



Дмитриев Е.В.✉, Любушкин А.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Медицинская профилактика ингибиторной формы гемофилии А у пациентов из группы высокого риска

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн, анализ и интерпретация данных – Дмитриев Е.В.; выполнение генетических исследований – Любушкин А.В.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 20.07.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: jenyadmitriev24@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить коагуляционный ответ и эффективность разработанного метода профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов из группы высокого генетического риска.

Материалы и методы. В исследование включены 89 мальчиков, состоявших на диспансерном учете в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в 1998–2022 гг. по поводу гемофилии А тяжелой степени. Возраст выявления гемофилии, представленный (здесь и далее в тексте) как медиана (10–90-й процентиля), составил 8,0 (0,2–21,0) месяца, базовая активность фактора VIII – 0,7 (0,4–0,95)%.

Результаты. Для пациентов из группы высокого генетического риска развития ингибиторной формы гемофилии А с так называемыми нулевыми мутациями в качестве метода профилактики мы предлагаем режим введения фактора VIII в дозе 10–15 МЕ/кг 1 раз в неделю на протяжении первых 19 недель. С 20-й по 50-ю неделю введение фактора VIII осуществляют в дозе 25–30 МЕ/кг 1 раз в неделю.

Кумулятивная частота возникновения ингибиторов в группе из 10 детей (3-я группа) высокого генетического риска была $11,2 \pm 10,4\%$. Кумулятивная частота появления патологических ингибиторов свертывания среди 35 пациентов, получавших профилактику ингибиторной формы без учета генетического риска, составила $15,9 \pm 7,7\%$. Среди 21 мальчика, получавшего КФС VIII в режиме остановки кровотечения, ингибиторы зарегистрированы с кумулятивной частотой $43,7 \pm 11,8\%$.

Заключение. Генетическое исследование для выявления пациентов из группы высокого риска и последующая профилактика возникновения патологических ингибиторов свертывания крови показаны всем детям с гемофилией А тяжелой степени.

Ключевые слова: дети, гемофилия А, высокий генетический риск, ингибиторы свертывания, профилактика



Dmitriev E., Lyubushkin A.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

Medical Prevention of the Inhibitory Form of Hemophilia A in Patients from A High Risk Group

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design, analysis and interpretation of data – Dmitriev E.; implementation of genetic research – Lyubushkin A.

Funding: the study had no sponsorship.

Submitted: 20.07.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: jenyadmitriev24@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the coagulation response and the effectiveness of the developed method for preventing the inhibitory form of hemophilia for patients from a high genetic risk group.

Materials and methods. The study included 89 boys who were registered at the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 1998–2022 for severe hemophilia A. The age at diagnosis of hemophilia, presented (here and after in the text) as the median (10–90th percentile) was 8.0 (0.2–21.0) months, baseline factor VIII activity was 0.7 (0.4–0.95)%.

Results. For patients from high genetic risk of developing an inhibitory form of hemophilia A with so-called null mutations, we offer a regimen of factor VIII administration at a dose of 10 IU/kg once a week for the first 19 weeks as a method of prevention. From 20 to 50 weeks, factor VIII is administered at a dose of 25–30 IU/kg once a week.

The cumulative incidence of inhibitors in a group of 10 children (third group) with high genetic risk was $11.2 \pm 10.4\%$. The cumulative incidence of pathological coagulation inhibitors among 35 patients receiving inhibitor prophylaxis without taking into account genetic risk was $15.9 \pm 7.7\%$. Among 21 boys who received FVIII concentrate to stop bleeding, inhibitors were registered with a cumulative frequency of $(43.7 \pm 11.8)\%$

Conclusion. Genetic testing to identify patients at high risk and subsequent prevention of the occurrence of pathological inhibitors of blood clotting are indicated for all children with severe hemophilia A.

Keywords: children, hemophilia A, high genetic risk, clotting inhibitors, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Наиболее серьезным осложнением заместительной терапии у ранее не леченных (РНЛП) или минимально леченных пациентов с гемофилией А является выработка иммунной системой пациента антител к вводимому экзогенному фактору свертывания, представляющему чужеродный для пациента с гемофилией белок. Эти антитела нейтрализуют гемостатический эффект введенного фактора VIII или IX, что приводит

к рецидивирующим эпизодам кровотечения, прогрессирующему повреждению суставов, ухудшению качества жизни и иногда к угрожающим жизни неотложным состояниям [1].

Множество разнообразных факторов риска, таких как возраст первого введения фактора VIII, режим профилактики или введение по факту кровотечения, интенсивность заместительной терапии, и другие неизвестные причины способны стать триггерами в развитии ингибиторной формы гемофилии у РНЛП, и, поскольку эти факторы часто взаимосвязаны, трудно определить относительный вклад каждого отдельного фактора [2–4].

Исследователи убедительно показали большую частоту возникновения патологических ингибиторов свертывания у пациентов с так называемыми нулевыми мутациями, при которых фактор свертывания крови синтезируется в количествах, меньших, чем порог чувствительности метода детекции. При не нулевых мутациях кумулятивная частота появления патологических ингибиторов у ранее не леченных (минимально леченных) пациентов была намного ниже, чем при нулевых мутациях [5–7]. В рамках исследования CANAL (S.C. Gouw et al.) участники показали, что регулярная профилактика кровотечений была связана со снижением риска (RR, 0.4; CI, 0.2–0.8) возникновения ингибиторов на 60% по сравнению с лечением «по требованию» на протяжении первых 50 дней введения концентратов [8, 9].

В пилотном исследовании K. Kurnik et al. (2010) показали, что режим профилактики низкими дозами – 25 МЕ/кг 1 раз в неделю для первых 20–50 дней введения (ДВ) – повышал толерантность к вводимому FVIII и минимизировал выработку антител [10].

Анализ имеющейся информации показывает, что при разработке метода профилактики возникновения патологических ингибиторов свертывания необходимо разделять пациентов, включенных в исследование, по характеру генетических аномалий, режиму гемостатической терапии, выбору величины дозы и кратности введения применяемого КФС (плазменный или рекомбинантный).

Оценка изменений свертывания крови и эффективности методики профилактики ингибиторной формы гемофилии у РНЛП из группы высокого риска в публикациях не приведена, что определило цель исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить коагуляционный ответ и эффективность разработанного метода профилактики ингибиторной формы гемофилии А для пациентов из группы высокого генетического риска.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 89 мальчиков, состоявших на диспансерном учете ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» в 1998–2022 гг. по поводу гемофилии А тяжелой степени. Возраст выявления гемофилии, представленный (здесь и далее в тексте) как медиана (10–90-й процентиля), составил 8,0 (0,2–21,0) месяца, базовая активность фактора VIII – 0,7 (0,4–0,95)%.

Генетический анализ для выявления группы риска проведен у 82 пациентов, чьи родители подписали информированное согласие на осуществление генетического исследования (утверждено этическим комитетом центра 04.11.2019). Исследование



проводилось научным сотрудником лаборатории молекулярно-генетических исследований научного отдела центра А.В. Любушкиным. Инверсия 22-го интрона гена фактора VIII выявлялась по протоколу выполнения инвертированной полимеразной цепной реакции (ПЦР), описанной Rossetti et al. (2005, 2008) [11, 12]. Выявление инверсии 1-го интрона гена фактора VIII проводилось по протоколу Bagnall et al. [13]. Генетический анализ всех экзонов и прилегающих к ним регионов сплайс-сайтов гена фактора VIII выполнялся с применением кастомной панели (Qiagen, Германия), включающей гены FVIII, FIX, vWF, ADAMTS13, FXIII A, FXIII B, методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Все клинически значимые изменения подтверждались с помощью капиллярного секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Scientific, США). Среди 82 пациентов генетические нарушения, которые по классификации A. Pavlova et al. относят к категории «нулевые», выявлены у 60, «не нулевые» – у 22 мальчиков.

Коагулологические исследования выполнены автоматическим коагулометром ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (USA) с использованием оригинальных реагентов Instrumentation Laboratory. Коагулологическое исследование включало, кроме регистрации рутинных хронометрических показателей (АЧТВ, ПТ, ТВ, фибриноген), определение активности фактора VIII одностадийным клоттинговым методом. Титр ингибитора к фактору VIII в единицах Bethesda (BU/ml) определяли методом M. Kasper (1968) с поправкой Nijmegen modification. Для исследований на каждом этапе требовалось 1,5 мл стабилизированной венозной крови, взятой путем пункции периферической вены без наложения жгута.

Профилактика возникновения ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А тяжелой степени была начата в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2011 г. За период с 2010 по 2022 г. гемофилия А тяжелой степени была выявлена впервые у 66 мальчиков. Без учета генетического риска с 2010 по 2019 г. в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии плазменный КФСК VIII получали 35 мальчиков (2-я группа), ингибиторы зарегистрированы у 4; гемостатическую терапию КФСК VIII по факту кровотечения (режим «по требованию») получал 21 пациент (1-я группа), ингибиторы зарегистрированы у 8. Лечащим врачом была предложена терапевтическая тактика: введение КФСК VIII в режиме профилактики ингибиторной формы заболевания или в режиме «по требованию». Разделение пациентов по группам осуществляли на основании выбора 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 в неделю на протяжении первых 50 недель лечения.

После внедрения молекулярно-генетических методов исследования группу высокого генетического риска (2020–2022 гг.) возникновения ингибиторной формы гемофилии составили 10 (3-я группа) ранее не леченных (или минимально леченных) пациентов (РНЛП), имевших так называемые нуль-мутации. По достижении возраста 1 года и приемлемого венозного доступа плазменный концентрат фактора VIII, разрешенный Министерством здравоохранения для применения у детей с периода новорожденности, вводили в дозе 10–15 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю на протяжении первых 19 недель. Начиная с 20-го дня введения (20-я неделя) величина вводимой

недельной дозы составляла 25–30 МЕ/кг. Все пациенты включены в исследование после подписания родителями мальчиков информированного согласия.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы «Статистика 6.0». Результаты представлены как медиана, 10-й и 90-й процентиля. Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определена для попарно связанных вариантов по критерию (T) Вилкоксона. Кумулятивную частоту выявления патологических ингибиторов к фактору свертывания VIII рассчитывали методом Kaplan – Meier, сравнение результатов проводили с использованием критерия log-RankTest. Для оценки эффективности профилактики ингибиторной формы гемофилии применяли отношение шансов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После первого введения 10 пациентам с повышенным риском возникновения ингибиторов свертывания (3-я группа) нагрузочной дозы 12,5 (10,0–15,0) МЕ/кг КФС VIII показатель прироста коагуляционной активности, зарегистрированный через 15 мин, составил 30,0 (24,0–42,0)%. На введение нагрузочной дозы 12,5 (10,0–15,0) МЕ/кг КФС VIII восстановление коагуляционной активности достигло 2,2 (2,0–2,6)%/МЕ·кг⁻¹. Медиана недельной дозы, вводимой с кратностью 1 раз в 7 дней, у всех пациентов составила 125 (125,0–125,0) МЕ КФС VIII. На день начала исследования пациенты имели 2,0 (0,5–5,0) случая кровотечения.

По достижении 5-й недели исследования (5-й день введения по программе профилактики ингибиторной формы гемофилии А) у 10 пациентов 3-й группы изменений в недельной дозировке КФС VIII 125 (125,0–125,0) МЕ не было. На введение недельной нагрузочной дозы КФС VIII 12,5 (11,0–13,2) МЕ/кг коагуляционный ответ через 15 мин после очередной инъекции FVIII составил 26,4 (24,0–31,0)% с восстановлением коагуляционной активности до 2,4 (2,2–2,5)%/МЕ·кг⁻¹. Введение недельной дозы FVIII к 5-й неделе исследования не сопровождалось увеличением числа кровотечений (табл. 1). На протяжении 5 недель у пациентов зарегистрировано 0,0 (0,0–1,0) случая кровотечения, что было меньше ($p = 0,007$; Wilcoxon Matched Pairs Test), чем на день включения в исследование.

На 10-й неделе исследования (10-й день введения) показатели коагуляционной активности после введения недельной профилактической дозы 125 (125,0–125,0) МЕ не отличались ($p > 0,05$; по критерию Вилкоксона) от показателей, зарегистрированных на 5-й неделе и на момент начала программы профилактики ингибиторов. Введение очередной профилактической дозы КФС VIII 12,5 (10,0–15,0) МЕ/кг при медиане массы тела к 10-й неделе 11,0 (9,5–13,4) кг не сопровождалось увеличением числа геморрагических эпизодов. На 10-й неделе у 1 из 10 мальчиков, включенных в исследование, зарегистрирован ингибитор к фактору VIII в титре 5,0 BU/мл. Пациент исключен из исследования и переведен на введение КФС по факту кровотечения с использованием ЛС с шунтирующим механизмом свертывания крови.

Согласно условиям проведения программы профилактики ингибиторной формы гемофилии А пациентам из группы высокого риска по достижении 20-й недели исследования (20-й день введения) скорректировали (табл. 2) недельную дозировку вводимого концентрата фактора VIII до 250 (250,0–250,0) МЕ/нед., отличавшуюся от недельной дозы на день D=0 ($p = 0,007$), на 5-й и 10-й неделях ($p = 0,01$). На введение увеличенной профилактической дозы КФС VIII 21,0 (17,8–27,2) МЕ/кг на 20-й день



Таблица 1
Профилактика ингибиторов у детей из группы высокого риска развития ингибиторов с гемофилией А с 0-го по 20-й день введения КФСК. Результат представлен Me (10-й и 90-й процентилях)
Table 1
Prevention of inhibitors development in children with hemophilia A from high risk group of inhibitors development from 0 to 20 days of administration of FVIII concentrate. The result is represented by Me (10th and 90th percentiles)

Анализируемый показатель	Этапы (день введения) исследования			
	0-й день n=10	5-й день n=10	10-й день n=10	20-й день n=9
Возраст включения в исследование, мес.	13,0 (10,5–15,5)	–	–	–
Масса тела, кг	10,0 (8,0–12,0)	10,0 (9,5–11,5) P _(0–5) =0,017	11,0 (9,5–13,4) P _(0–10) =0,007	12,0 (9,0–14,0) P _(0–20) =0,011
Базовая активность фактора VIII, %	1,0 (0,5–1,2)	–	–	–
Активность фактора VIII на день исследования, %	1,0 (0,6–1,6)	1,0 (0,7–1,3) P _(0–5) =0,465	0,86 (0,5–0,95) P _(0–10) =0,06	0,8 (0,3–2,1) P _(0–20) =0,48
Ингибиторы, BU/ml	0	0	5,0; n=1	0,0
Предшествовало дней введения на день включения	4,5 (0,0–16,0)	–	–	–
Возраст первого введения КФСК, мес.	11,5 (2,0–14,0)	–	–	–
Недельная доза КФСК, ME	125 (125,0–125,0)	125 (125,0–125,0) P _(0–5) =0,108	125 (125,0–125,0) P _(0–5) =0,108	250 (250,0–250,0) P _(0–20) =0,007
Нагрузочная доза, ME/кг	12,5 (10,0–15,0)	12,5 (11,0–13,2) P _(0–5) =0,141	12,5 (10,0–15,0) P _(0–10) =0,176	21,0 (17,8–27,2) P _(0–20) =0,011
Коагуляционный ответ, VIII, %, через 15 мин	30,0 (24,0–42,0)	26,4 (24,0–31,0) n=4; P _(0–5) =0,592	30,0 (1,15–34,6) n=7; P _(0–10) =0,345	43,0 (34,2–57,3) n=8; P _(0–20) =0,0207
Восстановление, %/МЕ·кг ⁻¹	2,2 (2,0–2,6)	2,4 (2,2–2,5) n=4; P _(0–5) =0,592	2,3 (0,1–2,7) n=7; P _(0–10) =0,916	1,9 (1,7–2,4) n=8; P _(0–20) =0,062
Геморрагические события, число случаев на день исследования	2,0 (0,5–5,0)	0,0 (0,0–1,0) P _(0–5) =0,007	0 P _(0–10) =0,012	0,0 (0,0–2,0) P _(0–20) =0,012

Примечание: P – достоверность различия на 5, 10, 20-й день по сравнению со значением на Д=0 по парному Тесту Вилкоксона.

исследования в сравнении с днем начала программы (p=0,01: день 0), 5-м и 10-м днем введения (p=0,01) прирост коагуляционной активности фактора VIII через 15 мин 43,0 (34,2–57,3)% был выше, чем на день 0 (p=0,021), 5-й, 10-й дни (p=0,01). В отличие от прироста коагуляционной активности величина показателя восстановления 1,9 (1,7–2,4)%/МЕ·кг⁻¹ как на этапе начала исследования (P_(0–20)=0,062), так и на 5-й, 10-й неделях не изменилась. Отсутствие отличия в величине показателей восстановления на 20-й неделе в сравнении с днем старта, на 5-й и 10-й неделях исследования указывает на однородность пациентов анализируемой группы и сохранение коагуляционного ответа на введение различной дозы КФСК VIII при отсутствии разницы

Таблица 2
Профилактика ингибиторов у детей из группы высокого риска развития ингибиторов с гемофилией А с 30-го по 50-й день введения КФСК. Результат представлен Ме (10-й и 90-й процентилях)
Table 2
Prevention of inhibitors development in children with hemophilia A from high risk group of inhibitors development from 30 to 50 days of administration of FVIII concentrate. The result is represented by Me (10th and 90th percentiles)

Анализируемый показатель	Этапы (день введения) исследования			
	День 0 n=10	День 30 n=9	День 40 n=9	День 50 n=9
Включен в исследование в возрасте, месяцев	13,0 (10,5–15,5)	–	–	–
Масса тела, кг	10,0 (8,0–12,0)	12,3 (10,0–13,5) P _(0–30) =0,011	12,6 (10,7–14,0) P _(0–40) =0,011	13,0 (11,4–14,0) P _(0–50) =0,011
Базовая активность фактора VIII, %	1,0 (0,5–1,2)	–	–	–
Фактор VIII на день исследования, %	1,0 (0,6–1,6)	1,8 (0,6–4,2) P _(0–30) =0,09	1,3 (0,6–1,4) P _(0–40) =0,736	0,7 (0,4–2,3) P _(0–50) =0,401
Ингибиторы, BU/ml	0	0,0	0,0	0
Предшествовало дней введения на день включения	4,5 (0,0–16,0)	–	–	–
Возраст первого введения КФСК, мес.	11,5 (2,0–14,0)	–	–	–
Недельная доза КФСК, МЕ	125(125,0–125,0)	250 (250,0–350,0) P _(0–30) =0,017	300 (250,0–500,0) P _(0–40) =0,011	500 (250,0–500,0) P _(0–50) =0,011
Нагрузочная доза, МЕ/кг	12,5 (10,0–15,0)	22,6 (18,6–27,0) P _(0–30) =0,017	24,2 (21,0–37,0) P _(0–40) =0,011	35,1 (21,0–38,0) P _(0–50) =0,011
Коагуляционный ответ, VIII, %, через 15 мин	30,0 (24,0–42,0)	42,0 (36,6–59,0) n=7; P _(0–30) =0,0141	57,9 (37,0–77,2) n=8; P _(0–40) =0,012	53,3 (45,0–76,0) n=9; P _(0–50) =0,011
Восстановление, %/МЕ·кг ⁻¹	2,2 (2,0–2,6)	2,0 (1,4–3,0) n=7; P _(0–30) =0,062	2,4 (2,1–2,9) n=8; P _(0–40) =0,071	1,7 (1,4–3,0) n=9; P _(0–50) =0,115
Геморрагические события, число случаев на день исследования	2,0 (0,5–5,0)	0,0 (0,0–2,0) P _(0–30) =0,012	0,0 (0,0–2,0) P _(0–40) =0,046	1,5 (0,0–4,0) P _(0–50) =0,138

Примечание: P – достоверность различия на 30, 40, 50-й день по сравнению со значением на Д=0 по парному Тесту Вилкоксона.

в количестве кровотечений ($p>0,1$). Титр ингибитора на 20-й неделе исследования составил в целом по группе из 9 пациентов 0 BU/мл. У 1 мальчика из 9 был зарегистрирован ингибитор в клинически не значимом титре 0,07 BU/ml. К концу 20-й недели исследования пациенты имели 0,0 (0,0–2,0) случая кровотечений, что было меньше ($p=0,012$; парный тест Wilcoxon), чем на день начала исследования. Все случаи кровотечений связаны с травмой.

На 30-й и 50-й неделях (30-й и 50-й день введения) программы профилактики ингибиторов недельная доза FVIII варьировала от 250 (250–350) МЕ/нед. до 500 (250,0–500,0) МЕ/нед. в сравнении с днем начала исследования ($p=0,011$) при массе тела

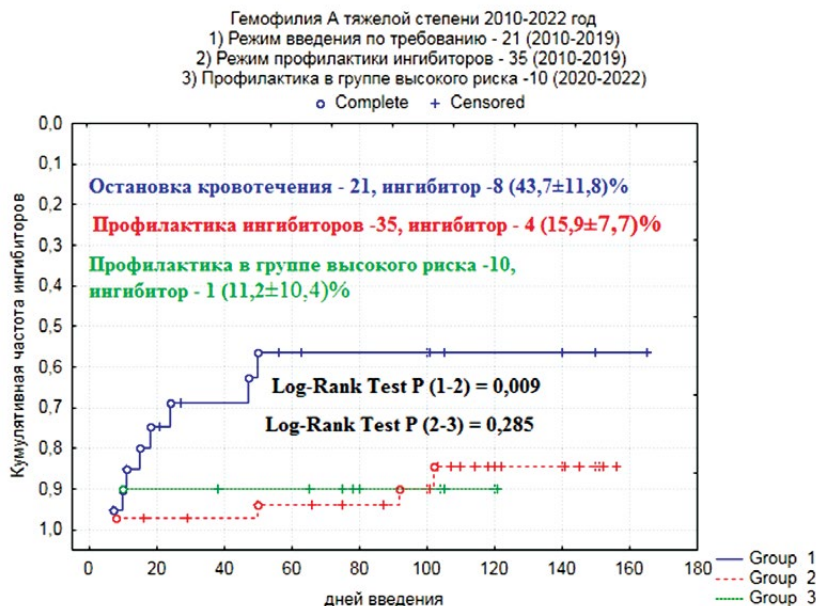


от 12,3 (10,0–13,5) кг до 10,0 (11,4–14,0) кг на 30-й и 50-й день исследования ($p=0,01$) соответственно.

Величины недельной профилактической дозы на 30-й и 50-й день исследования 22,6 (18,6–27,0) МЕ/кг и 35,1 (21,0–38,0) МЕ/кг соответственно достоверно отличались от дозировок лекарственного средства (ЛС).

Дозировка 12,5 (10,0–15,0) МЕ/кг в неделю, назначенная на день $D=0$ ($p<0,01$), не имела различий с дозировкой ЛС по достижении 20-й недели профилактического лечения. Показатели прироста коагуляционного ответа через 15 мин после введения FVIII на 30-й и 50-й неделе профилактики ингибиторов были выше аналогичных показателей на день включения ($p=0,01$), но достоверного различия в показателе восстановления коагуляционной активности между указанными временными точками не зарегистрировано ($p>0,06$) (табл. 2).

Сравнительная характеристика терапевтических подходов заместительной терапии, в том числе и подхода по профилактике в зависимости от учета генетического риска, не выявила увеличения числа ингибиторных форм. Кумулятивная частота появления патологических ингибиторов свертывания среди 35 пациентов, получавших профилактику ингибиторной формы без учета генетического риска (2-я группа), составила $15,9\pm 7,7\%$. Кумулятивная частота возникновения ингибиторов в группе из 10 детей (3-я группа) высокого генетического риска составила $11,2\pm 10,4\%$. Среди мальчиков, получавших КФСК VIII в режиме остановки кровотечения (2-я группа), ингибиторы зарегистрированы с кумулятивной частотой $43,7\pm 11,8\%$ (см. рисунок).



Кумулятивная частота возникновения патологических ингибиторов свертывания в зависимости от режима введения КФСК VIII

Cumulative incidence of pathological inhibitors depending on the mode of administration of FVIII concentrate

Проведенное нами ранее [14] исследование показало, что относительный риск (ОР) возникновения ингибиторной формы гемофилии при нулевых мутациях в пределах 95% ДИ был в 6,97 (0,65–31,2) раза выше, чем при не нулевых. Возраст выявления гемофилии (ОШ: 0,99; 95% ДИ (0,93–1,024); $p=0,991$), возраст первого введения КФСК (до или после 1 года) на возникновение ингибиторов свертывания существенного влияния не оказывали. Такие показатели, как возраст выявления гемофилии, базовая активность фактора VIII, с появлением патологических ингибиторов связаны не были. Поэтому для выделения пациентов с высоким риском появления патологических ингибиторов свертывания необходим поиск генетических аномалий.

Мы показали, что введение плазменного КФСК VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю ранее не леченным (или минимально леченным) пациентам способствовало снижению кумулятивной частоты возникновения патологических ингибиторов до $15,9 \pm 7,7\%$ (4 из 35) по сравнению с $43,7 \pm 11,8\%$ (8 из 21) среди детей, получавших гемостатическую терапию в связи с необходимостью остановки кровотечения [14].

После выявления ингибиторов в титре, превышающем 0,6 Ед/мл, всем пациентам прекращали введение фактора VIII. Пациентов по факту очередного кровотечения переводили на введение лекарственных средств с шунтирующим механизмом активации свертывания крови. Препаратом первой линии заместительной гемостатической терапии было лекарственное средство Фейба в дозе 100 МЕ/кг каждые 12 ч [1]. В состав Фейбы на каждую 1000 МЕ препарата входит фактор VIII в количестве до 100 МЕ. При систематическом введении Фейбы происходит введение КФСК VIII в дозе 10 МЕ/кг 2 раза в сутки. Периодическое введение фактора VIII в дозе 10 МЕ/кг не сопровождалось повышением титра ингибиторов. Данное обстоятельство определило инициальную величину плазменного КФСК VIII.

Внедрение с 2010 г. систематического (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100-й дни введения) контроля свертывания крови позволило в течение последующих 10 лет выявить у 12 пациентов появление патологических ингибиторов в первые 50 дней введения после начала использования КФСК VIII. Следует отметить, что у 10 из 12 пациентов ингибиторы возникли в первые 20 дней введения. Приведенный аргумент стал основанием для использования минимальной инициальной дозы КФСК VIII 10–15 МЕ/кг 1 раз в неделю в первые 20 дней введения [14, 15].

Исследования, проведенные нами на подготовительном этапе, позволили сформулировать гипотезу профилактики ингибиторов свертывания у детей из группы высокого риска. Основу гипотезы составили проведение генетического тестирования и определение типа мутации гена фактора VIII, последующее использование по достижении возраста 1 года плазменного концентрата фактора VIII в дозе 10–15 МЕ/кг массы тела (с учетом фасовки) 1 раз в неделю на протяжении первых 19 недель введения пациентам из группы высокого генетического риска с гемофилией А. Начиная с 20-го дня введения вводимая доза была повышена до 25–30 МЕ/кг.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое исследование для выявления пациентов из группы высокого риска возникновения патологических ингибиторов свертывания крови показано всем детям с гемофилией А. К группе высокого риска появления патологических ингибиторов свертывания относят минимально или ранее не леченных пациентов



с так называемыми нуль-мутациями в гене фактора VIII. В профилактике ингибиторной формы гемофилии нуждаются все пациенты из группы высокого риска.

Плазменный концентрат фактора VIII, разрешенный для применения у детей с периода новорожденности, вводят в дозе 10–15 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю на протяжении первых 19 недель. Начиная с 20-го дня введения (20-я неделя) величина вводимой недельной дозы составляет 25–30 МЕ/кг. Систематический (5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100-й дни введения) контроль свертывания крови с регистрацией титра ингибиторов и коагуляционного ответа на введение очередной профилактической дозы плазменного КФС VIII позволяет своевременно изменить режим профилактики ингибиторной формы заболевания и выбрать оптимальный режим гемостатической терапии. Профилактика ингибиторной формы гемофилии А минимальными дозами КФС VIII, начатая по достижении возраста 1 года, на протяжении 50 недель не сопровождается увеличением числа случаев геморрагических осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26(suppl 6):1–158.
2. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13:149–155.
3. Batorova A, Jankovicova D, Morongova A, et al. Inhibitors in Severe Hemophilia A: 25-Year Experience in Slovakia. *ThrombHemost*. 2016;42:550–562.
4. Maclean PS, Richards M, Williams M, et al. Paediatric Working Party of UKHCDO. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17:282–287.
5. Rosendaal FR, Palla R, Garagiola I, et al. Genetic risk stratification to reduce inhibitor development in the early treatment of hemophilia A: a SIPPET analysis. *Blood*. 2017;130(15):1757–1759. doi: 10.1182/blood-2017-06-791756
6. Keipert C, Drechsel-Bauerle U, Oberle D, et al. Epidemiological Challenges in Rare Bleeding Disorders: FVIII inhibitor Incidence in Haemophilia A Patients – A Known Issue of Unknown Origin. *Int. J. Environ. Res. PublicHealth*. 2021;18:225. doi: 10.3390/ijerph18010225
7. Liesner R J, Abraham A, Altisent C, et al. Simoctocog Alfa (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021. doi: 10.1055/s-0040-1722623
8. Gouw SC, van der Bom JG, 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;109:4648–4654.
9. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. Randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054–64.
10. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16:256–62.
11. Rossetti L. Genotyping the Hemophilia Inversion Hotspot by Use of Inverse PCR. *Clinical Chemistry*. 2005;51(7):1154–1158.
12. Rossett LC. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int 2h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6:830–836.
13. Bagnall RD. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168–174.
14. Dmitriev E.V., Volkova L.I., Aleinikova O.V., et al. The prophylaxis of severe hemophilia A with inhibitors in children in the Republic of Belarus: a 12-year experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;3:37–42. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-XX-XX. (in Russian)
15. Dmitriev E.V., Liubushkin A.V. Risk factors for coagulation inhibitor development in children with severe hemophilia A. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;3:44–50. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-XX-XX. (in Russian)