивная частота выявления патологических ингибиторов свертывания на протяжении 22 лет среди 89 пациентов с тяжелой гемофилией А составила $31,0 \pm 5,6\%$ (рисунки 1).

За период с 2010 по 2022 г. тяжелая гемофилия А впервые была выявлена у 56 детей. Всего среди 56 пациентов ингибиторы выявлены у 12 мальчиков в титре 1,44 (0,7–13,0) БЕ/мл на протяжении первых 21,0 (8,0–52,0) дня введения через 48,0 (12,0–76,0) нед после начала использования КФСК VIII. На момент выявления титр ингибиторов более 10 БЕ/мл имели 2 пациента, 5–10 БЕ/мл – 2, в низком титре (1,5–5 БЕ/мл) ингибитор выявлен у 2 детей; в

6 случаях транзиторный ингибитор, выявленный в титре 0,7–1,4 БЕ/мл, самопроизвольно исчез в течение 4–6 мес на фоне временного прекращения введения КФС VIII. После восстановления коагуляционного ответа и снижения титра ингибиторов менее 0,6 БЕ/мл 6 пациентов продолжили вторичную профилактику.

КФС VIII в режиме «по требованию» для остановки кровотечения получил 21 пациент. На протяжении 93,0 (20,0–144,0) нед было зарегистрировано 8,5 (3,0–14,0) случая кровотечений. Для остановки кровотечений КФС VIII вводили 48,0 (11,0–51,0) дня, что обеспечивало 0,47 (0,28–1,44) дня введения в неделю. Плазменный КФС VIII одного производителя получали 19 детей, различных производителей – 2 пациента. Не выявлены ингибиторы у 13 (62%) детей. Ингибиторы в диагностически значимом титре (более 0,6 БЕ/мл) зарегистрированы у 8 (38%) пациентов, из них 4 имели транзиторный ингибитор.

Для профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII получали 35 мальчиков. Имело место 50,0 (8,0–50,0) дня введения на протяжении 47,0 (8,0–85,0) нед, что обеспечивало 1,0 (0,45–1,56) дня введения в неделю. Спонтанные кровотечения на этапе профилактики ингибиторной формы гемофилии возникали с частотой 4,0 (0,0–9,0) случая в год, что требовало дополнительного введения КФС в гемостатической дозе на протяжении 2–3 дней. Плазменный КФС VIII одного производителя получали 32 пациента, рекомбинантный КФС VIII 4-го поколения – 3 детей. Из 35 пациентов 2-й группы патологические ингибиторы свертывания не возникли у 31 (89%) ребенка, выявлены у 4 (11%) мальчиков, из них у 2 в виде транзиторных. Среди 4 пациентов, у которых выявлены патологические ингибиторы к

фактору свертывания крови VIII, профилактику ингибиторной формы гемофилии 3 мальчикам проводили плазменным КФС VIII, 1 ребенку – рекомбинантным КФС VIII.

Среди 35 РНЛП (или минимально леченных пациентов), получавших КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед в целях профилактики ингибиторной формы гемофилии, кумулятивная частота появления патологических ингибиторов свертывания составила $15,9 \pm 7,7\%$. Кумулятивная частота ингибиторной формы гемофилии $43,7 \pm 11,8\%$ среди детей, получавших только гемостатическую терапию «по требованию» (рисунки 2), была выше (log-rank-тест, $p = 0,009$). Появление ингибиторов было связано с режимом введения «по требованию» в целях остановки кровотечения ($G = -0,559$; $p = 0,003$). Применение КФС VIII в гемостатических дозах на протяжении первых 50 дней введения повышало относительный риск (3,33; 95% ДИ 1,142–9,732) возникновения патологических ингибиторов к фактору VIII по сравнению с режимом профилактики малыми дозами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным, приведенным многочисленными исследователями [9, 10], частота выявления ингибиторных форм тяжелой гемофилии А среди РНЛП изменяется от 30 до 40%, при использовании плазменных КФС VIII – 26,8% (95% ДИ 18,4–35,2) и 44,5% (95% ДИ 34,7–54,3) – с рекомбинантным фактором VIII [4]. Среди пациентов с высоким генетическим риском (нулевые мутации) кумулятивная частота возникновения ингибиторов достигает 31,0% (95% ДИ 22,0–41,0) при лечении плазменным фактором VIII.

Рисунок 1

Кумулятивная частота ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей с 1998 по 2022 г.

Figure 1

The cumulative incidence of inhibitor development in children with severe hemophilia A, from 1998 to 2022

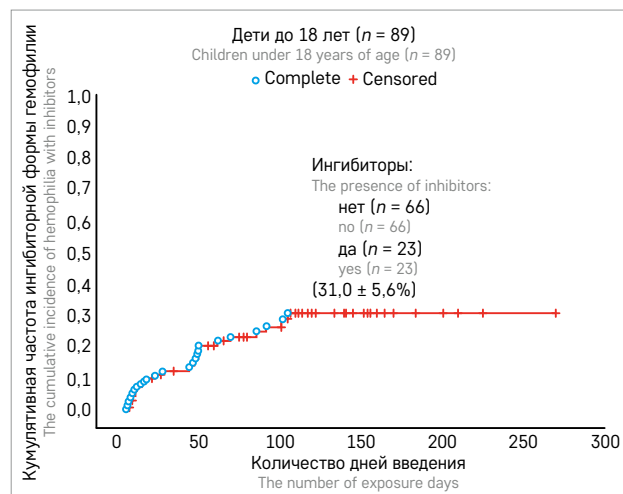
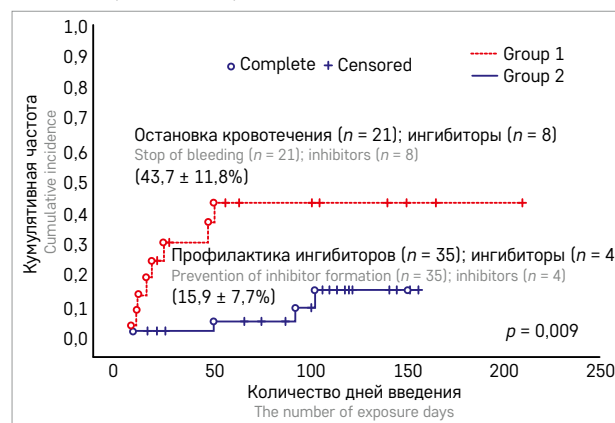


Рисунок 2

Кумулятивная частота возникновения патологических ингибиторов свертывания у детей с гемофилией А в зависимости от режима введения КФС VIII (2010–2022 гг.)

Figure 2

The cumulative incidence of clotting factor inhibitors in children with hemophilia A according to the mode of treatment with FVIII (2010–2022)



Среди пациентов с низким риском (ненулевые мутации), получавших плазменный КФС VIII, исследователи [10, 11] не выявили ингибиторов.

Авторы краткого сообщения (S. Halimeh и соавт., 2022) [12] для профилактики ингибиторной формы заболевания у 28 РНЛП (или минимально леченных пациентов) применяли плазменный КФС VIII в дозе от 21 МЕ/кг каждые 10 дней до 40 МЕ/кг дважды в неделю в зависимости от склонности к кровотечениям на протяжении первых 50 дней введения. Ограничение использования КФС VIII для остановки кровотечения в режиме «по требованию», по мнению авторов, коррелировало со снижением частоты ингибиторов.

P.S. Maclean и соавт. (2011) [13] в многоцентровом исследовании «случай–контроль», проведенном организацией врачей центров по лечению гемофилии Великобритании (UKHCDO) выявили увеличение шансов появления ингибиторов у РНЛП в случае необходимости проведения гемостатической терапии в течение 5 последовательных дней и более (отношение шансов 2,7; 95% ДИ 1,4–5,4). Шанс (отношение шансов 0,9; 95% ДИ 0,5–1,8) образования ингибиторов в первые 50 дней введения после 3 последовательных дней применения по результатам исследования был значительно ниже.

Согласно нашим результатам, кумулятивная частота возникновения патологических ингибиторов свертывания в целом по группе с 1998 по 2022 г. составила $31,0 \pm 5,6\%$. Введение плазменного КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед РНЛП (или минимально леченым пациентам) способствовало снижению кумулятивной частоты возникновения патологических ингибиторов до $15,9 \pm 7,7\%$ (4 из 35 пациентов) по сравнению с $43,7 \pm 11,8\%$ (8 из 21 пациента) среди детей, получавших гемостатическую терапию в связи с необходимостью остановки кровотечения (log-rank-тест, $p = 0,041$).

Возраст выявления гемофилии, базовая активность фактора VIII, семейный анамнез, частота встречаемости нулевых мутаций, возраст первого введения в анализируемых группах не имели значимых различий (таблица). В обеих группах пациенты получали преимущественно плазменный КФС VIII одного производителя. У пациентов 1-й группы на протяжении от 1,5 года до 3 лет имели место 8,5 (3,0–14,0) геморрагического эпизода. Для остановки крово-

течений понадобилось 48,0 (11,0–51,0) дня введения КФС VIII в гемостатической дозе. Такое же количество дней введения (50,0 (48,0–50,0)) потребовалось за 1,0–1,5 года пациентам, получавшим в целях профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII в стартовой дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед. В случае кровотечения на этапе профилактики ингибиторной формы заболевания пациенту вводили КФС VIII в гемостатической дозе с учетом ситуации в течение 2–3 дней до исчезновения симптомов кровотечения. После ликвидации острых явлений продолжали введение КФС VIII в режиме профилактики из расчета 25–30 МЕ/кг 1 раз в 5–6 дней (первое кровотечение) или 1 раз в 3–4 дня (повторное кровотечение). Количество дней введения в неделю в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии было больше (1,0 (0,45–1,56); $p = 0,001$), чем в группе пациентов, получавших КФС VIII в гемостатической дозе по факту кровотечения (0,47 (0,28–1,44)), в связи с более продолжительным временем наблюдения. Выявлена тесная взаимосвязь ($\chi^2 = 5,406$; $p = 0,021$ с поправкой на правдоподобие) между режимом введения КФС VIII «по требованию» и увеличением частоты возникновения ингибиторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение плазменного КФС VIII, разрешенного для применения с периода новорожденности, РНЛП, в том числе и для профилактического применения при тяжелой гемофилии А в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед введения, сопровождается снижением ($p = 0,009$) кумулятивной частоты возникновения ингибиторов к вводимому фактору свертывания крови VIII до $15,9 \pm 7,7\%$.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dmitriev E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7718>

Volkova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-0054>

Alenikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Liubushkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-7404>

Литература

1. Gouw S.C., van der Bom J.G., Marijke van den Berg H. Treatment related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–54.
2. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W., Chehadeh H., Reipert B., Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256–62.
3. Auerswald G., Kurnik K., Aledort L.M., Chehadeh H., Loew-Baselli A., Steinitz K., et al.; EPIC Clinical Study Group. The EPIC study: a lesson to learn. *Haemophilia* 2015; 21: 622–8.
4. Peyvandi F., Mannucci P.M., Garagiola I., El-Beshlawy A., Elalfy M., Ramanan V., et al. Randomized trial of Factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2054–64.
5. Rossetti L.C., Radic C.P., Larripa I.B., De Brasi C.D. Genotyping the Hemophilia Inversion Hotspot by Use of Inverse PCR. *Clin Chem* 2005; 51 (7): 1154–8.
6. Rossetti L.C., Radic C.P., Larripa I.B., De Brasi C.D. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int 22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 830–6.
7. Bagnall R.D., Waseem N., Green P.M., Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood* 2002; 99 (1): 168–74.
8. Hay C.R.M., Broun S., Collins P.W., Keeling D.M., Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Hemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.
9. Rosendaal F.R., Palla R., Garagiola I., Mannucci P.M., Peyvandi F.; SIPPET Study Group. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis. *Blood* 2017; 130 (15): 1757–9. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791756
10. Keipert C., Drechsel-Bäuerle U., Oberle D., Müller-Olling M., Hilger A. Epidemiological Challenges in Rare Bleeding Disorders: FVIII Inhibitor Incidence in Haemophilia A Patients – A Known Issue of Unknown Origin. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 225. DOI: 10.3390/ijerph18010225
11. Liesner R.J., Abraham A., Altisent C., Belletrutti M.J., Carcao M., Carvalho M., et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost* 2021; 121 (11): 1400–8. DOI: 10.1055/s-0040-1722623
12. Halimeh S., Rott H., Siebert M. et al. An individualized approach to reduce inhibitor risk in pups with severe hemophilia A. EAHAD congress 2022, poster 27. DOI: 10.1111/hae.14479
13. Maclean P.S., Richards M., Williams M., Collins P., Liesner R., Keeling D.M., et al.; Paediatric Working Party of UKHCD0. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 282–7.