

Статья поступила в редакцию 31.01.2023 г.

**Рождественская Ю.О., Миронова А.В., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Черных Н.С., Мозес К.Б., Центр Я.**  
*Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
Кемеровский государственный университет,  
г. Кемерово, Россия,  
Медицинский центр Сорока,  
Беэр Шева, Израиль*

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭМИЦИЗУМАБА У РЕБЕНКА С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

Гемофилия – заболевание, обусловленное наследственным дефицитом плазменных факторов свертывания VIII (FVIII) (гемофилия А) или IX (FIX) (гемофилия В) и характеризующееся кровоточивостью гематомного типа.

Основные терапевтические мероприятия у больных гемофилией направлены на замещение дефицитного фактора, как в период геморрагических проявлений, так и с профилактической целью. Вследствие частых трансфузий препаратов крови примерно у 30 % больных гемофилией А развиваются антитела к фактору VIII. Антитела блокируют прокоагулянтную активность вводимых факторов VIII и IX, и это может стать причиной неэффективности гемостатической терапии в обычно принятых объемах.

В октябре 2018 года на территории РФ зарегистрирован новый лекарственный препарат Эмицизумаб, который представляет собой биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4, которые связывают активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII, который необходим для эффективного гемостаза. В статье приводится первый в Кузбассе случай применения Эмицизумаба у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А.

**Ключевые слова:** гемофилия А; Эмицизумаб; лечение

**Rozhdestvenskaya Yu.O., Mironova A.V., Bolgova I.V., Yunkina Ya.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Chernykh N.S., Moses K.B., Tsender Y.**

Kuzbass Clinical Hospital named after S. V. Belyaev,  
Kemerovo State Medical University,  
Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия  
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel

### THE USE OF EMICIZUMAB IN A CHILD WITH HEMOPHILIA A INHIBITORY FOREMA

Hemophilia is a disease caused by hereditary deficiency of plasma coagulation factors VIII (FVIII) (hemophilia A) or IX (FIX) (hemophilia B) and characterized by hematomous bleeding.

The main therapeutic measures in patients with hemophilia are aimed at replacing the deficient factor both during hemorrhagic manifestations and for preventive purposes. Due to frequent transfusions of blood products, approximately 30 % of patients with hemophilia A develop antibodies to factor VIII. Antibodies block the procoagulant activity of the injected factors VIII and IX, and this may cause the ineffectiveness of hemostatic therapy in the usually accepted volumes.

In October 2018, a new drug Emicizumab was registered in the territory of the Russian Federation, which is a bispecific humanized monoclonal antibodies based on immunoglobulin G4, which bind activated factor IX with factor X to replenish the function of the missing activated factor VIII. The article presents the first case in Kuzbass of using Emizizumab in a child with an inhibitory form of hemophilia A.

**Key words:** hemophilia A; emicizumab; treatment

Гемофилия – заболевание, обусловленное наследственным дефицитом плазменных факторов свертывания VIII (FVIII) (гемофилия А) или IX (FIX) (гемофилия В) и характеризующееся кровоточивостью гематомного типа [1, 2]. Передается по Х-сцепленному рецессивному пути наследования. Примерно у 70 % пациентов имеется положительный семейный анамнез по заболеванию. Причиной

гемофилии являются мутации гена, кодирующие FVIII (Xq28), или гена, кодирующего FIX (Xq27). В 30-35 % случаев возможны спорадические мутации без наличия семейного анамнеза заболевания [3].

В зависимости от активности FVIII и FIX, выделяют степени тяжести гемофилии: при тяжелой форме активность фактора составляет менее 1 %,

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-192-85-88



MNXYGI

Рождественская Ю.О., Миронова А.В., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Черных Н.С., Мозес К.Б., Центр Я. ПРИМЕНЕНИЕ ЭМИЦИЗУМАБА У РЕБЕНКА С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А // Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №1(92). С. 85-88.



при среднетяжелой — 1-5 %, при легкой — более 5 %. Для тяжелой формы гемофилии характерно появление геморрагического синдрома на первом году жизни, с начала активного периода у ребенка (гематомы мягких тканей, посттравматические кровотечения из слизистых, гемартрозы). Поражаются в основном крупные суставы: коленные, голеностопные, локтевые и тазобедренные.

Основные терапевтические мероприятия у больных гемофилией направлены на замещение дефицитного фактора, как в период геморрагических проявлений, так и с профилактической целью. Цель профилактического лечения — предупредить развитие гемофилической артропатии и других тяжелых кровотечений. Пациентам с легкой степенью тяжести необходимо введение концентратов FVIII по требованию. У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести необходимо профилактическое лечение в виде регулярных инъекций концентратов факторов VIII или IX 2-3 раза в неделю [4-6].

Вследствие частых трансфузий препаратов крови примерно у 30 % больных гемофилией А развиваются антитела к фактору VIII. Антитела блокируют прокоагулянтную активность вводимых факторов VIII и IX, и это может стать причиной неэффективности гемостатической терапии в обычно принятых объемах. Титр ингибиторов измеряют в Бетesda-единицах (БЕ). Одна БЕ представляет количество ингибитора, которое инактивирует 50 % одной единицы фактора VIII, введенного в тест-систему, через 2 ч инкубации при температуре 37°C. Пациентов с низким титром ингибитора (менее 5-10 БЕ) можно лечить повышенными дозами фактора. У больных с высоким титром ингибитора (более 10 БЕ) гемостатический эффект может быть достигнут лишь при введении препаратов шунтирующего действия, а именно рекомбинантного активированного фактора VIIa или активированного концентрата протромбинового комплекса [7, 8].

В октябре 2018 года на территории РФ зарегистрирован новый лекарственный препарат Эмицизумаб, который представляет собой биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4, которые связывают активированный фактор IX с фактором X для восполнения функции отсутствующего активированного фактора VIII, необходимого для эффективного гемостаза. Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с фактором VIII и, соответственно, не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов FVIII. Период полувыведения составляет около 26,9 дней, что обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови [9, 10].

В 2018 году Эмицизумаб зарегистрирован в качестве средства рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А с ингибиторами к фактору VIII, а в декабре 2019 года — для лечения пациентов с тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов к фактору VIII.

Представлен клинический случай применения Эмицизумаба у ребенка с гемофилией А тяжелой степени тяжести, ингибиторная форма (анамнестический титр до 160 БЕ), осложненная гемофилической артропатией левого коленного сустава.

В статье приводится первый в Кузбассе случай применения Эмицизумаба у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А.

**Пациент О.**, 2009 года рождения. При рождении у мальчика отмечалась напряженная гематома левого бедра, кровоизлияние в склеру, гематома надключичной области. При обследовании документирована гемофилия А, тяжелая форма (активность ф. VIII 0%). После выписки из роддома в течение месяца получал заместительную терапию плазматическим концентратом ф. VIII 200 МЕ/сут 3 раза в неделю. На заместительной терапии в режиме профилактики плазматическим концентратом ф. VIII 500 МЕ/сут 1-2 раза в неделю с 9-месячного возраста. С возраста 1 года рецидивирующие гемартрозы локтевых, коленных суставов. В возрасте 1,5 лет впервые выявлен высокореагирующий ингибитор к ф. VIII 14 БЕ. В 2 года 9 месяцев уровень ингибитора к ф. VIII составил 93,4 БЕ.

Пациент заочно консультирован в июне 2011 г. специалистами Измайловской детской городской больницы, рекомендовано проведение индукции иммунной толерантности (ИИТ) по «Бонскому протоколу», но ИТТ не проведена в связи с недостаточным обеспечением препаратом ФСК VIII. Была проведена смена терапии на препараты шунтирующего действия (ПШД), Ребенок многократно госпитализировался в ГАУЗ КОКБ. Клинически всегда отмечался высокий кожно-геморрагический синдром по гематомному типу кровоточивости, гемартрозы коленных, локтевых, голеностопных суставов, мышечные гематомы. Сформированы контрактуры коленных, локтевых суставов с нарушением походки, резким ограничением функции, ребенок передвигается всегда на костылях (при рецидивах гемартрозов — на кресло-каталке).

На фоне профилактической терапии ПШД прогрессирует гемофилическая артропатия, контроль заболевания крайне сложен. Учитывая прогрессирование гемофилической артропатии, резистентность к терапии ПШД, с июня 2021 г. ребенок получает препарат Эмицизумаб из расчета 1,5 мг/кг/неделю (после введения нагрузочной дозы). В 2022 году продолжена терапия препаратом Эмицизумаб из расчета 3 мг/кг один раз в 2 недели.

Получен хороший клинический ответ на терапию препаратом. Спонтанных кровотечений, гемартрозов не наблюдалось, в дополнительной гемостатической терапии пациент не нуждался, нежелательных явлений на Эмицизумаб не отмечено.

За 16 месяцев терапии Эмицизумабом не зарегистрировано ни одного эпизода спонтанного кровотечения/гемартроза. Значительно улучшилось качество жизни, полностью купирован болевой суставной синдром, мальчик ходит самостоятельно без

помощи костыля/трости. Начал вести более активный образ жизни: катается на велосипеде.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно последней редакции рекомендаций Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH), стандартом лечения для всех пациентов с тяжелой формой гемофилии является регулярная заместительная терапия (профилактика) препаратами гемостаза для предотвращения кровотечения, начатая в раннем возрасте (до 3 лет) для предотвращения скелетно-мышечных осложнений от повторяющихся суставных и мышечных кровотечений. Раннее начало профилактики также снижает риск и частоту встречаемости внутричерепных кровоизлияний, которые чаще всего случаются у детей младшего возраста [3]. Регулярная профилактика с достаточными дозами, начатая в раннем возрасте, может считаться стандартом лечения гемофилии, пока не станет доступным альтернативный вид долгосрочной терапии, такой как генная терапия. Эпизодическая («по требованию») заместительная терапия факторами свертывания больше не должна рассматриваться как вариант долгосрочного лечения.

С 2022 года в Кузбассе на профилактическом лечении препаратом Эмицизумаб находятся четыре

пациента в возрасте до 18 лет. В 2023 г. запланирована терапия Эмицизумабом ещё восьми пациентов.

## ВЫВОДЫ

Эмицизумаб в данном клиническом случае показал высокую эффективность и безопасность. Индукция иммунологической толерантности (ИИТ) является «золотым стандартом» для элиминации ингибитора. Однако у пациентов с невозможностью ее проведения, Эмицизумаб может быть рациональным выбором для пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, из-за его высокой эффективности, постоянной концентрации препарата в крови, удобной для ребенка формы подкожного введения, и кратности введения (1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели или 1 раз в 4 недели), что безусловно повышает приверженность к терапии пациентов, в отличие от применения препаратов шунтирующего действия.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Determination of the number of patients diagnosed with Hemophilia A with and without an inhibitor in the territory of the Russian Federation. Research report. М.: 2019. Russian (Определение количества пациентов с поставленным диагнозом Гемофилия А с ингибитором и без на территории РФ. Отчет по НИР. М.: 2019.)
2. Buckley B, Dreyfus J, Prasad M, Gayle J, Kendter J, Hall E. Burden of illness and costs among paediatric haemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals. *Haemophilia*. 2018; 24(3): e93-e102. DOI: 10.1111/hae.13404
3. Zozulya NI, Kumsikova MA, Polyanskaya TYu, Svirin PV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with hemophilia [Electronic resource]. 2018. Russian (Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свиринов П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с гемофилией [Электронный ресурс]. 2018.) URL: [https://npngo.ru/uploads/media\\_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf](https://npngo.ru/uploads/media_document/284/6abc18ec-97fe-468f-9235-8c0084874289.pdf) (дата обращения: 19.01.2023).
4. Hematology: national guidelines /ed. OA Rukavitsyn. М.: GEOTAR-Media, 2015. Russian (Гематология: национальное руководство /Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.)
5. Yelgina SI, Kondratova LA. Pregnancy course and birth outcomes in young women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 72-78. Russian (Елгина С.И., Кондратова Л.А. Особенности течения беременности и исходы родов у юных женщин //Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5, № 2. С. 72-78.) DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-72-78
6. Expert Council resolution on the use of emicizumab in patients with hemophilia A. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20(2): 168-169. Russian (Резолюция Совета экспертов по вопросу применения препарата Эмицизумаб у пациентов с гемофилией А //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021. Т. 20, № 2. С. 164-165.)
7. Nikolaeva LB, Ushakova GA, Elgina SI. Forecast of population reproduction and reproductive health of girls of Kuzbass. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; 1(40): 19-27. Russian (Николаева Л.Б., Ушакова Г.А., Елгина С.И. Прогноз воспроизводства населения и репродуктивное здоровье девочек Кузбасса //Мать и Дитя в Кузбассе. 2010. № 1(40). С. 19-27.)
8. Instructions for the medical use of the drug emicizumab. [Electronic resource]. Russian (Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс].) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2813> (дата обращения: 19.01.2023).
9. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019; 133(5): 389-398. DOI: 10.1182/blood-2018-08-872291
10. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe Haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017; 179(2): 298-307. DOI: 10.1111/bjh.14844

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Юлия Олеговна, врач гематолог, педиатр, детская поликлиника, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

RODZHESTVENSKAYA Yuliya Olegovna, hematologist, pediatrician, children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

МИРОНОВА Анастасия Владимировна, педиатр, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

MIRONOVA Anastasia Vladimirovna, pediatrician, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

ЮНКИНА Яна Вячеславовна, врач педиатр, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

YUNKINA Yana Vyacheslavovna, pediatrician, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru