

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.02.2024
Принята к печати 15.03.2024



EDN: TMUQXI

Контактная информация:

Зозуля Надежда Ивановна,
д-р мед. наук, врач-гематолог, заведующая
клинико-диагностическим отделением
гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ
«НМИЦ гематологии» Минздрава России
Адрес: 125167, Москва,
Новый Зыковский проезд, 4
E-mail: zozulya.n@blood.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-192-199

Особенности клинического течения и терапии гемофилии В

Н.И. Зозуля¹, Т.А. Андреева², П.А. Жарков³, В.В. Вдовин⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

²Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург

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

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Гемофилия В – дефицит фактора свертывания крови IX (FIX) – наряду с гемофилией А и болезнью Виллебранда является одной из наиболее часто встречающихся наследственных коагулопатий. Пациенты с гемофилией В так же, как и при гемофилии А, нуждаются в проведении профилактической терапии для предупреждения развития кровотечений и артропатий, а в их лечении отмечается целый ряд нерешенных проблем. При этом арсенал лекарственных препаратов для лечения гемофилии В существенно меньше по сравнению с гемофилией А, в связи с чем появление новых препаратов для терапии дефицита FIX имеет большое практическое значение для врачей и пациентов. В статье представлена информация об особенностях патогенеза и клинического течения гемофилии В, обсуждаются наиболее перспективные направления в лечении этого заболевания, такие как инновационные рекомбинантные молекулы FIX, ребалансирующая и генная терапия. Кроме того, обозначены клинические и лабораторные критерии необходимости смены терапии у пациентов с гемофилией В, а также представлены клинические случаи перевода на пролонгированный препарат FIX. Родители пациентов дали согласие на использование информации об их детях в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гемофилия В, фактор свертывания крови IX, кровотечение, деформирующая артропатия, албутрепенаког альфа, ребалансирующая терапия гемофилии, генная терапия гемофилии

Зозуля Н.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 192–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-192-199

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.02.2024

Accepted 15.03.2024

Clinical features and treatment of hemophilia B

N.I. Zozulya¹, T.A. Andreeva², P.A. Zharkov³, V.V. Vdovin⁴

¹National Medical Research Center for Hematology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²City Center for the Treatment of Hemophilia Patients, City Outpatient Clinic No. 37, Saint Petersburg

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

⁴The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

Hemophilia B – a deficiency of blood coagulation factor IX (FIX) – is one of the most common hereditary coagulopathies along with hemophilia A and von Willebrand disease. As in hemophilia A, patients with hemophilia B require prophylactic treatment to prevent the development of bleeding and arthropathy, and there is a number of unsolved problems in their treatment. At the same time, the arsenal of drugs for the treatment of hemophilia B is significantly smaller compared to hemophilia A, and therefore the emergence of new drugs for the treatment of FIX deficiency is of great practical importance for doctors and patients. The article provides information about the pathogenesis and clinical course of hemophilia B, discusses the most promising areas in the treatment of this disease, such as innovative recombinant FIX molecules, rebalancing and gene therapy. In addition, we outlined clinical and laboratory criteria indicating the necessity to change treatment in patients with hemophilia B as well as presented clinical cases of patients who were switched to long-acting FIX products. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data for research purposes and in publications.

Key words: hemophilia B, blood coagulation factor IX, bleeding, deforming arthropathy, albutrepenonacog alfa, rebalancing therapy for hemophilia, gene therapy for hemophilia

Zozulya N.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 192–9.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-192-199

Эпидемиология гемофилии В

Гемофилия В составляет около 10–15% всех случаев гемофилии [1]. По данным опроса Всемирной федерации гемофилии за 2021 г., общее число пациентов с гемофилией В в мире составляло 37 998 [2]. В России, по данным Министерства здравоохранения, на май 2023 г. зарегистрированы 1354 пациента с этим заболеванием. Среди детей с наследственными коагулопатиями распространенность гемофилии В, по данным ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, составила 9% [3].

Сравнительная характеристика гемофилии А и В

Два вида гемофилии во многом сходны, однако между ними имеются и различия, в том числе существенные для клинициста. Сравнительная характеристика заболеваний приведена в таблице.

Оба вида гемофилии – А и В – вызваны мутациями в генах белков свертывания крови и имеют X-сцепленный рецессивный тип наследования. Однако в вариантах мутаций существуют различия: при гемофилии В чаще встречаются ненулевые

мутации (58% составляют миссенс-мутации), при которых синтезируется небольшое количество FIX, обеспечивающее некоторую защиту от кровотечений [4].

Также у FIX имеются особенности в фармакодинамике: эта молекула способна проникать в экстраваскулярное пространство. Находясь вне кровотока, FIX может участвовать в каскаде коагуляции, однако при этом не определяется посредством лабораторных анализов. Таким образом, в некоторых случаях тяжесть заболевания по данным активности FIX в крови может не соответствовать наблюдаемой клинической картине. С клинической точки зрения наиболее важны различия в периоде полувыведения факторов свертывания крови: для FIX он составляет около 24 ч, в то время как для фактора свертывания крови FVIII (FVIII) – около 12 ч [4]. Период полувыведения определяет разный режим введения препаратов для заместительной терапии в режиме профилактики: плазматические препараты FIX обычно вводятся 2 раза/нед, FVIII – 3 раза/нед [1].

Особенности клинического течения гемофилии В

Клинические проявления гемофилии В в целом не имеют существенных отличий от гемофилии А: наиболее типичными симптомами являются суставные кровотечения, а также кровоизлияния в мышцы и мягкие ткани [1]. Однако при гемофилии В несколько реже наблюдается тяжелая форма заболевания: в 30–40% случаев по сравнению с 60% при гемофилии А [4].

На данный момент имеются несколько противоречивые данные относительно различий в тяжести клинического течения 2 видов гемофилии. Анализ

данных крупного многоцентрового регистра PedNet, в который были включены 870 пациентов детского возраста (737 с гемофилией А и 133 с гемофилией В), получавших терапию в режиме профилактики, показал, что во всех возрастных группах частота кровотечений у детей с гемофилией В была несколько ниже, чем у больных гемофилией А [5]. Однако данные о более легком клиническом течении гемофилии В не находят подтверждения в других наблюдательных исследованиях [6] и далеко не все эксперты отмечают наличие таких различий в реальной клинической практике. Сравнение результатов опроса о качестве жизни пациентов с гемофилией А и В с использованием шкалы EQ-5D-3L не выявило существенных различий [7]. Наличие выраженных болей или дискомфорта отмечали 56% пациентов с гемофилией А и 62% – с гемофилией В, сложности с мобильностью и передвижением – 44% и 46% соответственно [7]. Необходимо отметить, что так же, как и при гемофилии А, при гемофилии В выявлена существенная корреляция между повышением активности FIX и улучшением качества жизни пациентов [8].

Ингибиторная форма гемофилии В

Еще одной особенностью гемофилии В является более редкое развитие ингибиторов: они наблюдаются с частотой около 3–5% по сравнению с частотой в 25–30% для гемофилии А [4]. К возможным причинам этого относятся меньшие иммуногенность молекулы FIX и распространенность тяжелой формы заболевания, большая частота ненулевых мутаций. Факторами риска развития ингибиторов являются тяжелая форма заболевания, нонсенс-мутации и

Таблица

Сравнительная характеристика гемофилии А и В. Адаптировано из [4]

Table

Comparison of characteristics of hemophilia A and B. Adapted from [4]

Параметр Parameter	Гемофилия А Hemophilia A	Гемофилия В Hemophilia B
Распространенность Prevalence	1:5000 мужчин 1:5000 males	1:30 000 мужчин 1:30 000 males
Тип наследования Mode of inheritance	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive
Клиническая картина Clinical symptoms	Суставные кровотечения, кровоизлияния в мышцы и мягкие ткани Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding	Суставные кровотечения, кровоизлияния в мышцы и мягкие ткани Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding
Развитие ингибиторов Inhibitor development	25–30%	3–5%
Характеристика фактора свертывания Characteristics of a clotting factor		
Функция Function	Кофактор Co-factor	Фермент Enzyme
Размер гена Gene size	9000 пар нуклеотидов 9000 nucleotide pairs	1500 пар нуклеотидов 1500 nucleotide pairs
Молекулярная масса Molecular weight	280 кДа 280 kDa	55 кДа 55 kDa
Концентрация в плазме крови Normal concentration in plasma	0,1–0,25 мкг/мл 0.1–0.25 µg/mL	3–5 мкг/мл 3–5 µg/mL
Период полувыведения Half-life	12 ч 12 hours	24 ч 24 hours

крупные делеции гена. В большинстве случаев (до 96% пациентов) ингибиторы выявляются в высоком титре, средний пиковый титр в некоторых исследованиях составлял 36 БЕ [4, 9]. Также к особенностям пациентов с ингибиторной формой гемофилии В относят высокую частоту развития анафилактических реакций, она составляет до 59%. Механизм такого повышения частоты анафилаксии на данный момент не установлен [9].

Имеются свои особенности и в лечении пациентов с ингибиторной формой гемофилии В. Для лечения «по требованию» предпочтителен рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa), так как антиингибиторный коагулянтный комплекс содержит FIX и может привести к дополнительному образованию ингибитора [9]. Особенно сложную проблему представляет собой подход к индукции иммунологической толерантности (ИИТ) у пациентов с гемофилией В. Консенсуса по поводу оптимальных режимов ИИТ нет, что связано с небольшим количеством доступных данных клинических исследований. Большинство экспертов рекомендуют ИИТ в сочетании с десенсибилизирующей терапией, при этом отмечается, что вероятность успеха существенно ниже по сравнению с гемофилией А: в среднем менее 50% [9]. Кроме того, ИИТ при гемофилии В сопровождается высокой частотой нежелательных явлений (НЯ), прежде всего аллергических реакций разной степени выраженности, которые регистрируются с частотой до 65% [10]. Наиболее опасным осложнением ИИТ является развитие нефротического синдрома. Частота его составляет до 20%, сроки развития – несколько месяцев после начала ИИТ. Ведущими клиническими симптомами являются отеки, гипоальбуминемия, протеинурия. В большинстве случаев ответ на терапию кортикостероидами отсутствует, и требуется прекращение ИИТ. В связи с этим в начале ИИТ у пациентов с гемофилией В необходим особенно тщательный мониторинг для своевременного выявления осложнений [9, 10].

Гемофилия В Лейден

Некоторые генетические варианты гемофилии В представляют особый интерес. К таким относится вариант гемофилии В Лейден, впервые описанный в 1970 г. в г. Лейдене (Голландия) [11]. Особенность этого варианта заключается в том, что у пациентов с гемофилией В, подтвержденной лабораторно, с достижением пубертатного периода активность FIX существенно повышается, а симптомы исчезают [12]. Генетические исследования показали, что у пациентов с этой формой гемофилии имеются мутации в участке ДНК, регулирующем активность гена *F9* (промоторе). Из-за дефекта одного из промоторов

гена *F9* у детей не запускается синтез белка FIX и развиваются симптомы гемофилии. При половом созревании повышается уровень андрогенов, которые выступают в качестве фактора транскрипции. Андрогены активируют другой (неповрежденный) промотор гена *F9* и запускают синтез фактора свертывания. Благодаря этому активность FIX повышается до $\approx 50\%$, симптомы гемофилии полностью исчезают или частота кровотечений существенно снижается. Одна из мутаций *F9* (вариант Бранденбург) поражает именно промотор, активируемый андрогенами. В этом случае синтез FIX после пубертата не восстанавливается и симптомы гемофилии сохраняются [12].

Нерешенные проблемы в лечении гемофилии В

Несмотря на существенный прогресс в доступности безопасных плазматических и рекомбинантных препаратов FIX и повсеместное распространение профилактической терапии, в лечении гемофилии В сохраняется ряд нерешенных проблем. По данным опроса пациентов и гематологов из 6 стран [13], основными сложностями для пациентов с гемофилией В были необходимость частых инфузий, ограничения в повседневной активности, сохранение кровотечений. Основные пожелания пациентов заключались в снижении количества внутривенных введений препаратов и использовании альтернативных путей введения. По мнению врачей, ключевыми нерешенными проблемами были сокращение частоты инфузий, повышение эффективности контроля кровотечений, возможность полного излечения заболевания, альтернативные пути введения, эффективное лечение ингибиторной формы гемофилии В [13].

Современные возможности терапии гемофилии В

Арсенал препаратов для лечения гемофилии В не так широк, как для гемофилии А, хотя за последние годы в этом направлении наметился существенный прогресс. История развития вариантов лечения гемофилии В схематично представлена на *рисунке*.

Достаточно долгое время основным средством для терапии этой группы пациентов в России оставались плазматические препараты FIX. Позднее появились рекомбинантные препараты: в 2014 г. впервые был зарегистрирован рекомбинантный препарат FIX со стандартным периодом полувыведения (нонаког альфа), а в 2021 г. – первый рекомбинантный препарат FIX с пролонгированным периодом полувыведения (албутрепенонаког альфа) [15].

Появление албутрепенонакога альфа является существенным прорывом в лечении пациентов с гемофилией В. Данный препарат представляет собой белок, получаемый с помощью технологии слияния рекомбинантного альбумина с рекомбинантным

FIX. За счет этого достигается удлинение периода его полувыведения [16, 17]. Активность FIX после инфузии албутрепенонакога альфа в стандартной дозировке 50 МЕ/кг на 14-й день не опускается ниже 5,5%, что обеспечивает достаточно надежную защиту от кровотечений [17].

Пролонгированный период полувыведения позволяет увеличить интервалы между введениями препарата в режиме профилактики. Стартовый режим во всех возрастных группах – 1 раз/нед. У пациентов 12 лет и старше при хорошем контроле кровотечений может быть рассмотрен режим введений с интервалом 10 или 14 дней, а у пациентов старше 18 лет – с интервалом 21 день [16].

Результаты клинических исследований подтвердили эффективность препарата в контроле кровотечений в режиме профилактики с увеличенными интервалами введения. В исследовании с участием взрослых и подростков с гемофилией В препарат албутрепенонаког альфа назначался в режиме профилактики с инфузиями 1 раз в 7, 10 или 14 дней. Медианы годовой частоты спонтанных кровотечений (ГЧсК) и годовой частоты кровотечений в суставы (ГЧК в суставы) составили 0 для всех профилактических режимов [18, 19]. У пациентов младше 12 лет наилучшие результаты в отношении контроля кровотечений продемонстрировал режим инфузий 1 раз в 7 дней [20].

Профиль безопасности албутрепенонакога альфа типичен для рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови. Большинство НЯ, зафиксированных в ходе применения препарата, были классифицированы как легкие или средней тяжести. У пациентов, ранее получавших терапию FIX, не было выявлено случаев развития ингибиторов

к FIX [18, 20]. Среди 12 пациентов, ранее не получавших терапию FIX, ингибитор развился в 1 случае [21]. Случаев тромботических осложнений выявлено не было. Наиболее частыми НЯ были повышение температуры тела, назофарингит и головная боль [18, 20].

Ребалансирующая терапия гемофилии В

В настоящее время активно изучаются препараты для так называемой ребалансирующей терапии – лекарственные средства, которые не приводят напрямую к замещению дефицита FIX, но изменяют баланс свертывающей системы крови в сторону коагуляции. Преимуществом этих препаратов является их универсальность: они могут применяться вне зависимости от вида гемофилии и от наличия или отсутствия ингибиторов. Кроме того, эти препараты вводятся подкожно, а не внутривенно, что может существенно облегчить пациентам и их родственникам бремя терапии [14]. Некоторые клинические исследования этих препаратов уже закончены, а некоторые находятся в стадии завершения.

Первым препаратом из группы ребалансирующих стал фитусиран – матричная информационная РНК, ингибирующая синтез антитромбина III и снижающая тем самым активность противосвертывающей системы крови. На данный момент опубликованы результаты исследований фитусирана у пациентов с гемофилией А и В старше 12 лет как с ингибиторами, так и без них. Препарат вводился подкожно в дозировке 80 мг 1 раз/мес. Длительность терапии составила 9 мес. В отношении контроля кровотечений препарат продемонстрировал достаточно хорошие результаты: медианы ГЧК, а также ГЧсК и ГЧК в суставы составили 0 вне зависимости от наличия

Рисунок

Прогресс в разработке лекарственных препаратов для лечения гемофилии В. Адаптировано из [14]
 rFIX – рекомбинантный фактор свертывания крови IX; FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам. * – по данным Государственного реестра лекарственных средств на 02.02.2024

Figure
 Progress in the development of drugs for hemophilia B treatment. Adapted from [14]
 rFIX – recombinant blood clotting factor IX; FDA – the United States Food and Drug Administration; EMA – European Medicines Agency. * – according to the State Register of Medicines as of 02.02.2024



ингибиторов. Доля пациентов без кровотечений составила 66% при наличии ингибиторов и 51% без ингибиторов [22, 23]. Также в ходе исследования было отмечено улучшение качества жизни пациентов, по данным опросников. Наиболее частыми НЯ на терапии фитусираном были повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. В связи с развитием у некоторых пациентов тромботических событий продолжается оценка рисков, связанных с применением препарата.

Другой группой ребалансирующих препаратов являются средства, направленные на регуляцию внешнего коагуляционного пути. Они подавляют ингибитор пути тканевого фактора и тем самым позволяют синтезироваться достаточному количеству тромбина, приводя к формированию стабильного фибринового сгустка. К этой группе препаратов относится концизумаб, марстацимаб, бефовацимаб [24].

В клинических исследованиях препарата концизумаб принимали участие пациенты с гемофилией А и В старше 12 лет как с ингибиторами, так и без них. Программа исследований была временно приостановлена в связи с развитием тромботических событий. Это потребовало пересмотра протоколов клинических исследований и изменения подходов к дозированию препарата. Концизумаб вводился подкожно 1 раз/сут. В 1-е сутки пациенты получали нагрузочную дозу из расчета 1 мг/кг, далее дозировка составляла 0,2 мг/кг/сут. По результатам анализа концентрации препарата в крови спустя 4 нед терапии дозировка могла быть скорректирована в пределах 0,15–0,25 мг/кг.

Пациенты получали терапию концизумабом как минимум в течение 24 нед. За время наблюдения средняя ГЧК на терапии концизумабом в группе пациентов с гемофилией В без ингибиторов составила 3,1, с ингибиторами – 1,7. Доля пациентов без кровотечений составила 64%. Наиболее распространенными НЯ были реакции в месте введения препарата, а также реакции гиперчувствительности. После коррекции протокола исследования и изменений в режиме дозирования новых тромботических осложнений в группе пациентов, получавших концизумаб, отмечено не было [25].

В 2023 г. концизумаб был одобрен в Канаде для лечения пациентов старше 12 лет с ингибиторной формой гемофилии В, став первым препаратом из группы ребалансирующей терапии, разрешенным для применения в реальной клинической практике.

Генная терапия гемофилии В

Принцип проведения генной терапии заключается в доставке генетического материала в клетку для замещения функции неработающего гена. В случае

с гемофилией В ген доставляется в гепатоцит, в котором затем начинается синтез FIX. Стоит отметить, что для генной терапии гемофилии В используется вариант гена *F9* Падуа, который отличается 9-кратно более высокой синтетической активностью по сравнению с диким типом. Таким образом, в организме начинается выработка собственного FIX и, как правило, пациентам больше не требуются дополнительные введения препаратов фактора свертывания крови [26, 27].

На данный момент один из препаратов для генной терапии гемофилии В одобрен FDA и EMA [26].

Клинические исследования показали, что после проведения генной терапии у пациентов с гемофилией В средняя активность FIX поддерживается на уровне около 40%, за период наблюдения в 2 года не отмечено тенденции к снижению активности FIX. Клинические результаты генной терапии свидетельствуют о ее высокой эффективности: отмечено снижение ГЧК на 64%, ГЧсК – на 75%, ГЧК в суставы – на 80%. Наиболее типичными НЯ генной терапии являются повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, которые наблюдались в 17% и 9% случаев соответственно. Также характерен гриппоподобный синдром, который отмечался в 13% случаев. Данные НЯ были транзиторными [27].

Каким пациентам с гемофилией В может потребоваться смена терапии?

Результаты наблюдательных исследований показывают, что в реальной клинической практике наиболее распространенными причинами для смены терапии у пациентов с гемофилией являются необходимость улучшения защиты от кровотечений, т. е. фактически низкая эффективность лечения (около 60% случаев) и повышение приверженности к терапии за счет снижения количества инфузий (36% случаев) [27].

Самым важным индикатором эффективности гемостатической терапии, согласно клиническим рекомендациям [1, 28], является частота кровотечений, особенно суставных и спонтанных. В российских рекомендациях по лечению гемофилии приведены клинические критерии недостаточной эффективности профилактической терапии: более 2 спонтанных гемартрозов в год, появление признаков хронического синовита или прогрессирования артропатии, возникновение жизнеугрожающих кровотечений [1]. При наличии объективных клинических данных о недостаточной эффективности профилактической терапии при ее строгом соблюдении должно быть принято решение о смене терапии.

Другим важным параметром терапии является частота введений препарата. Именно бремя

внутривенных инфузий – основная причина нарушения режима терапии. По данным отечественных исследований, в России около 33% пациентов нарушают назначенный профилактический режим, ведущей причиной чего являются именно частые инфузии, а также мнение о том, что нарушение режима не приведет к кровотечениям [29]. Согласно результатам опроса пациентов, желание сократить число внутривенных введений – одна из главных причин для переключения на новые препараты для лечения гемофилии [30]. Особенно актуальна эта проблема в педиатрии, так как у пациентов детского возраста использование периферического венозного доступа существенно затруднено из-за малого размера вен, плохой переносимости детьми повторных венопункций, сложностей с обучением опекунов и пациентов выполнению инфузии [1].

Приводим описание 2 клинических случаев пациентов с гемофилией В, наблюдавшихся в Морозовской ДГКБ, которым была рекомендована смена терапии. Родители пациентов дали согласие на использование информации об их детях в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Мальчик, 2020 года рождения, вес 15 кг. Диагноз: гемофилия В, тяжелая форма. Активность FIX – 0%.

Наследственность отягощена: гемофилией В страдал дедушка по материнской линии. С учетом наследственности уже на 2-й день жизни ребенку была выполнена коагулограмма и установлен диагноз. Вскоре после того, как ребенок начал ходить, в возрасте 8 месяцев, у него развилось первое кровотечение – гематома правого бедра. В связи с этим была начата профилактическая терапия плазматическим препаратом FIX, режим дозирования: 600 МЕ (40 МЕ/кг) 2 раза/нед.

Из-за регулярных внутривенных инфузий к возрасту 3 лет у ребенка возникли существенные трудности с обеспечением венозного доступа. Родителям становилось все сложнее выполнять внутривенные введения препарата, иногда для этого необходимо приезжать в стационар. В результате некоторые введения приходится пропускать, что крайне негативно отражается на соблюдении режима терапии. Контроль кровотечений при этом пока еще удовлетворительный.

В связи с затрудненным венозным доступом для сокращения количества внутривенных инфузий и повышения приверженности к терапии запланирован перевод на препарат албутрепенонаког альфа в режиме 750 МЕ (50 МЕ/кг) 1 раз/нед.

Клинический случай №2

Мальчик, 2014 года рождения, вес 45 кг. Диагноз: гемофилия В, тяжелая форма. Активность FIX – 0,1%.

В семье второй ребенок с гемофилией В. Диагноз установлен в возрасте 8 месяцев во время лечения в Морозовской ДГКБ по поводу обструктивного бронхита. По семейным обстоятельствам ребенку проводилась гемостатическая терапия «по требованию».

В 2015 и 2016 гг. отмечены неоднократные эпизоды кровотечений: гемартрозы правого голеностопного, правого коленного, левого локтевого суставов; гематома правого бедра; почечное и носовое кровотечения.

В 2021 г. ребенок выбыл в другой регион (Тверская область), в связи с чем лечение не проводилось. В июле 2021 г. у него развилось внутримозговое кровоизлияние в левое полушарие, субкортикальное посттравматическое, что привело к правостороннему гемипарезу, который в дальнейшем был купирован на фоне консервативной терапии. По жизненным показаниям пациент госпитализирован в Морозовскую ДГКБ, где была начата активная гемостатическая терапия с введением препарата FIX. После купирования кровотечения ребенок переведен на терапию в режиме профилактики плазматическим препаратом FIX в дозе 2000 МЕ (45 МЕ/кг) 2 раза/нед.

У данного пациента также возникли проблемы с венозным доступом, в связи с чем интервалы между введениями препарата периодически приходилось удлинять. В 2022 г. были отмечены эпизоды кровотечений: гематома правой голени, гематома левой кисти. Кроме того, у пациента отмечены прогрессирование артропатии, а также появление болей в суставах при физической нагрузке. В связи с этим запланирован перевод пациента на препарат албутрепенонаког альфа в режиме дозирования 2250 МЕ (50 МЕ/кг) 1 раз/нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время в лечении пациентов с гемофилией в России был достигнут существенный прогресс, который позволил увеличить как продолжительность, так и качество жизни пациентов [29]. Однако в реальной клинической практике лечения гемофилии все еще сохраняется ряд нерешенных проблем, связанных с эффективностью контроля кровотечений, частотой развития и выраженностью артропатий, существенными трудностями выполнения внутривенных инфузий для пациентов и их родственников [31].

При гемофилии В ситуация осложняется тем, что выбор препаратов для лечения этого заболе-

вания существенно меньше по сравнению с гемофилией А. До недавнего времени имелось всего 2 варианта терапии: плазматические препараты FIX и рекомбинантный FIX со стандартным периодом полувыведения [15]. В связи с этим появление в клинической практике в России новых препаратов для лечения гемофилии В, в частности пролонгированного рекомбинантного FIX, позволит существенно расширить возможности лечения пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zozulya N.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Andreeva T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Vdovin V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7912-3707>

Литература

1. Клинические рекомендации. Гемофилия. ID: 127. 2023. Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127_2 (дата обращения 02.02.2024). [Clinical guidelines. Hemophilia. ID: 127. 2023. Clinical guidelines of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. [Electronic resource] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/127_2 (access date 02.02.2024) (In Russ.)].
2. Сайт Всемирной федерации гемофилии. [Электронный ресурс] URL: <https://wfh.org/article/report-on-the-annual-global-survey-2021-now-available/> (дата обращения 02.02.2024) [The World Federation of Hemophilia website. [Electronic resource] URL: <https://wfh.org/article/report-on-the-annual-global-survey-2021-now-available/> (access date 02.02.2024) (In Russ.)].
3. Яфошкина Т.Ю., Флоринский Д.Б., Пшонкин А.В., Федорова Д.В., Поletaev А.В., Серегина Е.А. и др. Оценка чувствительности и специфичности детского опросника кровоточивости при различных геморрагических заболеваниях. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021; 100 (3): 35–41. [Yafoshkina T.Yu., Florinskiy D.B., Pshonkin A.V., Fedorova D.V., Poletaev A.V., Seregina E.A., et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of the Pediatric bleeding questionnaire in various hemorrhagic disorders. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2021; 100 (3): 35–41. (In Russ.)]
4. Castaman G., Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica* 2019; 104 (9): 1702–9.
5. van den Berg H., Alvarez Roman M., Carcao M., Chambost H., Fischer K., Grentenkort-Andersson N., et al. The type and frequency of bleeds in 870 children with severe hemophilia A and B on primary prophylaxis: Data from the PedNet study group [abstract]. [Electronic resource] URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/the-type-and-frequency-of-bleeds-in-870-children-with-severe-hemophilia-a-and-b-on-primary-prophylaxis-data-from-the-pednet-study-group> (accessed 02.02.2024).
6. Booth J., Oladapo A., Walsh S. et al. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*. 2018; 24: e322–e327.
7. Kihlberg K., Baghaei F., Bruzelius M., Funding E., Holme P.A., Lassila R., et al. No difference in quality of life between persons with severe haemophilia A and B. *Haemophilia* 2023; 29: 987–96.
8. Burke T., Shaikh A., Ali T., Li N., Curtis R., Garcia Diego D.-A., et al. Association of factor expression levels with health-related quality of life and direct medical costs for people with haemophilia B. *J Med Econ* 2022; 25 (1): 386–92.
9. Santoro C., Quintavalle G., Castaman G., Baldacci E., Ferretti A., Riccardi F., Tagliaferri A. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44 (6): 578–89.
10. Dou X., Zhang W., Poon M., Zhang X., Wu R., Feng X., et al. Factor IX inhibitors in haemophilia B: A report of National Haemophilia Registry in China. *Haemophilia* 2023; 29 (1): 123–34.
11. Veltkamp J., Meilof J., Remmelts H., van der Vlerk D., Loe-liger E.A. Another genetic variant of haemophilia B: haemophilia B Leyden. *Scand J Haematol* 1970; 7 (2): 82–90.
12. Funnell A., Crossley M. Hemophilia B Leyden and once mysterious cis-regulatory mutations. *Trends Genet* 2014; 30 (1): 18–23.
13. Pinachyan K., Sivamurthy K., Bensen-Kennedy D. Unmet needs in hemophilia B: perspectives from people living with hemophilia B, healthcare professionals and the healthcare industry. *Haemophilia* 2022; 28 (S1): P0142.
14. Ozelo M., Yamaguti-Hayakawa G. Impact of novel hemophilia therapies around the world. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6 (3): e12695.
15. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 02.02.2024). [State

- Register of Medicines. [Electronic resource] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (access date 02.02.2024) (In Russ.).
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Идельвион, ЛП-007569, дата регистрации 01.11.2021. [Idelvion prescribing information, registration number «ЛП-007569», registration date 01.11.2021. (In Russ.).]
 17. Santagostino E., Negrier C., Klamroth R., Tiede A., Pabinger-Fasching I, Voigt C., et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012; 120 (12): 2405–11.
 18. Santagostino E., Martinowitz U., Lissitchkovet T., Pan-Petes B., Hanabusa H., Oldenburg J., et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127 (14): 1761–9.
 19. Mancuso M., Lubetsky A., Pan-Petes B., Lissitchkov T., Nagao A., Seifert W., et al. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1065–74.
 20. Kenet G., Chambost H., Male C., Halimeh S., Lambert T., Li Y., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Treated Pediatric Patients with Hemophilia B: Results from a Phase 3b Extension Study. *Thromb Haemost* 2020; 120 (4): 599–606.
 21. Lemons R., Wang M., Curtin J., Huth-Kuehne A., Lepatan L., Male C., et al. Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Fusion Protein (rIX-FP) in Previously Untreated Patients with Hemophilia B. [Electronic resource] URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/safety-and-efficacy-of-recombinant-factor-ix-fusion-protein-rix-fp-in-previously-untreated-patients-with-hemophilia-b/> (accessed 02.02.2024).
 22. Srivastava A., Rangarajan S., Kavakli K., Klamroth R., Kenet G., Khoo L., et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10 (5): e322–32.
 23. Young G., Srivastava A., Kavakli K., Ross C., Sathar J., You C.-W., et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401 (10386): 1427–37.
 24. Gualtierotti R., Pasca S., Ciavarella A., Arcudi S., Giachi A., Garagiola I., et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15 (10): 1183.
 25. Jiménez Yuste V., Angchaisuksiri P., Castaman G., Cepo K., Haaning J., Jacobsen S., et al. Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors: Efficacy and Safety Results From the Primary Analysis of the Phase 3 explorer7 Trial. [Electronic resource] URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/concizumab-prophylaxis-in-patients-with-haemophilia-a-or-b-with-inhibitors-efficacy-and-safety-results-from-the-primary-analysis-of-the-phase-3-explorer7-trial/> (accessed 02.02.2024).
 26. Heo Y. Etranacogene Dezaparvoec: First Approval. *Drugs*. 2023; 83 (4): 347-352.
 27. Pipe S. Adults with hemophilia B receiving etranacogene dezaparvoec in the HOPE-B phase 3 trial experience a stable increase in mean factor IX activity and durable hemostatic protection after 24 months follow-up. EAHAD 2023. Poster session, P0156.
 28. Srivastava A., Santagostino E., Duggall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 (Suppl 6): 1–158.
 29. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулёв Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2018; 9–10: 15–34. DOI: 10.26347/1607-2502201809-10026-034 [Krasnova L.S., Vorobyev A.P., Zyкова A.B., Zhulyov Yu.A., Zozulya N.I. *Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007–2017: results of standardization use in therapy. Problems of Standardization in Healthcare* 2018; 9–10: 15–34. (In Russ.).]
 30. von Mackensen S., Kalnins W., Krucker J., Weiss J., Miesbach W., Albisetti M., et al. Hemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia* 2017; 23: 566–74.
 31. Зозуля Н.И., Димитриева О.С. Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А. *Терапевтический архив* 2022; 94 (1): 77–82. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321 [Zozulya N.I., Dimitrieva O.S. *Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A. Therapeutic Archive* 2022; 94 (1): 77–82. (In Russ.).]